



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 222 027 A5

4(51) C 07 D 487/04

## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 265 316 5  
(31) 225569(22) 15.01.82  
(32) 16.01.81(44) 08.05.85  
(33) US

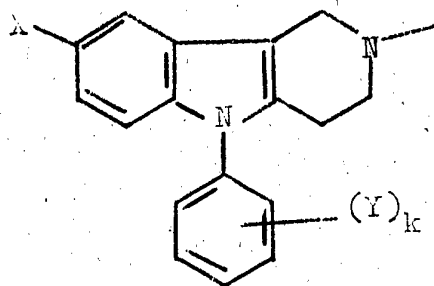
(71) siehe (73)

(72) Welch, Willard M.; Harbert, Charles A., US

(73) Pfizer INC, New York 10017, US

## (54) Verfahren zur Herstellung von Tetrahydropyridoindol-Derivaten

(57) Die Erfindung betrifft Herstellungsverfahren neuer Tetrahydro-1H-pyridoindole, die in der Medizin als Neuroleptika eingesetzt werden können. Ziel der Erfindung ist eine Bereicherung des Standes der Technik durch neue Arzneimittel. Erfindungsgemäß werden fünf Varianten zur Herstellung der neuen Derivate der Formel  $R''(CH_2)_nNR^5R^6$  worin  $R''$



ist und die Substituenten die in der Beschreibung genannte Bedeutung aufweisen, beschrieben.

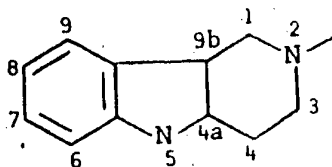
## Verfahren zur Herstellung von Tetrahydropyridoindol- Neuroleptika

### Anwendungsgebiet der Erfindung

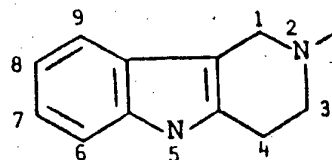
Die Erfindung betrifft Herstellungsverfahren für neue Tetrahydropyridoindole, die wegen ihrer neuroleptischen Wirksamkeit als Heilmittel in der Medizin eingesetzt werden können.

### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die erfolgreiche Behandlung schizophrenen Verhaltens mit antipsychotischen Beruhigungsmitteln (Tranquilizern), wie Chlorpromazin, hat die Forschung stimuliert, weitere Neuroleptika mit verbesserten biologischen Profilen aufzufinden. Eine solche Klasse von Verbindungen ist die der 2,3,4,4a,5,9a-Hexahydro-1H-pyrido-[4,3-b]-indole und der 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-pyrido-[4,3-b]-indole. Die Ring-Grundstrukturen sind



und



Die Stereochemie in den Stellungen 4a und 9b in der Hexahydro-Reihe kann cis oder trans sein, die jeweils in racemischer ( $\pm$ ) oder enantiomerer (+ oder -) Form auftreten kann. Beispiele für Hexahydro- und Tetrahydro-pyridoindole, die als Tranquillizer, Neuroleptika, Analgetika, Sedativa, Muskel-relaxantien und Hypotensiva brauchbar sind, sind in den folgenden US-Patentschriften angegeben: 3 687 961, 3 983 239, 3 991 199, 4 001 263, 4 141 980 und 4 224 329.

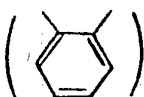
#### Ziel der Erfindung

Es ist Ziel der Erfindung, den Stand der Technik durch neue Arzneimittel zu bereichern.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

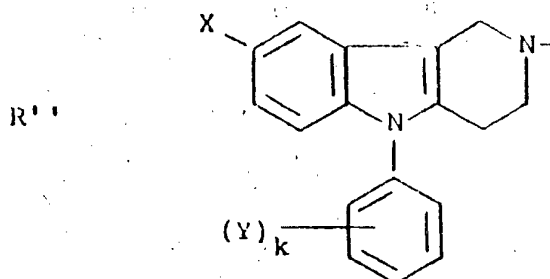
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verfahren zur Herstellung neuer Tetrahydropyridoindole bereitzustellen.

Starke neuroleptische Aktivität ist jetzt für neue 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-pyrido-[4,3-b]-indole, in 5-Stellung mit einer Arylgruppe und in 2-Stellung mit einer Aminoalkylgruppe oder einer Carbonylaminoalkylgruppe (die Carbonylgruppe entweder weiter substituiert durch einen Rest, wie Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Alkyl oder Alkoxy, oder zum Amin überbrückt durch einen zweiwertigen Rest, wie Alkylen  $[-(CH_2)_i-]$ , worin i 3 bis 5 ist, oder eine Kette mit 3 bis 6 Atomen und verschiedenen Kombinationen von Carbonyl,

Alkylen, Alkenylen- $(CH=CH-)$ , o-Phenylene () , Imino, gefunden worden.

Die erfindungsgemäßen Neuroleptika sind Derivate

der Formel  $R''(CH_2)_nNR^5R^6$  (II), worin



k 1 oder 2 ist,

X und Y jeweils unabhängig voneinander H, F, Cl, Br,  $OCH_3$ ,  $CH_3$  oder  $CH_2CH_3$  sind,

R für sich Wasserstoff,

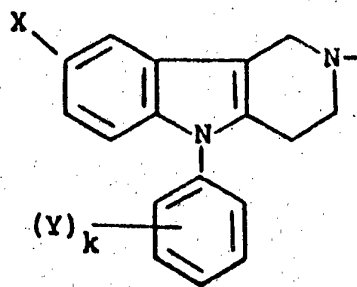
$R^6$  für sich genommen  $(C_1-C_8)$ Alkanoyl oder  $(C_1-C_7)$ Alkoxy-carbonyl ist und

$R^5$  und  $R^6$  zusammen genommen  $-(CH_2)_r\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$  sind, worin r 3 bis 5 ist.

