



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 244 556 A5

4(51) C 07 D 471/14
C 07 D 455/02
C 07 D 209/58
C 07 D 209/08

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 289 372 5
(31) 1519/85

(22) 18.04.86
(32) 19.04.85

(44) 08.04.87
(33) HU

(71) siehe (73)

(72) Szántay, Csaba, Dr.; Szabó, Lajos, Dr.; Kalaus, György, Dr.; Szombathelyi, Zsolt, Dr.; Kárpáti, Egon, Dr.; Kiss, Béla; Csomor, Katalin; Laszlovszky, István, Dr.; Lapis, Erzsébet; Szporny, László, Dr.; Forgács, Lilla, Dr.; Kuthi, Csaba; Gere, Anikó, HU

(73) Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest X, Gyömrői ut 19–21, HU

(54) Verfahren zur Herstellung von (–)-1β-Äthyl-1α-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12ba-octahydro-indolo[2,3-a]chinolizin

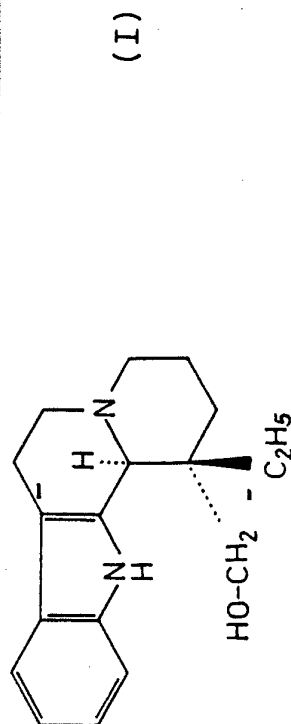
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren von optisch aktivem

(–)-1β-Äthyl-1α-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12ba-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin der Formel (I). Die Verbindung weist peripher gefäßerweiternde Wirkung und antihypoxische Wirkung auf. Die Verbindung der Formel (I) wird erfindungsgemäß hergestellt, indem man ein 1:1-Gemisch von

1α-Äthyl-1β-(acyloxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo-[2,3-a]chinolizin und

1β-Äthyl-1α-(acyloxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12ba-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin in die optisch aktiven Isomeren auf trennt und dabei entweder die Zielverbindung gewinnt oder in den als Zwischenverbindungen anfallenden

(–)-1β-Äthyl-1α-(acyloxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12ba-octahydroindolo[2,3-a]chinolizinen die Acyloxygruppe zur Hydroxylgruppe hydrolysiert. Die neue Verbindung der Formel (I) kann gewünschtenfalls in ihre Säureadditionssalze umgesetzt werden. Formel (I)



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von (-)-1 β -Äthyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta\alpha$ -octahydroindolo[2,3-a]-chinolizinen der allgemeinen Formel (I) und seiner Säureadditionssalze, **dadurch gekennzeichnet**, daß man ein 1:1-Gemisch von 1 α -Äthyl-1 β -(acyloxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta\alpha$ -octahydroindolo[2,3-a]chinolizinen der allgemeinen Formel (IIa) und 1 β -Äthyl-1 α -(acyloxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta\alpha$ -octahydroindolo[2,3-a]chinolizinen der allgemeinen Formel (IIb), wobei in den allgemeinen Formeln (IIa) und (IIb)
 R^1 für Wasserstoff, eine Alkylcarbonylgruppe mit 1–6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls substituierte Arylcarbonylgruppe oder eine Aralkylcarbonylgruppe mit 1–6 Kohlenstoffatomen steht, in die optisch aktiven Isomeren auftrennt und im Falle von $R^1 = H$ die Zielverbindung gewinnt beziehungsweise im Falle von $R^1 = H$ die als Zwischenverbindung anfallenden (-)-1 β -Äthyl-1 α -(acyloxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta\alpha$ -octahydroindolo[2,3-a]chinolisin-Derivate der allgemeinen Formel (III), worin R^2 mit Ausnahme von Wasserstoff alle Bedeutungen von R^1 annehmen kann, hydrolysiert und gewünschtenfalls das erhaltene neue (-)-1 β -Äthyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta\alpha$ -octahydroindolo[2,3-a]chinolisin mit einer Säure behandelt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Trennung in die optisch aktiven Isomeren mit D-Weinsäure vornimmt.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Hydrolyse unter basischen Bedingungen vornimmt.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von (-)-1 β -Äthyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta\alpha$ -octahydroindolo[2,3-a]chinolisin der allgemeinen Formel (I). Die neue Verbindung ist optisch aktiv; sie enthält die 1-Äthylgruppe in trans-Stellung zu dem 12 β -Wasserstoffatom.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

