



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

262100
(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 471/04

(22) Přihlášeno 17 07 87
(21) {PV E454-87.V}

(40) Zveřejněno 15 07 88

(45) Vydáno 15 05 89

(75)
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., HULINSKÁ HANA RNDr.,
FRYCOVÁ HANA RNDr., PRAHA

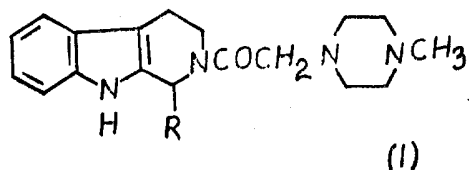
(54) 1-substituované 2-[(4-methyl-1-piperazinyl)acetyl]-2,3,4,9-
-tetrahydro-1H-pyrido(3,4-b)indoly a jejich hydrochloridy

1

2

Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem jsou 1-substituované (methyl nebo fenyl) 2-[(4-methyl-1-piperazinyl)acetyl]-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]-indoly a jejich hydrochloridy. Tyto látky se vyznačují protivředovou účinností při orálním podání a při nízké akutní toxicitě. Účinnost byla prokázána na modelu vředové choroby, kterým jsou léze ve stěně krysího žaludku vyvolané indomethacinem. Látky podle řešení lze připravit substitučními reakcemi obdobně 1-substituovaných 2-(chloracetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]-indolů s 1-methylpiperazinem. Produkty jsou bazické povahy a poskytují soli, z nichž výhodné hydrochloridy jsou zahrnuty do předmětu řešení.

Vynález se týká 1-substituovaných 2-[(4-methyl-1-piperazinyl)acetyl]-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indolů obecného vzorce I

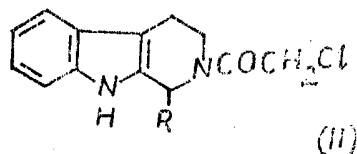


ve kterém

R značí methyl nebo fenyl, a jejich hydrochloridů.

Látky podle vynálezu se vyznačují protivředovou účinností při orálním podání a při nízké akutní toxicitě. Jsou tedy látkami použitelnými v léčbě vředové choroby (žaludečních a duodenálních vředů). Typickou sloučeninou podle vynálezu je 1-fenyl-2-[(4-methyl-1-piperazinyl)acetyl]-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol vzorce I, $R = C_6H_5$, který byl farmakologicky hodnocen ve formě dihydrochloridu. Jeho akutní orální toxicita u myši při orálním podání, LD_{50} činí 906 mg/kg. Pro testování protivředové účinnosti byly jako experimentální model použity žaludeční léze u krys, vyvolané indomethacinem. Látka podle vynálezu velmi účinně inhibuje vznik těchto lézí, přičemž střední účinná dávka ED_{50} činí 26,3 mg/kg p. o. U známého a velmi ceněného protivředového léčiva pyrenzepinu [Kitagawa H. et al.: *Arzneim.-Forsch.* **28**, 2122, 1978] v téže testu činí střední účinná dávka ED_{50} 32,7 miligramu/kg p. o. Látka podle vynálezu tedy svou protivředovou účinností pyrenzepin předčí. Na rozdíl od tohoto preparátu je látka podle vynálezu téměř prostá anticholinergní účinností, což dává předpoklad k snížení vedlejších účinků z této aktivity vyplývajících. K testování tohoto efektu bylo použito v první řadě testu mydriatické účinnosti u myši. V dávce 100 mg/kg p. o. je látka v tomto testu neúčinná; pyrenzepin naproti tomu vykazuje signifikantní mydriatický efekt v orálních dávkách 10 a 100 mg/kg a tento efekt je závislý na dávce. Dalším kritériem anticholinergní aktivity je hodnocení afinity látek k muskarinovým receptorům v krysím mozku, přičemž se používá 0,5 nM (3H)chinuklidinylbenzylát jako radioaktivní ligand. Látka podle vynálezu má jen slabou afinitu k muskarinovým receptorům; její střední inhibiční koncentrace IC_{50} činí 22 052 nM. Pro pyrenzepin je tato hodnota 275,5 nM, takže tato protivředová látka je relativně silným anticholinergikem.