Von der Erfindung ebenfalls umfaßt sind die pharmazeutisch annehmbaren Salze der oben definierten Verbindungen Arzneimittel dieser Verbindungen und ein Verfahren zum Behandeln von Psychosen und Neurosen bei Patienten, die stärkere Beruhigung brauchen, wobei dem Patienten oral oder parenteral (intravenös, intramuskulär oder subkutan) eine wirksame Menge einer dieser Verbindungen, alleine oder als Bestandteil eines Arzneimittels, verabreicht wird.

In allen Fällen haben die bevorzugten Verbindungen die Bedeutungen: X = F, k = 1, Y = F (substituiert in p-Stellung), n = 3 bis 6. Für die am meisten bevorzugten Verbindungen ist k 1, X F, Y p-F, n 3-6,  $R^5$  Wasserstoff und  $R^6$  Acetyl oder  $R^5$  und  $R^6$  zusammen  $-(CH_2)_4\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ .

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden nach Methoden, die in den folgenden Abschnitten im einzelnen beschrieben sind, leicht hergestellt. Für Diskussionszwecke werden die 2,3,4,5 -Tetrahydro-1H-pyrido-[4,3-b]-indol-Kerne



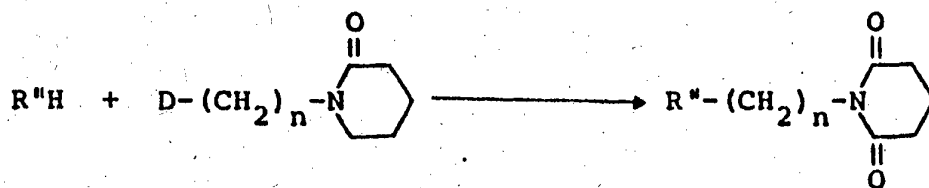
worin k, X und Y wie oben definiert sind, als R" bezeichnet.

Erfindungsgemäße Verbindungen können als von drei Synthons ausgehend synthetisierbar gesehen werden, nämlich

- R"H;
- einem  $\alpha,\omega$ -disubstituierten, geradkettigen Alkan (oder einer Alkanvorstufe) und
- einer Seitenkette-Endgruppe oder einer Endgruppen-Vorstufe.

Die Synthese von 2-Piperidon-1-yl-Derivaten (R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> sind zusammen (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO) veranschaulicht die angewandten grundlegenden Lösungsmethoden.

Methode A: (a) + (b) (c)  $\longrightarrow$  (a) (b) (c)



worin n und R" wie oben definiert sind und D eine zu verdrängende Gruppe bedeutet (Cl, Br, I,  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}$  usw.). Diese nukleophile Substitutionsreaktion erfolgt in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, wie einem niederen aliphatischen Keton (z.B. Aceton, 2-Butanon, 3-Methyl-2-butanon, 3-Methyl-2-pentanon), einem niederen Alkanol (z.B. Äthanol, 2-Propanol), oder einem niederen aliphatischen Amid (z.B. Diäthylformamid, Dimethylacetamid). Das Pyridoindol ( $\text{R}''\text{H}$ ) wird vorzugsweise in Form der viel reaktiveren freien Base durch Zugabe wenigstens eines Äquivalents einer Base, wie Natriumcarbonat, zum Reaktionsgemisch gehalten. Wenn D eine andere Bedeutung als I hat, kann Jodidion zugesetzt werden, um die Reaktionsgeschwindigkeit zu erhöhen, wenn gewünscht. Die Temperatur ist unkritisch, sie ist gewöhnlich erhöht (z.B. 50 bis 150°C) um die Reaktionsgeschwindigkeit zu erhöhen, aber nicht so hoch, daß thermischer Abbau der Produkte und/oder Reaktionskomponenten in unerwünschtem Maße verursacht wird.

Die für diese Synthesen und die weiter unten im einzelnen angegebenen Synthesen erforderlichen Pyrido- $\text{[4,3-b]}_7$ -indole sind nach den Verfahren der US-Patentschriften 3 687 961, 3 983 239, 3 991 199, 4 001 263, 4 141 980 und 4 224 329 erhältlich.

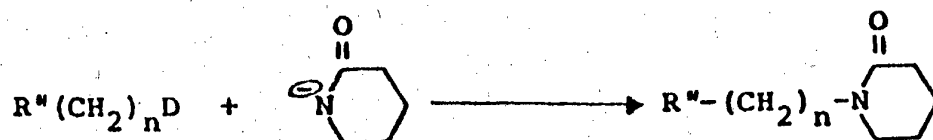
Die Piperidon-Derivate sind durch Umsetzen des Anions von 2-Piperidon mit einem disubstituierten Alkan,  $\text{D}(\text{CH}_2)_n\text{D}$ , worin D und n wie oben definiert sind und die Gruppen D gleich oder verschieden sein können, leicht erhältlich. Disubstitution wird durch Verwendung von überschüssigem  $\text{D}(\text{CH}_2)_n\text{D}$  und/oder dadurch, daß eine Gruppe leichter ersetzbar ist (z.B.  $\text{Cl}(\text{CH}_2)_n\text{Br}$ ) minimal gehalten.

Die Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel und Temperatur) sind im allgemeinen wie oben beschrieben, mit der Ausnahme, daß protische Lösungsmittel (z.B. Alkohole), die saurer sind als

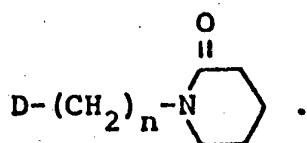
2-Piperidon, vermieden werden.

Die gleiche Lösung steht allgemein für die Synthese vieler weiterer erfindungsgemäßer Verbindungen zur Verfügung. Beispielsweise für solche Verbindungen, bei denen die Seitenketten-Endgruppe Alkanoylamino, Alkoxy-carbonylamino oder deren N-substituierte Varianten ist.