In der DE-PS 2520 131 sind 1,1-disubstituierte Octahydroindolo[2,3-a]chinolisin beschrieben, die in 1-Stellung die gleichen Substituenten tragen können wie die neue Verbindung, jedoch ist für die Substituenten in 1-Stellung die auf das 12 β -Wasserstoffatom bezogene Raumstellung nicht angegeben. Obwohl in den Schutzbereich des Anspruches auch die optisch aktiven Verbindungen fallen und für die Trennung der optischen Isomeren in der Beschreibung allgemeine Hinweise vorhanden sind, so sind konkret doch nur die racemen Verbindungen beschrieben.

Die bekannten Verbindungen weisen eine gefäßerweiternde Wirkung auf, die sich peripher und in der Gehirnregion gleichzeitig manifestiert, d. h. die gefäßerweiternde Wirkung der bekannten racemen Verbindungen ist nicht selektiv. Die erfindungsgemäß hergestellte Verbindung hingegen wirkt selektiv gefäßerweiternd in den peripheren Regionen. Ein weiterer Unterschied in der Wirkung besteht darin, daß die erfindungsgemäß hergestellte Verbindung neben ihrer selektiv peripheren gefäßerweiternden Wirkung noch die vorteilhafte antihypoxische Wirkung aufweist, während die bekannten racemen Verbindungen keine Antihypoxiewirkung haben.

Aus Helv. Chim. Acta **60** 1801 (1977) ist ein Verfahren bekannt, nach welchem die bei der Vincaminsynthese als Zwischenprodukt erhaltene, in 1-Stellung eine Aldehydgruppe aufweisende raceme trans-Verbindung reduziert wird, wodurch das raceme trans-Äthyl-1-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta\alpha$ -octahydroindolo[2,3-a]chinolisin hergestellt wird. In dem Artikel ist auf eine Trennung der optischen Isomeren, auf die entsprechenden optisch aktiven Verbindungen und eine eventuelle Heilwirkung derselben kein Hinweis vorhanden.

Gemäß einem in Gaz. Chim. Italiana **111** 257 (1981) beschriebenen Verfahren wird aus 1-Äthyl-hexahydroindolo[2,3-a]chinolisinium-perchlorat in Gegenwart von Diisopropyläthylamin mit wäßriger Formaldehydlösung in Acetonitril unter Erwärmen ebenfalls racemes trans-1-Äthyl-1-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta\alpha$ -octahydroindolo[2,3-a]chinolisin hergestellt. Auch in diesem Artikel ist kein Hinweis auf die entsprechenden optisch aktiven Verbindungen, auf die Auftrennung der Racemate oder eine Heilwirkung der Verbindungen zu finden.

Ziel der Erfindung

Mit der Erfindung soll ein Verfahren zur Herstellung eines Wirkstoffes mit selektiv peripherer gefäßerweiternder Wirkung bereitgestellt werden.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die eingangs genannte Verbindung, d. h. das bisher weder konkret beschriebene noch hergestellte neue (-)-1-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta\alpha$ -octahydroindolo[2,3-a]chinolisin der Formel (I), nicht wie die bekannte, raceme Verbindung eine allgemeine gefäßerweiternde Wirkung hat, sondern über eine selektiv periphere

gefäßerweiternde Wirkung verfügt, die schon bei ganz geringen Dosen (0,03 mg/kg i. v.) auftritt, während die Wirkung der entsprechenden racemen Verbindung sich erst in etwa zwei Größenordnungen größeren Dosen (1 mg/kg) manifestiert. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß die neue Verbindung auch eine Antihypoxiewirkung aufweist, die die selektive periphere gefäßerweiternde Wirkung vorteilhaft ergänzt. Die bekannte raceme Verbindung hat keine Antihypoxiewirkung.

