



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 19.05.1969 (P. 133682)

Pierwszeństwo: 21.05.1968
27.11.1968 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 15.03.1973

Opis patentowy opublikowano: 18.02.1976

MKP C07d 29/38

Int. Cl.²
C07D 221/02

CZYMNI

Urzędu Patentowego
Rzeczypospolitej Polskiej

Twórcy wynalazku: Ernst Jucker, Anton Ebnöther, Jean-Michel Bastian

Uprawniony z patentu: Sandoz Aktiengesellschaft, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania 2,5-dwumetylo-1,3,4,9b-czterowodoro- -2H-indeno 1,2-c pirydyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2,5-dwumetylo-1-3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno[1,2-c]pirydyny o wzorze 1, ewentualnie w postaci jej soli z nieorganicznymi i organicznymi kwasami.

Wytwarzana sposobem według wynalazku 2,5-dwumetylo-1,3,4,9b-tetrahydro-2H-indeno[1,2-c]pirydyna i jej sole znajduje zastosowanie do celów leczniczych jako lek.

Sposobem według wynalazku wytwarza się związki o wzorze 1, oraz jego sole, przez odszczepienie wody od 2,5-dwumetylo-5-hydroksy-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno[1,2-c]pirydyny o wzorze 2 lub traktując mocnymi kwasami 1-fenilo-1-/4-hydroksy-1-metylopiperydylo-4/-etan-1-ol o wzorze 3 lub 1-fenilo-1-/1-metylo-1,2,3,6-czterowodoro-pirydylo-4/-etan-1-ol o wzorze 4, po czym związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w sole drogą reakcji z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

Według odmiany sposobu według wynalazku otrzymuje się również związki o wzorze 1 przez traktowanie 1-fenilo-1-/1-metylo-1,2,3,6-czterowodoro-pirydylo-4/-etan-1-ol o wzorze 4, po czym związki po czym otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sole drogą reakcji z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

Sposób polegający na odszczepianiu wody od związku o wzorze 2 można na przykład przeprowadzić następująco: celem odszczepienia wody traktuje się 2,5-dwumetylo-5-hydroksy-1,2,3,4,4a,9b-

2

-sześciowodoro-5H-indeno[1,2-c]pirydynę w postaci wolnej zasady lub soli addycyjnej z kwasem w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej w ciągu około 1/2—24 godzin środkami odszczepiającymi wodę. Następnie odparowuje się mieszaninę reakcyjną do sucha i powstającą sól addycyjną z kwasem związku o wzorze ogólnym 1, ewentualnie oczyszcza znany-
mi metodami, na przykład przez krystalizację z odpowiednich rozpuszczalników, takich jak niższe alkohole, jak izopropanol.

Celem odszczepienia wody stosuje się zwłaszcza mocne kwasy. Przykładami odpowiednich kwasów są kwasy mineralne /na przykład w roztworze wodnym lub alkoholowym/ jak kwas solny, bromowodór, jodowodór, kwas siarkowy, kwas fosforowy lub również mocne kwasy organiczne, na przykład organiczne kwasy sulfonowe jak kwas metanosulfonowy, benzenosulfonowy i naftaleno-1,5-dwusulfonowy.

Jako środek odszczepiający wodę można również stosować chlorki kwasowe mocnych kwasów, takie jak chlorek tionylu lub chlorek kwasu metanosulfonowego lub bezwodniki kwasowe, takie jak bezwodnik kwasu octowego, jak również inne odczynniki nadające się do odszczepiania wody, na przykład pięciotlenek fosforu. Korzystnie ogrzewa się związek o wzorze ogólnym 2 w ciągu około 10—45 minut z 4—6n roztworem chlorowodoru w niższym alkanolu, takim jak etanol, do wrzenia pod

chłodnicą zwrotną i następnie odparowuje mieszaninę reakcyjną do sucha, przy czym jako pozostałość otrzymuje się chlorowodorek 2,5-dwumetylo-1,3,4,9b-czterowodoru-2H-indeno[1,2-c]pirydyny.