Methode B: (a) (b) + (c)  $\longrightarrow$  (a) (b) (c)

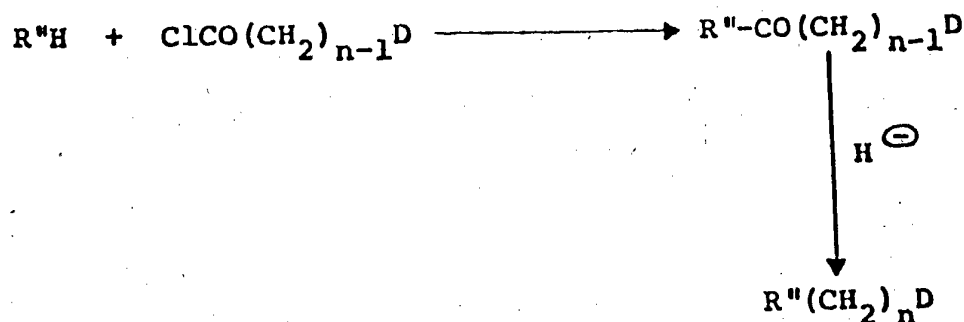


worin R", n und D wie oben definiert sind. Dieser nukleophile Ersatz erfolgt unter Verwendung praktisch äquivalenter Mengen an Reaktionskomponenten, im übrigen unter Bedingungen, wie oben für die Synthese von



beschrieben.

Während die substituierten Pyrido-[4,3-b]-indole unter Umständen nach einer Reihe von Wegen erhältlich sind, ist der bevorzugte Weg

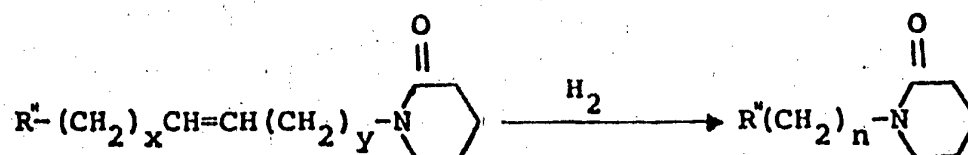
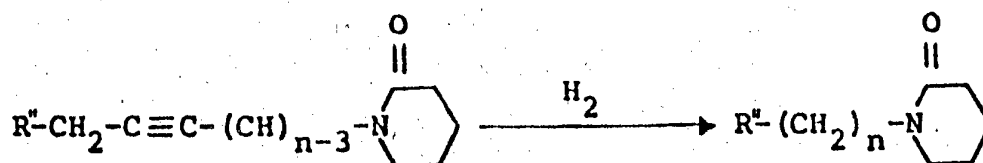


Das Piperidon-Anion entsteht im allgemeinen in situ durch Umsetzen des Piperidons mit Natriumhydrid.

Diese Lösung ist auch auf die Synthese anderer erfindungsgemäßer Verbindungen breit anwendbar, wobei die im vorhergehenden Abschnitt aufgezählten Prinzipien zur Anwendung gelangen.



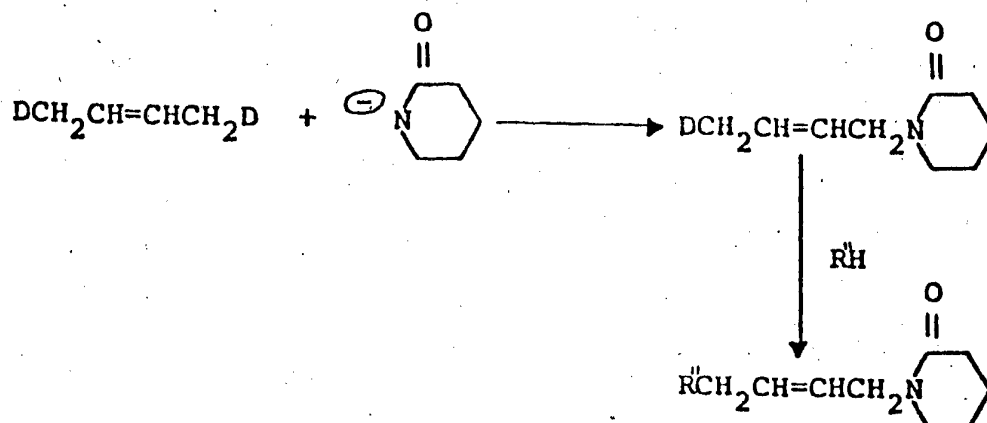
Methode C: (a) (b') (c)  $\longrightarrow$  (a) (b) (c)



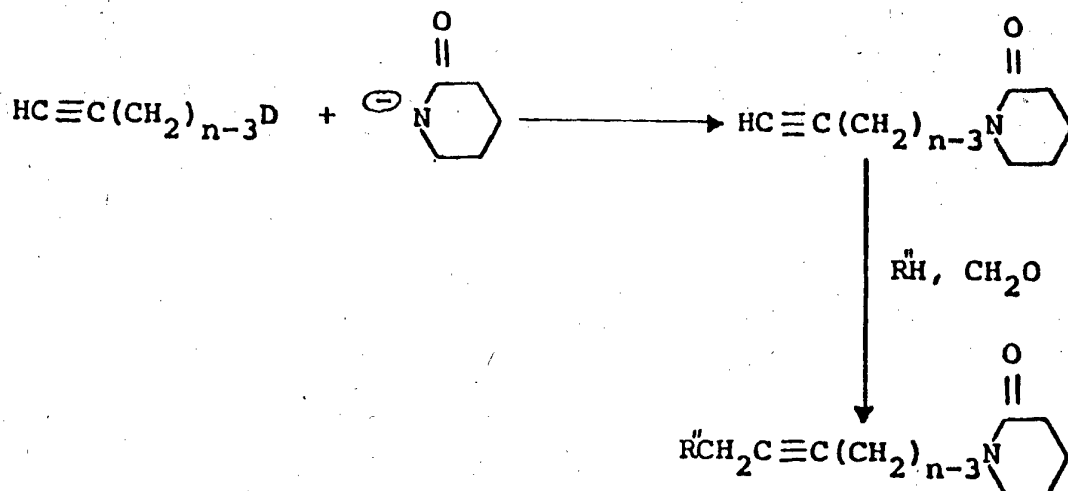
worin R'' und n wie oben definiert sind und x und y jeweils 1 oder größer und  $x+y-2=n$  ist. Dies sind Hydrierungsreaktionen, ausgeführt in einem inerten Lösungsmittel unter einer Wasserstoffatmosphäre in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, vorzugsweise eines Edelmetallkatalysators einschließlich Platin, Palladium, Rhodium und Ruthenium, entweder auf einem Träger oder ohne diesen, sowie der bekannten katalytischen Verbindungen hiervon, wie der Oxide, Chloride usw. Spezielle Beispiele für geeignete Katalysatoren sind 5 % Pd/C, 5 % Pd/BaCO<sub>3</sub>, 5 % Rh/C, Rhodiumchlorid, Platinoxid, 5 % Ru/C. Temperatur und Druck der Hydrierung sind unkritisch, sie erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 10 - 90°C, bequemerweise bei 20 - 50°C,