Die Verbindung der Formel (I) wird erfindungsgemäß hergestellt, indem man ein 1:1-Gemisch von 1 α -Äthyl-1 β -(acyloxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 β -octahydroindolo[2,3-a]-chinolisinen der allgemeinen Formel (IIa) und 1 β -Äthyl-1 α -(acyloxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 β -octahydroindolo[2,3-a]-chinolisinen der allgemeinen Formel (IIb), worin

R¹ für Wasserstoff, eine Alkylcarbonylgruppe mit 1–6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls substituierte Arylcarbonylgruppe oder eine Alkylcarbonylgruppe mit 1–6 Kohlenstoffatomen steht,

in die optisch aktiven Isomeren aufzutrennt und im Falle von R¹ = H die Zielverbindung gewinnt und beziehungsweise im Falle von R¹ $\neq$ H die als Zwischenverbindung anfallenden (-)-1 β -Äthyl-1 α -(acyloxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 β -octahydroindolo[2,3-a]chinolisinderivate der allgemeinen Formel (III), worin R² mit Ausnahme von Wasserstoff alle Bedeutungen von R¹ annehmen kann, hydrolysiert und gewünschtenfalls das erhaltene neue (-)-1 β -Äthyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 β -octahydroindolo[2,3-a]chinolin mit einer Säure behandelt.

Die Alkylgruppen in der Bedeutung von R¹ und R² gerade oder verzweigte Alkylgruppen mit 1–6 Kohlenstoffatomen, wie Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, i-Butylgruppen usw. sein. Die Arylgruppen sind aus einem oder mehreren, isolierten oder kondensierten aromatischen Ringen bestehende Arylgruppe, wie Phenyl-, Diphenyl-, Naphthylgruppe usw. Die Alkylgruppe in der Bedeutung von R¹ und R² sind beliebige Kombinationen der oben aufgeführten Alkyl- und Arylgruppen.

Die Verbindung der Formel (I) ist linksdrehend, sie enthält die 1-Äthylgruppe und das 12 β -Wasserstoffatom in trans-Stellung zueinander. Die neue Verbindung weist eine wertvolle pharmakologische Wirkung auf: sie wirkt auf das cardiovaskulare System, insbesondere hat sie eine selektiv erweiternde Wirkung auf die peripheren Blutgefäße und daneben eine Antihypoxiewirkung. Die in dem erfindungsgemäßen Verfahren als Ausgangsstoffe verwendeten racemen Verbindungen der allgemeinen Formeln (IIa) beziehungsweise (IIb) sind gemäß einem in der DE-PS 2520 131 beschriebenen Verfahren herstellbar.

Die Auftrennung der 1:1-Gemische der Verbindungen (IIa) und (IIb) in die optisch aktiven Antipoden kann nach einem beliebigen der dafür bekannten Verfahren erfolgen. Gemäß einer bevorzugten Methode wird zur Trennung der optischen Antipoden eine optisch aktive Säure, vorzugsweise D-Weinsäure, Dibenzyld-Weinsäure, Camphersulfonsäure usw. verwendet.

Die Trennung der optischen Isomeren kann in einem geeignet gewählten inerten organischen Lösungsmittel, zum Beispiel einem aliphatischen Keton, wie Aceton, oder in einem aliphatischen Alkohol oder deren Gemischen mit Wasser vorgenommen werden.

Das mit der optisch aktiven Säure gebildete Säureadditionssalz kann durch Kristallisieren in die diastereomeren Salzpaare aufgetrennt werden. Aus dem Salz der linksdrehenden trans-Verbindung der allgemeinen Formel (III) wird gewünschtenfalls die Base freigesetzt. Dazu wird das Salz zweckmäßig in Wasser oder in einem Gemisch aus Wasser und einem nicht wassermischbaren organischen Lösungsmittel (gegebenenfalls halogenierte aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Chloroform, Toluol oder Äther, zum Beispiel Diäthyläther) gelöst beziehungsweise suspendiert und mittels einer organischen Base, zum Beispiel Alkalimetallcarbonaten, wie Kalium- oder Natriumcarbonat, oder Ammoniak, alkalisch gemacht, und die freigesetzte linksdrehende trans-Base der allgemeinen Formel (III) wird — bevorzugt durch Extrahieren mit einem der weiter oben aufgeführten, mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel — abgetrennt. Die Base der Formel (III) kann aus dem dabei anfallenden Extrakt durch Eindampfen isoliert werden. Gewünschtenfalls kann die rohe linksdrehende trans-Base der allgemeinen Formel (III) aus einem geeignet gewählten Lösungsmittel, zum Beispiel einem aliphatischen Alkohol mit 1–6 Kohlenstoffatomen, wie Methanol, umkristallisiert werden.

