

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 883669 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentsökan - Patent application **883669**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D471/04
C07D209:00
C07D221:00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **05.08.1988**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **05.08.1988**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **08.02.1989**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

07.08.1987 FR 87.11291

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Synthelabo, 58, Rue de la Glaciere, Paris Cedex, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Sevrin, Mireille, France, RANSKA, (FR)
2 •George, Pascal, France, RANSKA, (FR)
3 •Menin, Jacques, France, RANSKA, (FR)
4 •Morel, Claude, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

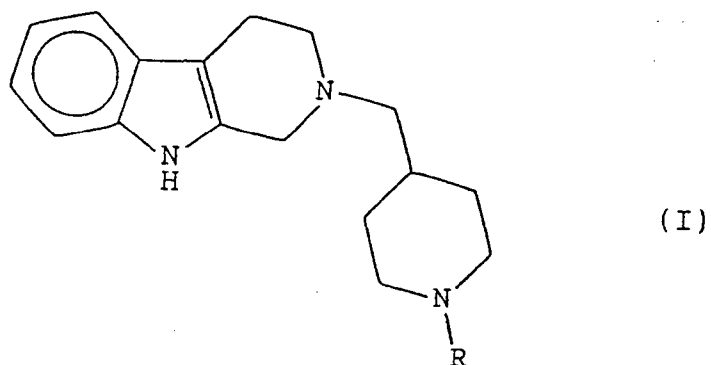
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

1-/(4-piperidinyyli)metyyli/-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido/3,4-b/indolijohdannaisia, niiden valmistus ja terapeuttinen käyttö.

1-/(4-piperidinyli)metyl/-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido/3.4-b/indolderivat, deras framställning och terapeutiska användning.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-[(4-piperidinyyli)metyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indoli johdannaisten valmistamiseksi

Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (I) mukaisen, terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-[(4-piperidinyyli)metyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido-[3,4-b]indoli johdannaisten valmistamiseksi,



jossa R on

1) alkyylikarbonyyli, aryylialkyylikarbonyyli tai aryylikarbonyyli, joiden yleinen kaava on COR_1 , jossa R_1 on (C_{1-6}) alkyyli-ryhmä tai bentsyyli-ryhmä tai fenyyli-ryhmä, jotka sisältävät valinnaisesti 1 - 3 substituenttia valittuina halogeeniatomeista ja trifluorimetyylistä,

(C_{1-3}) alkyylistä ja (C_{1-3}) alkoksista, tai

2) alkoksikarbonyyli-ryhmä tai bentsyylioksikarbonyyli-ryhmä, joiden yleinen kaava on COOR_2 , jossa R_2 on (C_{1-6}) alkyyli-ryhmä tai bentsyyli-ryhmä, tai

3) substituoitu aminokarbonyyli-ryhmä, jonka yleinen kaava on CONHR_3 , jossa R_3 on (C_{1-6}) alkyyli-ryhmä tai fenyyli-ryhmä, tai