bei einem Druck im Bereich von unteratmosphärischem Druck bis zu 100 bar (100 at) oder darüber. Ein bequemer Betriebsdruck sind 2 bis 3 bar (at).

Die für diese Synthesen erforderlichen Ausgangsmaterialien stehen im allgemeinen nach der obigen Methode A zur Verfügung, aber unter Ersatz von  $D(CH_2)_nD$  durch eine ungesättigte Verbindung, z.B.



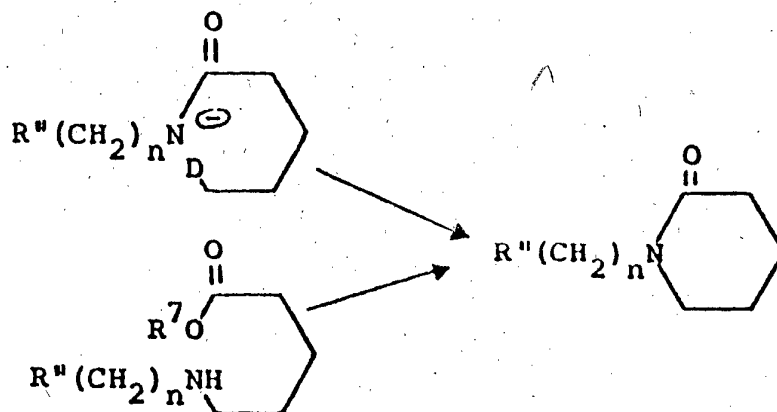
Andererseits steht der folgende Syntheseweg zur Verfügung:



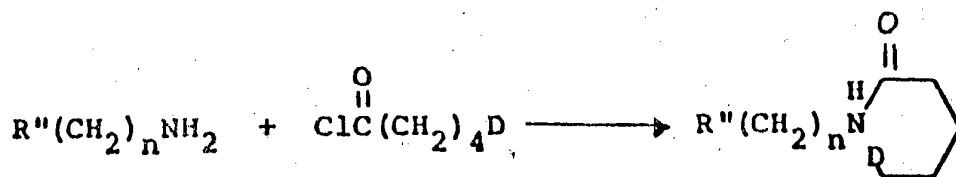
Die erste Stufe der nukleophilen Verdrängungsreaktion erfolgt unter oben beschriebenen Bedingungen. Die zweite Stufe der Formaldehyd-Brückenbildung des Acetylens an  $R^H$  erfolgt in einem reaktionsinerten Lösungsmittel (ein niederes Alkanol eignet sich gut) unter Einsatz der freien Basenform von  $RH$ , eines Äquivalents Formaldehyd (bequemere Weise 30 %ige wässrige Lösung) und eines Äquivalents des Acetylens in Gegenwart von Kupfer(I)-chlorid als Katalysator. Die Temperatur ist unkritisch (z.B. 0 bis  $50^{\circ}C$ ), die Reaktion wird bequemerweise bei Raumtemperatur ( $20 - 25^{\circ}C$ ) durchgeführt.

Diese Lösung steht ferner für die Synthese vieler anderer erfindungsgemäßer Verbindungen zur Verfügung, wenn die Endgruppe frei von Gruppen ist, die einer erheblichen Hydrierungsnebenreaktion unter den für die Hydrierung der ungesättigten Stelle angewandten Bedingungen unterliegen.

Methode D: (a) (b) (c')  $\longrightarrow$  (a) (b) (c)

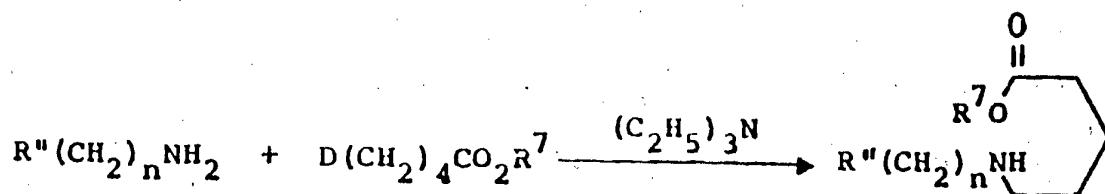


worin  $n$ ,  $R''$  und  $D$  wie oben definiert sind und  $R^7$  ( $C_1-C_5$ )-Alkyl ist. Die nukleophile Verdrängung von  $D$  erfolgt unter oben im einzelnen angegebenen Bedingungen. Das Anion kann im voraus gebildet oder in situ mit einer starken Base, wie Natriumhydrid, gebildet werden. Die Zwischenstufe stammt bequemerweise aus der Acylierung des Amins:

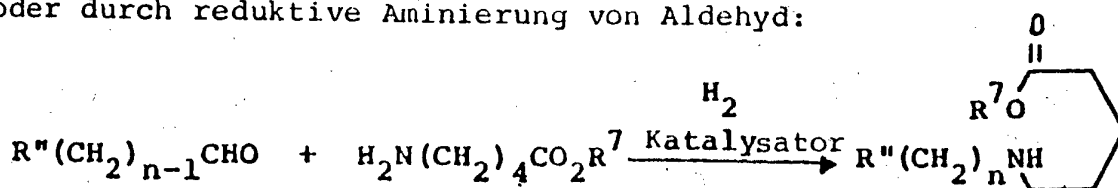


Das Zwischenstufen-Amid muß nicht isoliert werden, sondern kann in situ gebildet und dann in das Anion umgewandelt werden. Die Acylierung erfolgt unter milden Bedingungen (z.B. -25 bis 35°C), gewöhnlich in einem reaktionsinerten Lösungsmittel in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent anorganischer Base oder eines tert.-Amins (z.B. Triäthylamin, N-Methylmorpholin).