Für den Fall R¹ H werden die linksdrehenden trans-Basen der allgemeinen Formel (III) nach der Auftrennung in die optisch aktiven Isomeren noch hydrolysiert. Bevorzugt ist die basische Hydrolyse, bei der als Base zweckmäßig ein Alkalimetallalkoholat, vorzugsweise Natriummethylat, verwendet wird. Die Hydrolyse wird in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise in einem aliphatischen Alkohol mit 1–6 Kohlenstoffatomen, zum Beispiel Methanol, vorgenommen. Man kann jedoch die basische Hydrolyse auch mit einer in einem wäßrigen Alkohol gelösten anorganischen Base vornehmen. Die Temperatur der Hydrolyse liegt zweckmäßig bei 60–100°C, insbesondere beim Siedepunkt des Reaktionsgemisches. Die Hydrolyse verläuft innerhalb kurzer Zeit vollständig.

Aus der erfindungsgemäßen neuen, linksdrehenden trans-Verbindung der Formel (I) können gewünschtenfalls Säureadditionssalze gebildet werden. Dafür kommen die folgenden Säuren in Frage: anorganische Säuren wie Halogenwasserstoffe, zum Beispiel Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Perhalogensäuren, zum Beispiel Perchlorsäure usw. oder organische Säuren, zum Beispiel Ameisensäure, Essigsäure, Perpionsäure, Glycolsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Fumarsäure, Bersteinsäure, Weinsäure, Ascorbinsäure, Citronensäure, Apfelsäure, Salicylsäure, Milchsäure, Zimtsäure, Benzoesäure, Phenyllessigsäure, p-Aminobenzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, p-Aminosalicylsäure usw., ferner Alkylsulfonsäuren, wie Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure usw., cycloaliphatische Sulfonsäuren wie Cyclohexylsulfonsäure, Naphthylsulfonsäure, Sulfanilsäure, sowie Aminosäuren, wie Asparaginsäure, Glutaminsäure, N-Acetylasparaginsäure, N-Acetylglutarsäure usw.

Die Säureadditionssalze können in einem inerten organischen Lösungsmittel, zum Beispiel einem aliphatischen Alkohol mit 1–6 Kohlenstoffatomen, gebildet werden, indem man die Verbindung der Formel (I) in dem Lösungsmittel löst und zu der Lösung so lange die entsprechende Säure beziehungsweise deren mit dem gleichen Lösungsmittel hergestellte Lösung gibt, bis das Gemisch schwach sauer reagiert (pH 5–6). Dann wird das Säureadditionssalz auf eine geeignete Weise, zum Beispiel durch Filtrieren, abgetrennt.

Die erfindungsgemäße hergestellte Verbindung der Formel (I) und ihre Salze können gewünschtenfalls — zum Beispiel durch Umkristallisieren — weiter gereinigt werden. Das zum Umkristallisieren verwendete Lösungsmittel wird entsprechend den Löslichkeits- und Kristallisationseigenschaften der zu kristallisierenden Verbindung gewählt.

Die gefäßerweiternde Wirkung der neuen, linksdrehenden trans-Verbindung der Formel (I) wurde an narkotisierten Hunden untersucht. In die Arteria femoralis und die Arteria carotis interna der Tiere wurden elektromagnetische Durchflußmeßköpfe (Hersteller: Hellige) eingeführt, und die durch die Gefäße fließende Blutmenge wurde in ml/min gemessen.

Mit Hilfe eines Statham-Druckfühlers, der an eine in die Arterie eingeführte Polyäthylenkanüle angeschlossen war, wurde der arterielle Mitteldruck gemessen. Die Pulszahl pro Minute wurde aus der pulsatorischen Komponente des Blutdrucks mittels eines Frequenzzählers bestimmt. Alle Meßwerte wurden mittels eines Mehrkanalschreibers (Polygraph) kontinuierlich registriert. Als Vergleich wurden bei der Wirkungsuntersuchung die entsprechende rechtsdrehende trans-Verbindung sowie das ($\pm$)-Racemat beider trans-Verbindungen herangezogen.