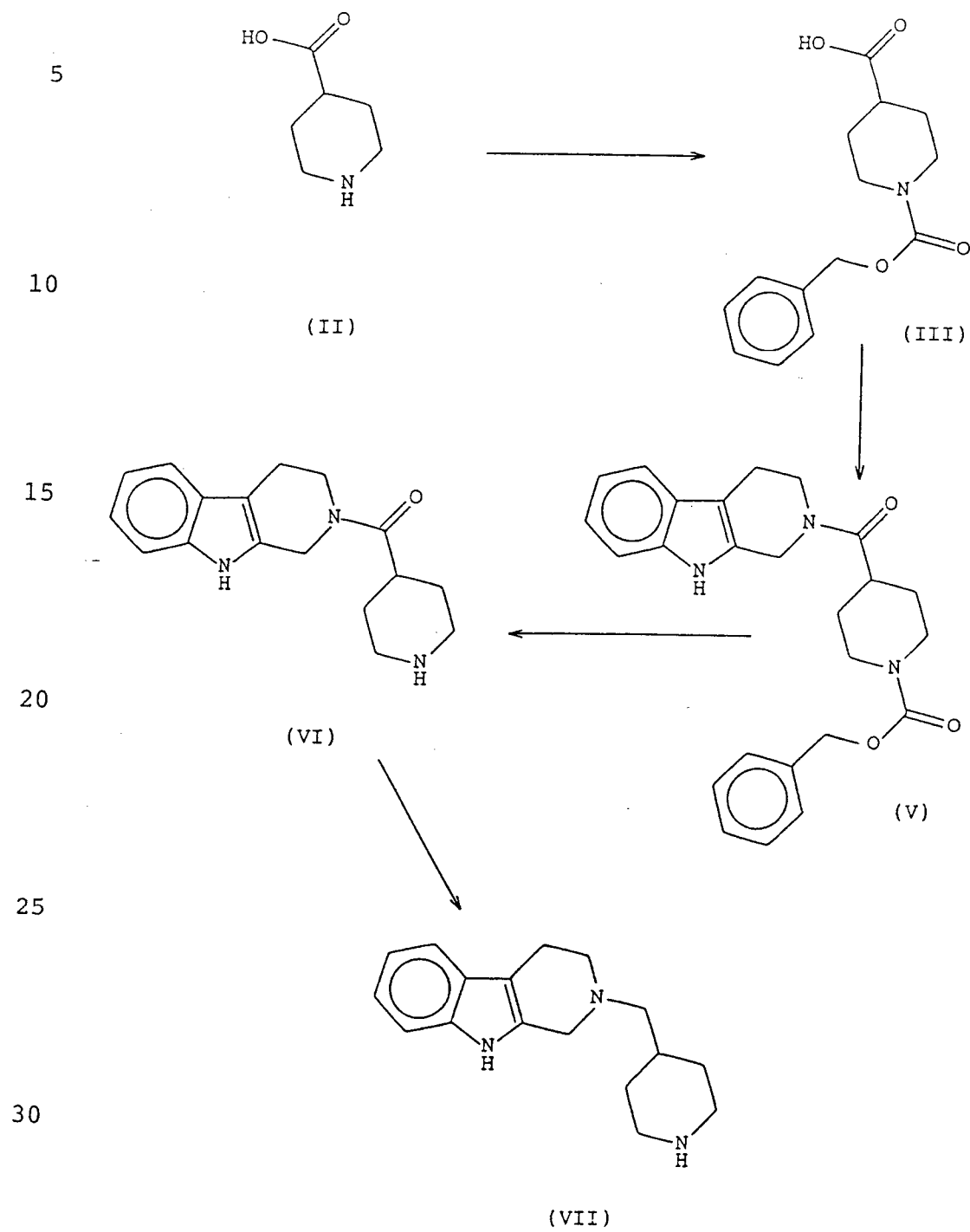
4) aryyli-sulfonyyli-ryhmä, jonka yleinen kaava on SO_2R_4 ,

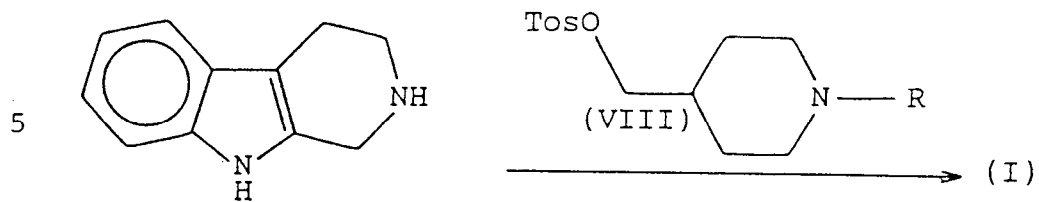
jossa R_4 on fenyyli-ryhmä.

Kyseiset yhdisteet voivat esiintyä vapaina emäksinä tai happoadditiosuoloina.