Związek o wzorze 1 można także wytwarzać sposobem według wynalazku traktując związek o wzorze 3,4 lub 5 mocnymi kwasami, na przykład wodnym roztworem bromowodoru lub wodnym roztworem kwasu solnego lub siarkowego lub kwasem metancsulfonowym. Tak na przykład dodaje się 1-fenilo-1-/-1-metylo-1,2,3,6 - czterowodoropirydylo-4/etan-1-ol do około 48% wodnego roztworu bromowodoru, miesza następnie w ciągu około 2 godzin w temperaturze 20°—70°C i odparowuje mieszaninę reakcyjną do sucha, otrzymując jako pozostałość bromowodorek 2,5-dwumetylo-1,3,4,9b-czterowodoru-2H-indeno[1,2-c]pirydyny. Działając następnie roztworem wodorotlenku amonowego można otrzymać wolną zasadę. 2,5-dwumetylo-1-3,4,9b-czterowodoru-2H-indeno[1,2-c]pirydynę o wzorze ogólnym 1 można wydzielić jako wolną zasadę lub też w postaci jej soli i oczyścić znanymi metodami. Jest to zasadowa substancja, tworząca z nieorganicznymi i organicznymi kwasami sole, zwykle rozpuszczalne w wodzie i krystaliczne.

Związki o wzorze ogólnym 1 i ich sole z farmakologicznie dopuszczalnymi i stosowanymi kwasami, w następującej charakterystyce farmakologicznej, nazwane krótko nowymi substancjami, wykazują przy niskiej toksyczności ciekawe własności farmakodynamiczne i dlatego nadają się do stosowania jako leki. Tak więc w badaniach na zwierzętach wykazano zwłaszcza własności uspokajająco-neuroleptyczne, na przykład przez potęgowanie narkozy barbituranowej i hamowanie spontanicznej i wywołanej za pomocą amfetaminy czynności ruchowej u myszy. Nowe substancje wytworzone sposobem według wynalazku wykazują również silne działanie na agresywność u myszy, wywołaną przez odosobnienie. Czynność neuroleptyczna nowych substancji ujawnia się również u szczurów, hamując warunkowy odruch ucieczki „pole jump experiment”, „shuttle box situation”. Ponadto nowe substancje wywołują u szczurów stan kateptyczny.

Działanie hamujące nowych substancji na potęgę, wywołaną przez tetrabenazynę u szczurów wskazuje na własności przeciwdepresyjne tych substancji.

Własności przeciwbólowe nowych substancji ujawniają się na przykład w teście „gorącej płytki” /„hot plate”/ w dawce około 3,0 mg/kg /dootrzewnowo/ lub około 2,3 mg/kg /doustnie/, w hamowaniu zespołu p-benzochinonowego u myszy i w teście na ogonie małpy w dawce około 3,2 mg/kg /doustnie/ lub około 0,6 mg/kg dootrzewnowo u małp rhesus.

Dla podanych powyżej zakresów wskazań stosowane dawki różnią się w zależności od sposobu podawania i leczonych schorzeń. W zasadzie uzyskuje się jednak zadowalające wyniki u małych ssaków przy dawce dziennej około 0,1—10 mg/kg wagi ciała. Tę dawkę dzienną można w razie potrzeby podawać w 2 do 3 partiach lub w postaci o przedłużonym działaniu. Dla większych ssaków

dawka dzienna wynosi około 10—600 mg/ przy przyjęciu wagi ciała 70 kg/, przy podawaniu doustnym zawierają dawki częściowe około 5—50 mg nowej substancji, poza stałymi lub ciekłymi nośnikami lub rozcieńczalnikami.

Doświadczenia na zwierzętach, służące do wykazania własności farmakologicznych nowych substancji, opisano w poniżej wymienionych publikacjach, jeżeli nie są one od dawna znanymi standardowymi metodami lub też są one modyfikacjami metod, opisanych w tych publikacjach.