Die linksdrehende trans-Verbindung der Formel (I) beeinflusste in der angewendeten Dosis von den untersuchten Kreislaufparametern die Pulszahl und die Blutströmung in der A. carotis nicht. Der Blutdruck sank im Falle aller drei Untersuchungssubstanzen vorübergehend in geringem Maße; diese Wirkung war am stärksten (mit 20%) bei der racemen Verbindung, in schwächerem Maße (mit 6%) beim (+)-Isomer und mit 7–10% beim (-)-Isomer zu beobachten. Die pharmakologische Wirkung der neuen linksdrehenden trans-Verbindung äußert sich in einer Erhöhung des Blutstromes in der Arteria femoralis. Deshalb wurde zum Vergleich auch die Wirkung des sich in der Struktur von der neuen Verbindung unterscheidenden, aber in der Therapie als Mittel zum Erweitern der Gliedmaßengefäße erfolgreich eingesetzte Pentoxyphyllins untersucht.

Die Wirkung je einer Verbindung wurde an mehreren Tieren untersucht. Von den erhaltenen individuellen Ergebnissen wurde der Durchschnittswert gebildet. In der Tabelle 1 sind die Anzahl der Tiere (n), die Durchschnittswerte der gemessenen Parameter und die prozentualen Veränderungen angegeben. Bei intravenöser Applikation der Substanzen wurden die Ausgangswerte (Grundwerte) und die maximale Änderung bewertet.

Tabelle 1

Die Wirkung der untersuchten Verbindungen auf die Blutströmung in der Arteria femoralis bei i. v. Applikation

Verbindung	Dosis mg/kg	n	Grundwert ml/min	max. Änderung ml/min	%	Wirkungs- dauer (min)
Racemat	1,0	5	50	146,6	+144	15,6
	0,03	2	60	75	+25	1
(+)	1,0	4	42,5	54,5	+28	3,7
	0,03	2	62	62	0	0
(-)	0,01	6	40,2	63	+57	2,3
	0,03	7	42,3	99,6	+135	9,6
Pentoxi- phyllin	2,0	5	49,6	60,6	+22	1,5

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die gefäßerweiternde Wirkung des erfindungsgemäßen neuen trans-(-)-Stereoisomers die Wirkung des Pentoxyphyllins übertrifft. Es ist weiter ersichtlich, daß die gefäßerweiternde Wirkung des neuen (-)-Stereoisomers in völlig unerwarteter Weise die Wirkung des (+)-Stereoisomers um mehr als das Hundertfache und die des Racemats um etwa das Dreißigfache übertrifft.

Von einem der beiden Stereoisomeren wäre tatsächlich zu erwarten gewesen, daß es im Extremfall die gleiche Wirkung zeigt wie das Racemat, vorausgesetzt, das andere Stereoisomer ist völlig wirkungslos, und Träger der Aktivität ist allein das wirksame Stereoisomer. Daß das erfindungsgemäß hergestellte linksdrehende trans-Stereoisomer selbst die Wirkung der racemen trans-Verbindung noch um das Dreißigfache übertrifft, war in keiner Weise vorauszusehen.

Von den Daten der Tabelle 1 ist weiterhin bemerkenswert, daß sowohl das bekannte Racemat als auch die neue rechtsdrehende trans-Verbindung in einer Dosierung von 1,0 mg/kg am wirksamsten sind, während die erfindungsgemäß hergestellte linksdrehende trans-Verbindung in der sehr geringen Dosis von 0,03 mg/kg am wirksamsten ist. Werden auch das Racemat beziehungsweise die rechtsdrehende Verbindung in dieser geringen Dosis angewendet, so hat die rechtsdrehende Verbindung überhaupt keine Wirkung, während die Wirkung des Racemats etwa ein Sechstel der Wirkung der erfindungsgemäß hergestellten Verbindung ausmacht und außerdem nur eine Minute lang anhält; die erfindungsgemäß hergestellte Verbindung wirkt etwa 10 Minuten lang.