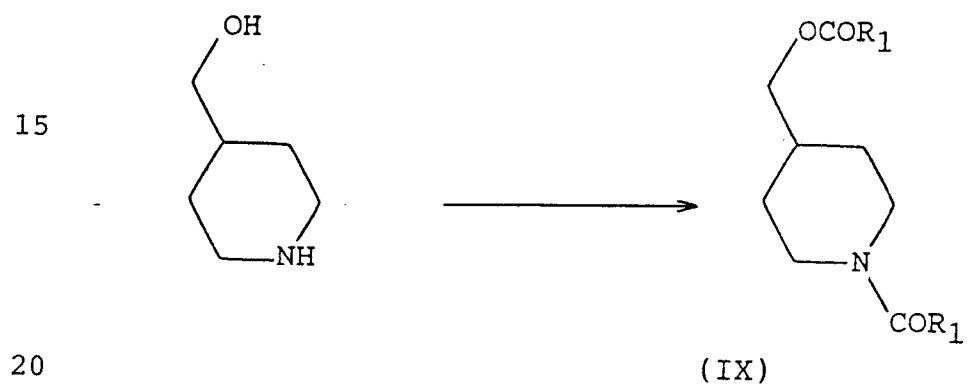
Lähintä tekniikan tasoa edustaa US-patenttijulkaisu 4 663 456, josta tunnetaan β -karboliineja, jotka on N-substituoitu 2-asemassa piperatsinyylisubstituentilla. Nämä yhdisteet poikkeavat kuitenkin rakenteeltaan keksinnön mukaisista yhdisteistä, sillä niiden piperatsiini-
renkaan 4-asemassa on erilaiset substituentit, ja kyseisen julkaisun mukaiset yhdisteet ovat piperatsinyylipropyyl johdannaisia, kun taas keksinnön mukaiset yhdisteet ovat piperidinyylimetyyli johdannaisia. Myös terapeutti-
nen vaikutus on erilainen: keksinnön mukaisten yhdisteiden terapeuttiset ominaisuudet perustuvat siihen, että niillä on affiniteettia 5-HT_{1A}-serotoniner-
gisiin reseptoreihin, kun taas US-patentista 4 663 456 tunnetuilla yhdisteillä on antipsykoottinen vaikutus.

Keksinnön mukaan yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa patenttivaatimuksessa kuvatulla tavalla seuraavissa kaavioissa 1 ja 2 havainnollistettujen menetelmien mukaan.

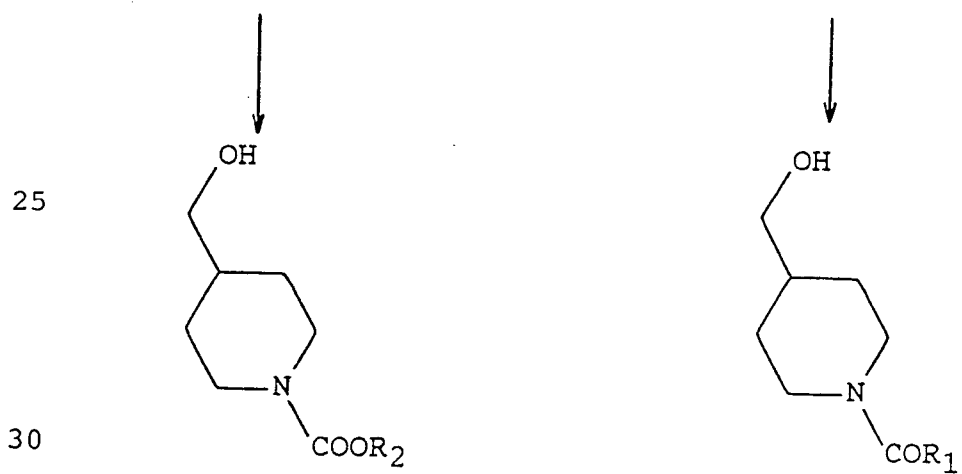
Kaavio 1

Kaavio 2

10

Kaavio 3

20



30

35

(VIII, R = COOR₂)(VIII, R = COR₁)