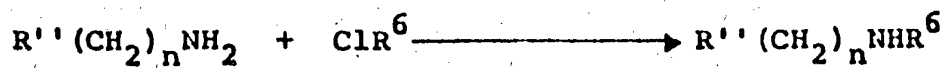
Das Alternativverfahren, die Cyclisierung der Aminoester-Vorstufe, erfolgt lediglich durch Erwärmen der freien Basenform des Aminoesters in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, bequemerweise einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie Benzol, Toluol oder Xylol. Die Temperatur ist unkritisch (z.B. 80 bis 150°C, vorzugsweise 100 bis 125°C), so daß die Reaktion mit vernünftiger Geschwindigkeit abläuft, die thermische Zersetzung aber minimal bleibt. Der bevorzugte Wert für R<sup>7</sup> ist Methyl, da die Cyclisierung am raschesten bei den tiefst-möglichen Temperaturen eintritt. Die Aminoester werden bequemerweise durch Alkylieren von Amin hergestellt:



oder durch reduktive Aminierung von Aldehyd:



In modifizierter Form können die unmittelbar zuvor beschriebenen Reaktionen auch auf die Herstellung anderer erfindungsgemäßer Verbindungen angewandt werden, z.B.



worin  $n$ ,  $R''$  und  $R^6$  wie oben definiert sind.

Bei einer weiter modifizierten Form ist die Grundlösung der Methode D breit anwendbar auf die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen, d.h. zum Aufbau der Seitenketten-Endgruppe aus geeigneter Vorstufe.

Die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Derivate können durch Umsetzen entweder mit etwa 1 Mol-Äquivalent oder etwa 2 Mol-Äquivalenten einer organischen oder Mineralsäure in entweder wässriger oder nichtwässriger Lösung hergestellt werden. Da die erfindungsgemäßen Verbindungen im allgemeinen zweibasig sind, entstehen entweder Monosalze oder Bissalze, je nach den Mol-Äquivalenten an Säure. Solche Verbindungen, die dreibasig sind, können natürlich ein Bissalz

bilden, wobei dann 3 Mol-Äquivalente Säure verwendet werden können. Geeignete salzbildende Säuren umfassen Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure und Gluconsäure. Die Salze können durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum oder in geeignetem Falle durch Fällung isoliert werden.

Die Derivate sind als Neuroleptika bei der Behandlung von Geistesstörungen und Krankheiten, einschließlich Schizophrenie, Psychosen und Neurosen brauchbar. Zu Symptomen, die eine solche Behandlung erfordern, gehören Angstzustände, Aggression, Erregung, Depression, Halluzinationen, Spannungszustände und gefühlsmäßiger oder sozialer Rückzug. Im allgemeinen entwickeln die Derivate stärkere Beruhigungswirkung, haben aber geringere Nebenwirkungen als die derzeit verwendeten Wirkstoffe.

Die Derivate können in einer Vielzahl von pharmazeutischen Zubereitungen zusammengestellt werden, die das Derivat alleine oder in Kombination mit pharmazeutischen Trägern, wie inerten festen Verdünnungsmitteln, wässrigen Lösungen oder verschiedenen nichttoxischen organischen Lösungsmitteln, und in Dosierungsformen, wie Gelatine kapseln, Tabletten, Pulvern, Rautenpastillen, Sirupen, injizierbaren Lösungen und dgl. enthalten. Solche Träger umfassen Wasser, Äthanol, Gelatinen, Laktose, Stärken, pflanzliche Öle, Petrolatum, Harze, Glykole, Talkum, Benzoylalkohole und andere bekannte Träger für Arzneimittel. Wenn gewünscht, können diese pharmazeutischen Zubereitungen zusätzliches Material enthalten, wie Konservierungsmittel, Netzmittel, Stabilisierungsmittel, Gleitmittel, Absorptionsmittel, Puffermittel und isotonische Mittel.

Die Derivate werden einem Patienten, der eine Behandlung benötigt, nach einer Reihe herkömmlicher Verabreichungswege

verabreicht, wie oral, intravenös, intramuskuläre, subkutan. Im allgemeinen werden zunächst geringe Dosen mit allmählicher Steigerung verabreicht, bis der Optimalwert bestimmt ist. Doch wird, wie bei jedem Wirkstoff, die besondere Dosis, Zusammensetzung und Verabreichungsweg mit Alter, Gewicht und Reaktion des besonderen Patienten variieren und von der Beurteilung seines Arztes abhängen.

Im Verlauf der üblichen Behandlung führt eine Dosis eines Derivats von etwa 0,1 mg/Tag bis 100 mg/Tag zu einer wirksamen Behandlung für den menschlichen Patienten. Wenn das Derivat eine höhere Wirkung hat, kann die Dosis weniger häufig verabreicht werden, z.B. jeden zweiten Tag oder in einer oder zwei unterteilten Dosen pro Woche.