Potęgowanie narkozy barbituranowej — Winter, J. Pharmacol. and Exp. Therap. 94 /1948/, 7.

Agresywność u myszy, wywołana za pomocą odosobnienia — Valzelli i inni: European J. Pharmacol. 2, /1967/, 144.

„Pole jump experiment” — Taeschler i Cerletti: Nature /London/ 811, /1959/, 823, Taeschler, Cerletti i inni: Psychiatria et Neurologia 139 /1960/ nr. 1—2. Cook i Weidly, Ann.N.Y.Acad.Sci. 66. /1965/, 740.

Antagonizm w stosunku do tetrabenazyny — Halliwell i Quinton, Brit.J.Pharmac. 23 /1964/, 330, /Modyfikacja tej metody przez zastąpienie rezepiny tetrabenazyną/.

Test „hot plate” — Woolfe i Mc Donald: J. Pharmacol and Exp. Therap. 80 /1944/, 300.

Zahamowanie zespołu p-benzochinonowego — Okun i inni, J. Pharmacol and Exp. Therap. 139 /1968/, 107, Seigmund i inni Proc. Soc. Exp. Biol. 95 /1957/, 729.

Test na ogonie małpy — D. Roemer. Proceeding of the International Symposium on Pain, Paris, Kwiecień 1967 w „Pain” — Academic Press New York, London /1968/, str. 165—170/.

Dzięki cennym własnościom farmakodynamicznym mogą nowe substancje wytworzone sposobem według wynalazku znaleźć zastosowanie w leczeniu stanów psychotycznych, neurotycznych i depresyjnych, jak również w przypadkach klinicznych w których wskazane jest leczenie psychotropowe. Nowe substancje mogą ponadto znaleźć zastosowanie w medycynie wewnętrznej jako środki przeciwbólowe i we wszystkich przypadkach w których pożądane jest uśmierzanie bólu.

Nowe substancje jako środki lecznicze można podawać jako takie lub w odpowiedniej postaci leku doustnie lub pozajelitowo. Celem wytworzenia odpowiednich postaci leku, przerabia się nowe substancje z nieorganicznymi lub organicznymi, farmakologicznie obojętnymi substancjami pomocniczymi.

Stosuje się na przykład do tabletek i drażetek: cukier mleczny, skrobię, talk, kwas stearynowy i podobne do kapsułek: kwas winowy, cukier mleczny itp. dla preparatów do zastrzyków: wodę, alkohol, glicerynę, oleje roślinne itp., do czopków: naturalne lub utwardzane oleje i woski i tym podobne. Ponadto mogą te preparaty zawierać odpowiednie środki konserwujące, stabilizujące lub powierzchniowo czynne, ułatwiające rozpuszczanie, słodzące lub barwiące, zapachowe i podobne.

Do odpowiednich preparatów należą na przykład tabletki lub kapsułki żelatynowe, zawierające

10–30 mg chlorowodoru 2,5-dwumetylo-1,3,4, 9b-czterowodoro-2H-indeno[1,2-c]pirydyny.

Celem wytworzenia tabletek granuluje się na przykład około 6 części chlorowodoru 2,5-dwumetylo-1,3,4, 9b-tetrahydro-2H-indeno[1,2-c]pirydyny z około 12 częściami kwasu winowego, po 2,5 części poliwinylpyrrolidonu i talku, około 5 częściami skrobi kukurydzianej, około 1 częścią kwasu stearynowego i około 71 częściami cukru mlekowego i z otrzymanego granulatu tłoczy tabletki. Celem wytworzenia kapsulek żelatynowych miesza się, na przykład, około 1 część chlorowodoru 2,5-dwumetylo-1,3,4, 9b-tetrahydro-2H-indeno[1,2-c]pirydyny z około 2 częściami kwasu winowego i około 36 częściami cukru mlekowego i otrzymaną mieszaniną napęnia kapsułki.

Produkty wyjściowe, potrzebne do wytworzenia 2,5-dwumetylo-1,3,4, 9b-czterowodoro-2H-indeno[1,2-c]pirydyny można wytworzyć na przykład w następujący sposób.