Ensimmäisen muodon mukaan, jota havainnollistetaan kaaviossa 1, saatetaan ensin kaavan (II) mukainen piperidiini-4-karboksyylimahppo reagoimaan bentsyylikloroformiaan kanssa emäksen läsnä ollessa vesiympäristössä

5 kaavan (III) mukaisen 1-(bentsyylioksikarbonyyli)piperidiini-4-karboksyylimahpon saamiseksi, minkä jälkeen saatetaan 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indoli reagoimaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen happokloridin kanssa (joka valmistetaan in situ tässä ominaisuudessa tunnetun

10 vaikuttavan aineen avulla, esimerkiksi tionyylikloridin avulla) inertissä liuotuksessa, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, jonkin emäksen, esimerkiksi trietyyliamiinin, läsnä ollessa ympäristön lämpötilassa kaavan (V) mukaisen bentsyyli-4-[(1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]2-indolyyli)karbonyyli]piperidiini-1-karboksyliatin saamiseksi,

15 joka pelkistetään katalyyttisesti kaavan (VI) mukaisen 2-(piperidinyyli-4-karbonyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indolin saamiseksi, minkä jälkeen viimeksi mainittu pelkistetään litiumaluminiumhydridin avulla eetteriliuotuksessa, esimerkiksi dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa, 20 - 67°C:n lämpötilassa kaavan (VII) mukaisen 2-[(4-piperidinyyli)metyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indolin saamiseksi.

Tämä kaavan (VII) mukainen yhdiste vastaa yleisen kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa R on vetyatomi. Se toimii lähtöyhdisteenä valmistettaessa muita yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R on muu kuin vetyatomi.

Yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R on yleisen kaavan COR_1 mukainen ryhmä, saatetaan kaavan (VII) mukainen yhdiste reagoimaan yleisen kaavan $ClCOR_1$ (jossa R_1 on kuten edellä on määritetty) mukaisen happokloridin kanssa jonkin emäksen, esimerkiksi trietyyliamiinin, läsnä ollessa halogeeniliuotuksessa, esimerkiksi kloroformissa, ympäristön lämpötilassa.

Yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R on yleisen kaavan COOR_2 mukainen ryhmä, saatetaan kaavan (VII) mukainen yhdiste reagoimaan jonkin halogeeniformiaatin kanssa, esimerkiksi yleisen kaavan ClCOOR_2 (jossa R_2 on kuten edellä on määriteltä) mukaisen kloroformiaatin kanssa, jonkin emäksen, esimerkiksi trietyyliamiinin, läsnä ollessa halogeeniliuottimessa, esimerkiksi kloroformissa, ympäristön lämpötilassa.

Yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R on yleisen kaavan CONHR_3 mukainen ryhmä, saatetaan yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste reagoimaan yleisen kaavan R_3NCO (jossa R_3 on kuten edellä on määriteltä) mukaisen isosyanaatin kanssa halogeeniliuottimessa, esimerkiksi kloroformissa.

Yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R on yleisen kaavan SO_2R_4 mukainen ryhmä, saatetaan kaavan (VII) mukainen yhdiste reagoimaan yleisen kaavan ClSO_2R_4 (jossa R_4 on kuten edellä on määriteltä) mukaisen fenyyliisulfonyylikloridin kanssa jonkin emäksen, esimerkiksi trietyyliamiinin, läsnä ollessa halogeeniliuottimessa, esimerkiksi kloroformissa, ympäristön lämpötilassa.