Die beruhigende Wirkung der Derivate kann durch Anwendung der gut bekannten Standard-Arbeitsweise des Antagonismus von Amphetamin-induzierten Symptomen bei Ratten bestimmt werden. Diese Methode weist eine ausgezeichnete Korrelation zur Wirksamkeit beim Menschen auf und ist von A. Weissman et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 151, S. 339 (1966) und von Quinton et al., Nature 200, S. 178 (1963), und insbesondere von Harbert et al., Molecular Pharmacology 17, S. 38-41 (1980) gelehrt worden. Im einzelnen wurden neuroleptische Wirkungen in vivo aus der Blockade der Amphetamin-Stereotypie abgeschätzt. Ratten wurden einzeln in abgedeckte Kunststoffkammern gesetzt; nach einer kurzen Eingewöhnungsperiode in den Käfigen wurden die Ratten in Gruppen von fünf Tieren intraperitoneal mit der Testverbindung in Dosen behandelt, die um 0,5 log-Einheiten auseinanderlagen (d.h. 1, 3, 2, 10, 32 ... mg/kg). Sie wurden anschließend 1, 5 und 24 h später mit d-Amphetamin-sulfat, 5 mg/kg i.p. behandelt. 1 h nach jeder Amphetamin-Behandlung wurde jede Ratte nach ihrem charakteristischsten Käfig-Bewegungsverhalten auf einer 6-Punkte-Skala bewertet (Weissman et al., J. Pharmacol. Exp.

Ther. 151, S. 339-352 (1966)). Diese Bewertungen stellen zunehmende Grade an Wirkstoffwirkung dar (Quinton und Halliwell, Nature (London) 200, S. 178-179 (1963)), und die gewählte Bewertungszeit fällt mit der Spitzenwirkung von Amphetamin zusammen (Weissman, Psychopharmacologia 12, S. 142-157 (1968)). Die Werte wurden halbiert (vgl. Weissman et al., loc. cit.), und ungefähre  $ED_{50}$ -Werte wurden auf der Grundlage der quantalen Daten ermittelt. Dosen sind für die Hydrochloride angegeben. Wie durch die in Tabelle I zusammengestellten Ergebnisse veranschaulicht, zeigt dieses Verfahren, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen ausgezeichnete Beruhigungswirkung im Vergleich zum Standard-Testwirkstoff, Chlorpromazin, haben.

Die beruhigende neuroleptische sogenannte "Intrinsic"-Aktivität der Derivate wurde unter Anwendung der  $^3H$ -Spiroperidol-Bindung an Dopamin-Rezeptor nach der Methode von Leysen et al., Biochem. Pharmacol. 27, S. 307 (1978), bestimmt und an die von Burt et al., Mol. Pharmacol. 12, S. 800 - 812 (1976) angepaßt.

Ratten (Sprague-Dawley CD-Männchen, 250 - 300 g, Charles River Laboratories, Wilmington, Mass.) wurden geköpft und die Gehirne sofort herausgeschnitten, um das Corpus striatum zu gewinnen. Letzteres wurde in 40 Vol. eiskaltem 50-mmolarem Tris(Tris-[ $\gamma$ -hydroxymethyl]- $\gamma$ -aminomethan).HCl-Puffer, pH 7,7 mit einem Brinkmann Polytron PT-10 homogenisiert. Das Homogenat wurde zweimal bei 50 000 g 10 min bei 0 bis 4 $^{\circ}$  unter Rehomogenisieren des zwischendurch gebildeten Pellets in frischem Tris-Puffer (dem gleichen Volumen) in dem Polytron zentrifugiert. Das endgültige Pellet wurde erneut leicht in 90 Vol. kaltem, 50-millimolarem Tris.HCl-Puffer, pH 7,6, suspendiert, 120 mmolar NaCl, 5 mmolar KCl, 2 mmolar  $CaCl_2$ , 1 mmolar  $MgCl_2$ , 0,1 %ig Ascorbinsäure und 10  $\mu$ molar an Pargylin. Die Gewebesuspension wurde 5 min in ein Wasserbad von 37 $^{\circ}$  gebracht und bis zur Verwendung eiskalt gehalten.

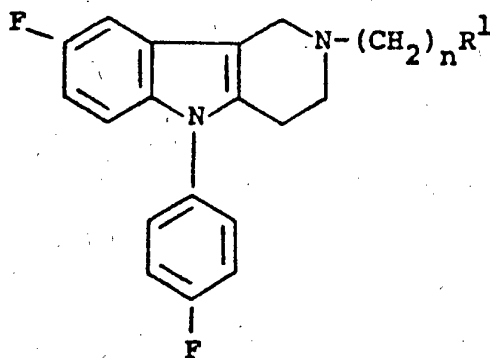


Das Inkubationsgemisch bestand aus 0,02 ml Inhibitorlösung oder Träger, 1,0 ml Gewebepräparat und 0,10 ml  $^3\text{H}$ -Spiroperidol (New England Nuclear, 23,6 Ci/mMol) zu einer 0,5 nmolaren Endkonzentration. Röhrchen wurden nacheinander für 10 min bei  $37^\circ$  in Gruppen von 3 inkubiert, worauf 0,9 ml aus jedem Inkubationsröhrchen durch Whatman GF/B-Filter unter Vakuumanlegung filtriert wurden. Nach zweimaligem Waschen mit 5 ml kaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,7, wurde jedes Filter in ein Szintillationsfläschchen mit 10 ml Aquasol-2 (New England Nuclear) gebracht und jedes Fläschchen durchwirbelt. Proben wurden bei Raumtemperatur über Nacht gehalten, bevor die Radioaktivität in einem Flüssig-Szintillationszähler ermittelt wurde. Die Bindung wurde als fMol an pro mg Protein gebundenem  $^3\text{H}$ -Spiroperidol berechnet. Kontrollen (Träger oder  $10^{-7}$  m 1-Butaclamol), Blindproben ( $10^{-7}$  m d-Butaclamol) und Inhibitorlösungen (4 Konzentrationen) wurden dreifach durchgeführt. Die Konzentration, die die Bindung um 50 % ( $\text{IC}_{50}$ ) herabsetzte, wurde auf halblogarithmischem Papier festgestellt. Die  $\text{IC}_{50}$ -Werte in Tabelle I stellen Mittelwerte von zwei oder drei Ansätzen dar. Unlösliche Wirkstoffe wurden in Äthanol (1 - 2 % Äthanol im endgültigen Inkubationsgemisch) gelöst. Wie in Tabelle I dargestellt, zeigt diese Intrinsik-Methode, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen ausgezeichnete neuroleptische Aktivität haben.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter veranschaulicht. Es sollte jedoch klar sein, daß sie nicht auf die speziellen Einzelheiten dieser Beispiele beschränkt ist.