Die antihypoxische Wirkung der neuen linksdrehenden Verbindung wurde an nicht narkotisierten Mäusen in normobarer Hypoxie untersucht. Fünf männliche Mäuse wurden in einen Glaszylinder von 3 Liter Volumen gesetzt. Der Glaszylinder wurde kontinuierlich von einem aus 96% Stickstoff und 4% Sauerstoff bestehenden Gasgemisch durchströmt. Die Zeitdauer zwischen dem Einsetzen in den Zylinder und dem Tod wurde gemessen, maximal 15 Minuten lang. Die durchschnittliche Überlebenszeit der unbehandelten Kontrolle betrug 6,2 Minuten, und die Tiere, die nach dem Doppelten dieser Zeit (nach 12,4 Minuten) noch am Leben waren wurden als geschützt betrachtet. Die zum Vergleich untersuchten Substanzen wurden jeweils 20 Tieren intraperitoneal in einer Dosis von 50 mg/kg 30 Minuten vor Versuchsbeginn appliziert, die erfindungsgemäße Verbindung in einer Dosis von 25 mg/kg. Die bis zum Sterben der behandelten Tiere verstrichenen Zeiten wurden als Durchschnittswert auf die Durchschnittsüberlebenszeit der unbehandelten Tiere bezogen und der Unterschied in Prozent ausgedrückt (Tabelle 2). Der Prozentsatz der geschützten Tiere, d. h. der Tiere mit einer Überlebensdauer von mehr als 12,4 Minuten, wurde als hinsichtlich der Wirkung wesentlichste Angabe ebenfalls in der Tabelle angegeben.

Die antihypoxische Wirkung der erfindungsgemäß hergestellten neuen linksdrehenden trans-Verbindung wurde einestils mit der Wirkung des entsprechenden rechtsdrehenden Stereoisomers und des aus beiden bestehenden Racemats verglichen, zum anderen wurden auch Vergleiche mit sonstigen, in der DE-PS 2520 131 beschriebenen racemen trans-Verbindungen vorgenommen, um festzustellen, ob auch für die übrigen, verwandt aufgebauten Verbindungen zutrifft, daß das linksdrehende trans-Isomer eine wesentlich stärkere beziehungsweise andere Wirkung zeigt als das betreffende Racemat beziehungsweise die rechtsdrehende Verbindung. Auch die aus diesen Vergleichen gewonnenen Daten wurden in der Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2

Wirkung der untersuchten Verbindungen auf die Überlebenszeit und Geschütztheit von Mäusen in hypoxischem Medium

Verbindung	durchschnittliche Änderung der Überlebensdauer bezogen auf die Kontrolle %	Prozentualer Anteil der geschützten Tiere
bekannt ($\pm$)-1-(Hydroxymethyl)-Derivat (DT-PS 2 520 131, Verbindung II mit $R^1 = H$)	+25	10
neu (+)-1-(Hydroxymethyl)-Derivat	+15	10
neu (-)-1-(Hydroxymethyl)-Derivat der Formel I, Dosis: 25 mg/kg	+75	70
bekannt ($\pm$)-1-(Acetoxymethyl)-Derivat (DT-PS 2 520 131, Verbindung II mit $R^1 = CH_3$)	+4	5
neu (+)-1-(Acetoxymethyl)-Derivat	+3	0
neu (-)-1-(Acetoxymethyl)-Derivat (III) mit $R^2 = CH_3$	+31	10
bekannt ($\pm$)-1-(Propionyloxymethyl)-Derivat (DT-PS 2 520 131, Verbindung II mit $R^1 = C_2H_5$)	-11	0
neu (+)-1-(Propionyloxymethyl)-Derivat	+38	20
neu (-)-1-(Propionyloxymethyl)-Derivat Verbindung III mit $R^2 = C_2H_5$	-6	0

Aus den in der Tabelle 2 angegebenen Daten ist ersichtlich, daß das neue linksdrehende trans-Stereoisomer im Unterschied zu dem entsprechenden rechtsdrehenden Stereoisomer und auch dem Racemat eine bedeutende antihypoxische Wirkung zeigt, d. h. die Widerstandsfähigkeit der Gewebe und Organe des Körpers gegen Hypoxie schon in geringer Dosis bedeutend erhöht. Diese biologische Wirkung ist unter dem Aspekt der therapeutischen Indikation sehr vorteilhaft, weil bei den mit Gefäßverengung verbundenen Krankheiten die Blutversorgung der Gewebe und Organe bedeutend schlechter ist, Hypoxie auftritt und Gewebe absterben. Die Gefäßerweiternde Wirkung und die Erhöhung der Resistenz der Zellen gegen Hypoxie ergänzen sich in sehr vorteilhafter Weise.

Die bekannte rechtsdrehende trans-Verbindung und das Racemat weisen auch in größeren Dosen keine antihypoxische Wirkung auf; die 10%ige Häufigkeit der Geschütztheit ist nämlich nicht signifikant, denn auch bei den unbehandelten Tieren kommt Geschütztheit in diesem Verhältnis vor.