Związek o wzorze ogólnym 2 otrzymuje się podając reakcji 2-metylo-5-okso-1,2,3,4,4a, 9b-sześciowodoro-5H-indeno[1,2-c]pirydyny o wzorze ogólnym 6 w eterze o otwartym łańcuchu lub cyklicznym jak eter dwuetylowy, z metylkiem litowym i wytworzony produkt reakcji poddaje hydrolizie na przykład za pomocą wodnego roztworu chlorku amonowego. Związek o wzorze ogólnym 4 wytwarza się przeprowadzając 1-fenilo-1-/pirydylo-4/etan-1-ol o wzorze 7 w odpowiedni związek N-metylopirydyniowy, na przykład za pomocą reakcji z bromkiem metylu lub jodkiem metylu i redukując związek N-metylopirydyniowy do związku o wzorze 4. Redukcję tę przeprowadza się zwłaszcza za pomocą borowodoru sodowego w rozpuszczalniku, obojętnym w warunkach reakcji, na przykład w metanolu lub innym alkanolu, w danym przypadku w mieszaninie z wodą.

Związek o wzorze ogólnym 3 wytwarza się podając bromowaniu przy węglu 4,4-benzoilo-1-metylopirydynę, na przykład poddając bromowodorek reakcji z bromem w kwasie octowym lodowatym, powstała 4-benzoilo-4-bromo-1-metylopirydynę poddając reakcji z alkoholem metalu alkalicznego i traktując produkt reakcji kwasem i tak wytworzoną 4-benzoilo-4-hydroksy-1-metylopirydynę poddając reakcji z chlorowcem metylomagnezowym w łańcuchowym lub cyklicznym eterze i przeprowadzając za pomocą hydrolizy powstały produkt reakcji w 1-fenilo-1-/4-hydroksy-1-metylopirydylo-4/etan-1-ol.

Związek o wzorze ogólnym 5 wytwarza się przez odszczepienie wody z 1-fenilo-1-/1-metylo-1,2,3,6-czterowodoropirydylo-4/etan-1-olu. Odszczepienie wody można przeprowadzić przez ogrzewanie z kwasami. Nadają się do tego celu zarówno kwasy nieorganiczne jak na przykład kwas solny jak też kwasy organiczne. Reakcję tę można w danym przypadku przeprowadzić również w rozpuszczalniku obojętnym w warunkach reakcji. Wytworzony związek o wzorze ogólnym 5 można w danym przypadku, działając nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, przeprowadzić w jego sól addycyjną z kwasem.

W poniższych przykładach, bliżej objaśniających

sposób według wynalazku, nie ograniczając jednak jego zakresu w żadnej mierze, wszystkie temperatury podane są w stopniach Celsjusza i nie są korygowane.

Przykład I. 2,5-dwumetylo-1,3,4, 9b-czterowodoro-2H-indeno[1,2-c]pirydyna.

Roztwór 14 g 2,5-dwumetylo-5-hydroksy-1,2,3,4,4a, 9b-sześciowodoro-5H-indeno[1,2-c]pirydyny w 200 ml 5n etanolowego roztworu chlorowodoru ogrzewa się w ciągu 15 minut do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje się roztwór do sucha. Po dwukrotnej krystalizacji pozostałości z izopropanolu otrzymuje się czysty chlorowodorek 2,5-dwumetylo-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno[1,2-c]pirydyny o temperaturze topnienia 201–203°C z rozkładem.

Stosowaną jako produkt wyjściowy 2,5-dwumetylo-5-hydroksy-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno[1,2-c]pirydynę można wytworzyć w następujący sposób.