Tabelle I

Neuroleptische Aktivität von 1H-PYRIDO[4,3-b]INDOLEN



$H^3$ -Spiroperidol-  
Bindungshemmung (c)

Amphetamin-  
Aktivität (b)  
(ungefähre  $ED_{50}$  mg/kg, i.p.)

$IC_{50}$  (nM)

24 h

5 h

1 h

n

$R^1$

8.8

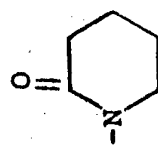
>10

0.32-1.0

0.32-1.0

6

-NHCOCH<sub>3</sub>



4.0

>10

~3.2

~1

4

-NHCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

1-3.2

~3.2

>10

6

---Chlorpromazin ---

5.3

8.5

>32

51

(b) Die Eintragungen sind Bereiche, in die die  $ED_{50}$ -Werte für das Blockieren der Amphetamin-induzierten Hyperaktivität und Stereotypie fallen.

(c)  $IC_{50}$ -Werte wurden gewöhnlich unter Anwendung von 4 um 0,5 log-Einheiten auseinanderliegende Wirkstoff-Konzentrationen graphisch bestimmt. Die Eintragungen sind im allgemeinen Mittelwerte von 2 oder 3 Bestimmungen. Einzelheiten s. Text.

### B e i s p i e l 1

8-Fluor-5-(4-fluorphenyl)-2-[4-(2-piperidon-1-yl)-1-butyl]-  
2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol-Hydrochlorid

8-Fluor-5-(4-fluorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]-indol (2 g, 7,0 mMol) wurde mit 1-(4-Chlor-1-butyl)-2-piperidon (1,98 g, 10,5 mMol) umgesetzt, indem beide Reaktionskomponenten, wasserfreies Natriumcarbonat und Kaliumjodid in 3-Methyl-2-butanon zusammengebracht und die Aufschlammung 16 h rückflußgekocht wurden. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zu Feststoffen eingeeengt und der Rückstand zwischen 50 ml Methylenchlorid und 50 ml Wasser verteilt. Die wässrige Phase wurde mit 50 ml frischem Methylenchlorid gewaschen. Die organischen Schichten wurden vereinigt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Harz eingeeengt. Die rohe Base wurde mit Ethylacetat als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert. Reinproduktfraktionen wurden zur Trockne eingeeengt, in Aceton aufgenommen und das Titelprodukt durch Zugabe etherischer Salzsäure ausgefällt (1,2 g, Schmp. 202 - 205°C).

Analyse für  $C_{26}H_{29}F_2N_3O \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$ :

ber.: C 64,65, H 6,21, N 8,70

gef.: C 64,75, H 6,37, N 8,58

B e i s p i e l    2

- a) 8-Fluor-5-(4-fluorphenyl)-2-(5-cyano-1-pentyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol

8-Fluor-5-(4-fluorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol (10,8 g, 0,034 Mol) 6-Bromhexannitril (6,5 g, 0,037 Mol), wasserfreies Natriumcarbonat (21,6 g, 0,204 Mol), Kaliumjodid (100 mg) und 3-Methyl-2-butanon (250 ml) wurden vereinigt und das Gemisch 24 h rückflußgekocht. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt, mit 250 ml Wasser verdünnt und zum Lösen überschüssigen Natriumcarbonats gerührt. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht mit 200 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Öl eingeeengt. Zugabe von Hexan ergab das Titelprodukt in kristalliner Form (11,3 g, Schmp. 90-98°C, Rf 0,5 (9:1 Äthylacetat:Methanol)).

- b) 8-Fluor-5-(4-fluorphenyl)-2-(6-amino-1-hexyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol

Bei Raumtemperatur wurde die Titelverbindung der vorhergehenden Stufe (11,3 g, 0,03 Mol) in 500 ml Äther 15 min gerührt, worauf fast vollständige Lösung eingetreten war. Lithiumaluminiumhydrid (3,0 g) wurde in Portionen unter kräftigem Rühren zugesetzt. Nach weiteren 1,5 h Rühren wurden etwa 5 g Glaubersalz in fünf 1 g-Portionen zugesetzt und weitere 15 min gerührt. Feststoffe wurden mit Tetrahydrofuran als Waschflüssigkeit abfiltriert. Filtrat und Waschflüssigkeiten wurden nach dem Vereinigen eingeeengt, um das Titelprodukt, ein Öl, zu ergeben (10,7 g, Rf 0,1 (9:1 Äthylacetat:Methanol), 0,1 (9:1 Methanol:Essigsäure)).

c) 8-Fluor-5-(4-fluorphenyl)-2-(6-acetamido-1-hexyl)-  
2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol

Bei Raumtemperatur wurde die Titel-Aminoverbindung der vorhergehenden Stufe (10,7 g, 0,028 Mol) in 80 ml Methylenchlorid gelöst. Triäthylamin (15,6 ml, 0,112 Mol) wurde zugesetzt und dann Acetylchlorid (2,35 g, 0,030 Mol) in 20 ml Methylenchlorid zugetropft. Eine schwach exotherme Reaktion wurde festgestellt. Das Gemisch wurde weitere 30 min gerührt, dann zu einem Öl eingeeengt (14 g). Das Öl wurde an Kieselgel mit 1:1 Methanol:Äthylacetat als Elutionsmittel unter dünnenschichtchromatographischer Überwachung chromatographiert. Reinproduktfraktionen wurden vereinigt, zur Trockne eingeeengt und der Rückstand aus Äther kristallisiert, um das Titelprodukt in gereinigter Form zu ergeben (6,33 g, Schmp. 114-116°C, Rf 0,6 (1:1 Methanol:Äthylacetat)).