Aus der Tabelle 2 kann auch entnommen werden, daß von den Verbindungen mit verwandter Struktur nur das erfindungsgemäß hergestellte linksdrehende Stereoisomer, abweichend von dem entsprechenden rechtsdrehenden Stereoisomer und dem Racemat, eine derartige, überraschende andere Wirkung aufweist, denn die in der DE-PS 2 520 131 beschriebenen racemen trans-1-(Acetoxymethyl)- und 1-(Propionyloxymethyl)-Derivate zeigen im wesentlichen ebensowenig eine hypoxische Wirksamkeit wie die aus ihnen durch Trennverfahren herstellbaren optischen Isomeren.

Die erfindungsgemäß hergestellte Verbindung der Formel (I) ist infolge ihrer pharmakologischen Wirkung in erster Linie zur Behandlung von mit einer Gefäßverengung verbundenen Erkrankungen geeignet. Die therapeutische Dosis wird bei parenteraler Verabreichung bei etwa 0,01–1,0 mg/kg, im Falle oraler Verabreichung bei etwa 0,5–5,0 mg/kg liegen.

Der neue Wirkstoff der Formel (I) beziehungsweise seine physiologisch verträglichen Säureadditionssalze können mit üblichen, zur parenteralen oder enteralen Verabreichung geeigneten, nichttoxischen, inerten festen oder flüssigen Träger- und/oder Hilfsstoffen vermischt und zu Arzneimitteln formuliert werden. Als Trägerstoffe kommen zum Beispiel Wasser, Gelatine, Milchsüßholz, Stärke, Pektin, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Pflanzenöle (z. B. Erdnußöl, Olivenöl) usw. in Frage. Die Präparate können die Form der üblichen Arzneimittelformulierungen aufweisen, zum Beispiel feste Darreichungsformen (abgerundete oder eckige Tabletten, Dragees, Kapseln, wie Hartgelatine-kapseln, Pillen, Suppositorien usw.) oder flüssige Präparate (zum Beispiel mit Öl oder Wasser hergestellte Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirup, Weichgelatine-kapseln, mit Öl oder Wasser hergestellte Injektionslösungen oder -suspensionen usw.) sein. Die Menge des festen Trägerstoffes kann innerhalb eines größeren Bereiches variieren, im allgemeinen enthält eine Dosiereinheit etwa 25 mg bis 1 g Trägerstoff. Die Präparate können gegebenenfalls auch die üblichen Hilfsstoffe, zum Beispiel Konservierungs- und Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgatoren, Salze zum Einstellen des osmotischen Druckes, Puffer, Geruchs- und Geschmacksstoffe usw.

enthalten. Die Präparate können gegebenenfalls auch weitere pharmakologisch wirksame, bekannte Verbindungen enthalten, ohne daß dadurch eine synergistische Wirkung eintritt. Die Präparate werden bevorzugt in Dosiereinheiten hergestellt, die der gewünschten Applikationsweise entsprechen. Die Arzneimittelpreparate können in der üblichen Weise, zum Beispiel durch Vermischen, Sieben, Granulieren und Pressen der Komponenten oder durch Auflösen hergestellt werden. Die Präparate können gewünschtenfalls weiteren bei der Arzneimittelherstellung üblichen Arbeitsgängen unterworfen, zum Beispiel sterilisiert werden.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird an Hand der folgenden Ausführungsbeispiele näher erläutert, ist jedoch nicht auf diese Beispiele beschränkt.

Beispiel 1

(+)-1 β -(Acetyloxymethyl)-1 α -äthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydroindolo[2,3-a]chinolin und (-)-1 α -(Acetyloxymethyl)-1 β -äthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahydroindolo[2,3-a]chinolin

2,4619 g (7,54 mMol) ($\pm$)-1-(Acetyloxymethyl)-1-äthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolin (DE-PS 2520131) werden in 25 ml wasserfreiem Aceton gelöst. Zu der kochenden Lösung wird eine mit 25 ml wasserfreiem Aceton hergestellte kochende Lösung von 1,1319 g (7,54 mMol) D-Weinsäure gegeben. Man läßt das Gemisch bei Raumtemperatur 24–28 Stunden lang kristallisieren. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und mit einer geringen Menge Aceton gewaschen. Man erhält 2,00 g Tartrat. Das Salz wird in 50 ml destilliertem Wasser gelöst, und unter Eiswasserkühlung wird die Lösung mit 5%iger Natriumcarbonatlösung alkalisch (pH 8) gestellt. Die alkalische Lösung wird dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird aus Methanol kristallisiert. Auf diese Weise erhält man 1,20 g (97,4%) der (+)-Titelverbindung in kristalliner Form. Schmp.: 122–123°C, $[\alpha]_D = +38,7^\circ\text{C}$ (c = 1, Dichlormethan).