Do zawiesiny 32,2 g 2-metylo-5-keto-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno[1,2-c]pirydyny w 300 ml absolutnego eteru wkrapla się w temperaturze –30°C podczas mieszania 100 ml 4,4% roztworu eterowego metylolitu. Po zakończeniu wkraplania miesza się 3 godziny w temperaturze –20°C wkrapla do mieszaniny reakcyjnej, chłodząc lodem i w atmosferze azotu 90 ml 20% roztworu chlorku amonowego i ekstrahuje eterem. Połączony ekstrakt eterowy suszy się nad siarczanem magnezowym, oddziela siarczan magnezowy przez odsączenie i przesącz odparowuje do sucha. Z pozostałości, będącej krystalicznym surowym produktem, otrzymuje się po dwukrotnej krystalizacji z eteru dwuizopropylowego czystą 2,5-dwumetylo-5-hydroksy-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno[1,2-c]pirydynę o temperaturze topnienia 132–134°C.

Przykład II. 2,5-dwumetylo-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno[1,2-c]pirydyna 2,3 g 1-fenilo-1-/1-metylo-1,2,3,6-czterowodoropirydylo-4/etan-1-olu dodaje się porcjami podczas mieszania do 30 ml 48% wodnego roztworu bromowodoru. Mieszaninę miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej i następnie odparowuje do sucha w temperaturze 60°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadaje się 2n roztworem wodorotlenku amonowego, akstrahuje uwolnioną zasadę benzenem i suszy ekstrakty nad siarczanem magnezowym. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik i pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem, przy czym 2,5-dwumetylo-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno[1,2-c]pirydyna destyluje w temperaturze 95–100°C /pomiar temperatury w łaźni powietrznej/. Po krystalizacji z izopropanolu chlorowodorek topi się w temperaturze 201–203°C z rozkładem.

Stosowany jako produkt wyjściowy 1-fenilo-1-/1-metylo-1,2,3,6-czterowodoropirydylo-4/etan-1-ol można wytworzyć w następujący sposób.

Do roztworu 9,6 g 1-fenilo-1-/pirydylo-4/etan-1-olu w 100 ml metanolu wprowadza się podczas mieszania w temperaturze –10°C do 0°C gazowy bromek metylu. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez noc w temperaturze pokojowej i następnie

odparowuje do sucha. Pozostałość zadaje się 350 ml metanolu i dodaje porcjami podczas mieszania 18,4 g borowodoru sodowego, utrzymując temperaturę za pomocą chłodzenia 20—30°C. Następnie miesza się w ciągu 17 godzin w temperaturze pokojowej, odparowuje mieszaninę reakcyjną w temperaturze 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem, zadaje pozostałość 100 ml wody i ekstrahuje kilkakrotnie chloroformem. Fazy organiczne łączy się, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostaje 1-fenylo-1-/1-metylo-1,2,3,6-czterowodoropirydylo-4/ etan-1-ol, posiadający po krystalizacji z benzenu temperaturę topnienia 138°—140°C.

Przykład III. 2,5-dwumetylo-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno[1,2-c]pirydyna.

Roztwór 50 g 1-fenylo-1-/1-metylo-1,2,3,6-czterowodoropirydylo-4/etan-1-olu w 500 ml 20% kwasu solnego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 15 godzin. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się w temperaturze 60°C pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zadaje wodą i do roztworu dodaje węglanu potasowego do silnie alkalicznej reakcji /pH około 10/. Uwolnioną zasadę ekstrahuje się eterem, połączone eterowe ekstrakty suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem z szklanej rurki z kulkami. Temperatura wrzenia 130°C—140°C przy 0,2 mm Hg (pomiar temperatury w łaźni powietrznej). Destylat rozpuszcza się w 30 ml izopropanolu i zadaje obliczoną ilość roztworu chlorowodoru w etanolu, przy czym po oziębieniu do temperatury 0°C wykryszcza się czysty chlorowodorek 2,5-dwumetylo-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno[1,2-c] pirydyny o temperaturze topnienia 201—203°C z rozkładem.

Przykład IV 2,5-dwumetylo-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno[1,2-c]-pirydyna.