Látky obecného vzorce I jsou přístupné substitučními reakcemi 1-substituovaných 2-(chloracetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indolů obecného vzorce II



ve kterém

R značí totéž jako ve vzorci I, s 1-methylpiperazinem.

Tyto reakce lze provést za různých podmínek, v různých reakčních médiích a za přítomnosti různých bazických kondenzačních činidel. V příkladech jsou popsány tyto reakce v chloroformu za přítomnosti triethylaminu při teplotě místnosti. Výchozí chloracetylsloučeniny jsou buď látky známé a pak je uvedena citace popisu jejich přípravy, nebo jsou to látky nové a jejich příprava je v příkladu popsána. Produkty uvedených substitučních reakcí jsou látky obecného vzorce I, které jsou bazické povahy a neutralizací kyselinami poskytují příslušné soli. Součástí předmětu vynálezu jsou dobře krystalizující a dobře rozpustné hydrochloridy, jichž lze použít k testování i k výrobě lékových forem.

Dále uvedené příklady uvádějí další podrobnosti přípravy látek obecného vzorce I, avšak je nutné je považovat pouze za ilustraci možnosti vynálezu. Látky podle vynálezu jsou nové a jejich identita byla zajištěna analytickými a spektrálními metodami.

Příklad 1

1-methyl-2-[(4-methyl-1-piperazinyl)acetyl]-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol (I, $R = CH_3$)

Směs 1,0 g 2-(chloracetyl)-1-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indolu [Abdusalomov B., Sadykov A. S.: *Uzbek. Chim. Žurn.* **8**(1), 48, 1964; *Chem. Abstr.* **61**, 696, 1964] a 7,0 ml 1-methylpiperazinu se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti, zředí se benzenem, roztok se promyje vodou, zředěným vodným amoniakem a znovu vodou, vysuší se a odpaří. Zbytek je 0,7 g (56 %) žádané látky, která krystalizuje ze směsi chloroformu a etheru a taje při 203 až 205 °C.

Příklad 2

1-fenyl-2-[(4-methyl-1-piperazinyl)acetyl]-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol (I, $R = C_6H_5$)

Směs 4,7 g 1-fenyl-2-(chloracetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indolu a 20 ml 1-methylpiperazinu se míchá 2 hodiny při

teplotě místnosti, zředí se benzenem, roztok se promyje zředěným vodným amoniakem a vodou, vysuší se a odpaří. Zbytek se krystalizuje ze směsi ethanolu a etheru. Žádaný produkt se získá ve výtěžku 4,3 g (72 %) ve formě 2:1 solvátu s ethanolem, t. t. 148 až 151,5 °C. Neutralizací chlorovodíkem poskytuje dihydrochlorid, který krystalizuje ze směsi ethanolu a etheru ve formě 1:1 solvátu s ethanolem, t. t. 198 až 202 °C.

Výchozí 1-fenyl-2-(chloracetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol, nebyl ještě v literatuře popsán a lze jej získat ze známého 1-fenyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-

-b]indolu (Skinner W. A., Parkhurst R. M.: Can. J. Chem. **43**, 2251, **1965**) tímto způsobem:

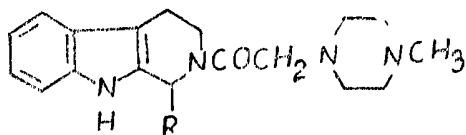
K ochlazenému roztoku 6,5 g 1-fenyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indolu ve 120 ml chloroformu se přidá 8 ml triethylaminu a za míchání se při teplotě místnosti přikape 5,0 ml chloracetylchloridu. Směs se míchá ještě 2 hodiny při teplotě místnosti, zředí se chloroformem, promyje se vodou, 2% kyselinou chlorovodíkovou, znovu vodou a nakonec 10% roztokem uhličitanu draselného, vysuší se a odpaří. Stáním vykrystalizuje 4,7 g (55 %) žádané látky tající při 244 až 245 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1-substituované 2-[(4-methyl-1-piperazinyl)acetyl]-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indoly obecného vzorce I

ve kterém

R značí methyl nebo fenyl, a jejich hydrochloridy.



(I)