Die nach dem Abfiltrieren des Tartratsalzes zurückgebliebene Mutterlauge wird im Vakuum eingedampft. 1,65 g eines festen Schaumes bleiben zurück. Dieser wird auf die beschriebene Weise aufgearbeitet, das Produkt wird aus Methanol kristallisiert. Man erhält 1,0 g (81,2%) der im Titel angegebenen (-)-Verbindung in Form einer kristallinen Substanz, die bei 122–123°C schmilzt.

$[\alpha]_D = -37,5^\circ\text{C}$ (c = 1, Dichlormethan).

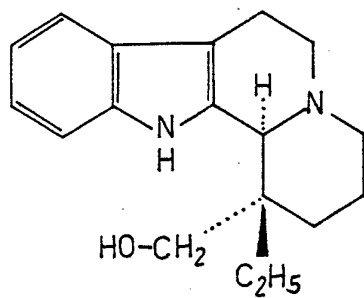
Beispiel 2

(+)-1 α -Äthyl-1 β -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydroindolo[2,3-a]chinolin und (-)-1 β -Äthyl-1 α -(hydroxymethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahydroindolo[2,3-a]chinolin

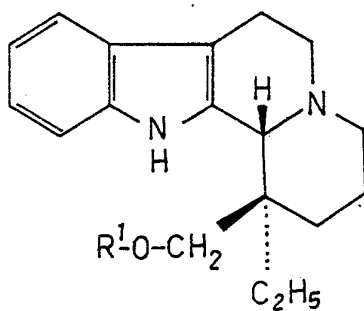
a) 1,95 g (5,97 mMol) des gemäß Beispiel 1 hergestellten (+)-1 β -(Acetyloxymethyl)-1 α -äthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydroindolo[2,3-a]chinolins werden kochend in 100 ml wasserfreiem Methanol gelöst. Die Lösung wird nach Zusatz von 0,05 g (0,92 mMol) Natriummethylat 30 Minuten lang am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in 300 ml destilliertes Wasser gegossen. Die auskristallisierende weiße Substanz wird abfiltriert und mit kaltem Wasser gewaschen. Auf diese Weise erhält man 1,65 g (97,6%) der im Titel genannten (+)-Verbindung, die bei 220–221°C schmilzt. $[\alpha]_D = +110,4^\circ\text{C}$ (c = 1, Dimethylformamid)

b) Aus dem gemäß Beispiel 1 hergestellten (-)-1 α -(Acetyloxymethyl)-1 β -äthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b α -octahydroindolo[2,3-a]chinolin wird nach der unter a) beschriebenen Weise die linksdrehende Titelverbindung erhalten. Ausbeute: 1,60 g (94,2%) einer kristallinen Substanz, die bei 220–221°C schmilzt. $[\alpha]_D = 108,0^\circ\text{C}$ (c = 1, Dimethylformamid).

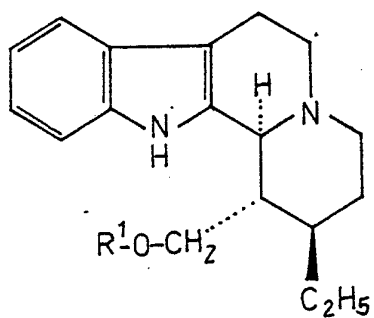
Durch Lösen in der zehnfachen Menge Aceton, Aufkochen und Versetzen mit 48%iger wäßriger Bromwasserstofflösung wird das Hydrobromid der linksdrehenden Titelverbindung hergestellt. Schmelzpunkt: 280–282°C. Nach Umkristallisieren aus Methanol schmilzt die Verbindung bei 285–287°C.



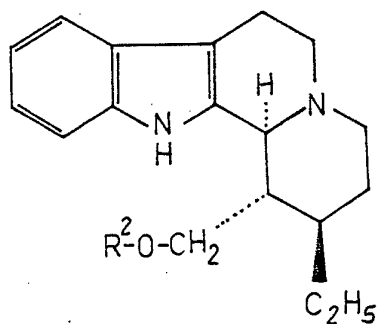
(I)



(II a)



(II b)



(III)