Roztwór 36 g 1-fenylo-1-/1-metylo-1,2,3,6-czterowodoro-pirydylo-4/etanu w 300 ml 47% bromowodoru pozostawia się w ciągu 3 godzin w temperaturze otoczenia celem przereagowania. Mieszaninę reakcyjną przerabia się jak opisano w przykładzie III, przy czym otrzymuje się chlorowodorek 2,5 - dwumetylo - 1,2,4,9b-czterowodoro-2H-indeno[1,2-c] pirydyny o temperaturze topnienia 201°—203°C z rozkładem.

Użyty jako produkt wyjściowy 1-fenylo-1-/1-me-

tylo - 1,2,3,6 - czterowodoro - pirydylo-4/etan można wytworzyć następującym sposobem.

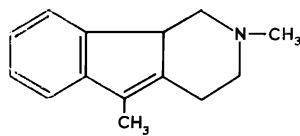
Roztwór 54,2 g 1-fenylo-1-/1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4/etan-1-ol- w 300 ml 2n kwasu solnego ogrzewa się w ciągu 1 godziny do temperatury 100°C. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, pozostałość zadaje wodą i roztwór zadaje węglanem potasowym do silnie alkalicznej reakcji /pH około 10/. Po wyekstrahowaniu uwolnionej zasady eterem i wysuszeniu połączonych eterowych ekstraktów nad siarczanem magnezowym odparowuje się rozpuszczalnik. Za pomocą destylacji pozostałości pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się czysty 1-fenylo - 1-/1-metylo-1,2,3,6-czterowodoro-pirydylo-4/etan o temperaturze wrzenia 103°—105°C przy 0,008 mm Hg.

Celem przeprowadzenia zasady w kwaśny maleinian zadaje się roztwór eterowy zasady nasyconym roztworem eterowym obliczonej ilości kwasu maleinowego, przy czym krystalizacja następuje spontanicznie. Po krystalizacji tak wytworzonego produktu z acetonu/eteru otrzymuje się kwaśny maleinian 1-fenylo-1-/1-metylo-1,2,3,6-czterowodoro-pirydylo-4/etanu o temperaturze topnienia 95°—96,5°C.

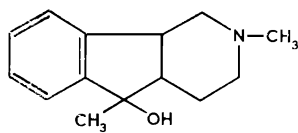
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 2,5-dwumetylo-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno[1,2-c]pirydyny o wzorze 1, ewentualnie w postaci jej soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że odszczepia się wodę od 2,5-dwumetylo-5-hydroksy-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno[1,2-c] pirydyny o wzorze 2 lub traktuje się mocnymi kwasami 1-fenylo-1-/4-hydroksy-1-metylopiperydylo-4/etan-1-ol o wzorze 3 lub 1-fenylo-1-/1-metylo-1,2,3,6-czterowodoropirydylo-4/etan-1-ol o wzorze 4 i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sole za pomocą reakcji z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

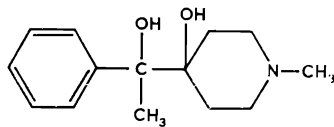
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1-fenylo-1-/1-metylo-1,2,3,6-czterowodoropirydylo-4/-etan o wzorze 5 traktuje się mocnymi kwasami i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sole drogą reakcji z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.



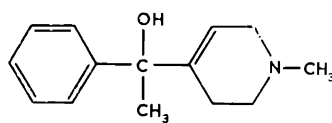
WZÓR 1



WZÓR 2

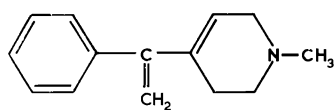


WZÓR 3

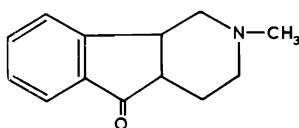


WZÓR 4

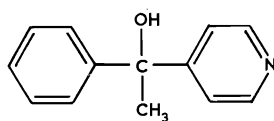
80136



WZÓR 5



WZÓR 6



WZÓR 7

WZÓR 7

WZÓR 7

Cena 10 zł

K.Z.Graf. nr 1, zam. 673/75