Analyse für  $C_{25}H_{29}ON_3F_2$ :

ber.: C 70,56, H 6,87, N 9,88

gef.: C 70,34, H 6,96, N 9,66.

B e i s p i e l 3

8-Fluor-5-(4-fluorphenyl)-2-(6-äthoxycarbonylamino-1-hexyl)-  
2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol

Nach der Arbeitsweise des vorhergehenden Beispiels wurde 8-Fluor-5-(4-fluorphenyl)-2-(6-amino-1-hexyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol (1,6 g, 4,2 mMol) mit Chlorameisensäureäthylester (0,45 ml, 4,6 Mol) in Methylenchlorid (5 ml) in Gegenwart von Triäthylamin (2,3 ml, 16,7 mMol) umgesetzt und das Titelprodukt isoliert und gereinigt, mit der Ausnahme, daß Äthylacetat als Elutionsmittel bei

der Kieselgelchromatographie verwendet wurde (365 mg, Schmp. 159-162°C).

Analyse für  $C_{26}H_{31}O_2N_3F_2 \cdot HCl \cdot 0,75 H_2O$ :

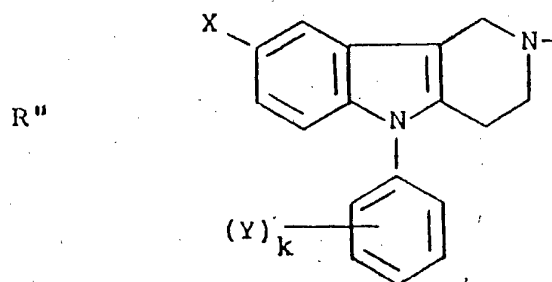
ber.: C 61,77, H 6,33, N 8,31

gef.: C 61,84, H 6,47, N 8,33.

23

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung eines Tetrahydro-1H-pyridoindol-Derivats der Formel  $R''(CH_2)_nNR^5R^6$ , worin



k 1 oder 2 ist,

X und Y jeweils unabhängig voneinander H, F, Cl, Br,  $OCH_3$ ,  $CH_3$  oder  $CH_2CH_3$  sind,

$R^5$  für sich Wasserstoff,

$R^6$  für sich genommen  $(C_1-C_8)$ Alkanoyl oder  $(C_1-C_7)$ Alkoxy-carbonyl ist und

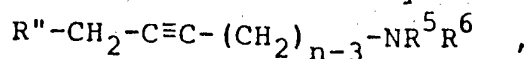
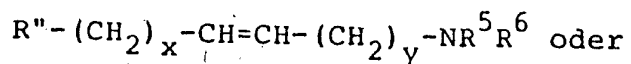
$R^5$  und  $R^6$  zusammen genommen  $-(CH_2)_rC(=O)-$  sind, worin r 3 bis 5 ist,

oder seiner pharmazeutisch annehmbaren Salze, gekennzeichnet durch

a) Umsetzen einer Verbindung der Formel  $R''-H$  mit einer Verbindung der Formel  $D-(CH_2)_nNR^5R^6$ , worin  $R''$ , n,  $R^5$  und  $R^6$  wie oben definiert sind und D eine nucleophil verdrängbare Gruppe ist, die Cl, Br, I oder  $CH_3SO_2O-$  ist,

b) Umsetzen einer Verbindung der Formel  $R''-(CH_2)_n-D$  mit einer Verbindung der Formel  $H-NR^5R^6$ , worin  $R''$ , n, D,  $R^5$  und  $R^6$  wie oben definiert sind,

c) Hydrieren einer Verbindung der Formel

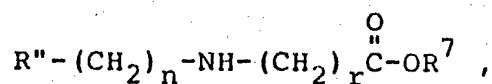
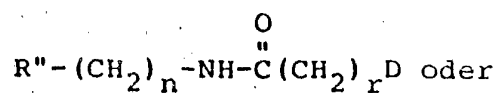




worin  $R''$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $n$  wie oben definiert sind,  $x$  und  $y$  jeweils 1 oder größer sind und  $x+y-2=n$ ,

d) Acylieren einer Verbindung der Formel  $R''-(CH_2)_nNH_2$  zu einer Verbindung der Formel  $R''(CH_2)_nNR^5R^6$ , worin  $R''$  und  $n$  wie oben definiert sind und  $R^5$  Wasserstoff und  $R^6$   $(C_1-C_8)$ -Alkanoyl oder  $(C_1-C_7)$ Alkoxycarbonyl ist, oder

e) Cyclisieren der Verbindung der Formel



worin  $R''$ ,  $n$  und  $D$  wie oben definiert sind,  $r$  3 bis 5 und  $R^7$   $(C_1-C_5)$ Alkyl ist, zu einer Verbindung der Formel  $R''(CH_2)_nR^5R^6$ , worin  $R''$ ,  $n$  wie oben definiert sind und  $R^5$  und  $R^6$  zusammen genommen sind und  $(CH_2)_r\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$  sind, worin  $r$  wie oben definiert ist, und, wenn gewünscht, Umwandeln einer gebildeten Verbindung in ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz.

2. Verfahren nach Punkt 1, worin  $k$  1,  $X$  F,  $Y$  p-F,  $n$  3 bis 6 ist und  $R^5$  und  $R^6$  zusammen genommen sind und  $-(CH_2)_4\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$  sind.

3. Verfahren nach Punkt 1, worin  $k$  1,  $X$  F,  $Y$  p-F,  $n$  3 bis 6,  $R^5$  Wasserstoff und  $R^6$  Acetyl ist.