R:n ollessa yleisen kaavan COR_1 tai COOR_2 mukainen ryhmä voidaan käyttää menetelmän toista muotoa, jota havainnollistetaan edeltävässä kaaviossa 2. Tämä muoto käsittää 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indolin saattamisen reagoimaan yleisen kaavan (VIII) (jossa Tos on tosyyliryhmä ja R on yleisen kaavan COR_1 tai COOR_2 mukainen ryhmä) mukaisen tosyylaatin kanssa joko jonkin inertin liuottimen, kuten dimetyyliformamidi tai ksyleeni, läsnä ollessa tai puuttuessa 20 - 150°C:n lämpötilassa ja valinnaisesti jonkin orgaanisen emäksen, kuten jonkin tertiaarisen amiinin tai jonkin epäorgaanisen emäksen, kuten jonkin alkalikarbonaatin tai -vetykarbonaatin, läsnä ollessa.

Yleisen kaavan (VIII) mukainen tosylaatti voidaan valmistaa seuraavan, edeltävässä kaaviossa 3 havainnollistetun menetelmän mukaan.

R:n ollessa yleisen kaavan COR_1 mukainen ryhmä
 5 piperidiini-4-metanoli saatetaan reagoimaan yleisen
 kaavan ClCOR_1 mukaisen happokloridin kanssa inertissä
 liuottimessa, kuten jossain klooriliuottimessa, 20 -
 80°C:n lämpötilassa. Näin saadaan yleisen kaavan (IX)
 mukainen amidiesteri, joka saippuoidaan esimerkiksi nat-
 10 rium- tai kaliumhydroksidilla alifaattisessa (alempi al-
 koholi)-liuottimessa, edullisesti etanolissa, yleisen
 kaavan (X) mukaisen alkoholin saamiseksi, josta valmiste-
 taan lopuksi tosylaatti tosyylidikloridin avulla emäksises-
 sä ympäristössä, kuten pyridiinissä.

15 R:n ollessa yleisen kaavan COOR_2 mukainen ryhmä
 piperidiini-4-metanoli saatetaan reagoimaan yleisen kaa-
 van ClCOOR_2 mukaisen kloroformiaatin kanssa jossain
 liuottimessa, kuten klooriliuottimessa, ympäristön lämpö-
 tilassa. Näin saadaan yleisen kaavan (XI) mukainen karba-
 20 maatti, josta valmistetaan tosylaatti, kuten edellä on
 mainittu.

Piperidiini-4-metanoli voidaan saada esimerkiksi
 pelkistämällä etyyli-piperidiini-4-karboksylaattia litium-
 aluminiumhydridillä tai sitten etyyli-(1-bentsyyli)pipe-
 25 ridiini-4-karboksylaatin tämän kaltaisella pelkistyksel-
 lä, jota seuraa katalyyttinen painehydrogenolyysi.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat yksityiskoh-
 taisesti joidenkin keksinnön mukaisten yhdisteiden val-
 mistusta. Saatujen tuotteiden rakenteet todennetaan alku-
 30 ainemikroanalyysien ja IR- ja NMR-spektrien avulla.

Esimerkkien otsikoissa sulkeissa esiintyvät jär-
 jestysnumerot vastaavat jäljempänä taulukossa esiintyviä
 järjestysnumeroita.

Esimerkki 1 (yhdiste nro 1) (ei keksinnön mukainen, R = H,

2-[(4-piperidinyyli)metyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indolin dikloorihydraatti

5 1.1. 1-(bentsyylikarbonyyli)piperidiini-4-karboksyylihappo

Mitataan argonilmakehässä pyöröpohjakolviin 51,6 g (0,4 mol) piperidiini-4-karboksyylihappoa, 600 ml vettä ja 35,2 g (0,88 mol) natriumhydroksidipellettejä. Liuos
10 jäähdytetään 5°C:seen, lisätään nopeasti 68,6 ml (0,48 mol) bentsyylikloroformiaattia, sekoitetaan saatua seosta tunnin ajan 0°C:ssa ja sitten kahden tunnin ajan 20°C:ssa ja lisätään 250 ml vettä. Pestään vesifaasi kahdesti 200 ml:lla tolueenia ja lisätään etikkahappoa sekä
15 uutetaan dikloorimetaanilla. Erotetaan orgaaninen faasi, pestään se vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan liuotin alipaineessa. Jäljelle jäävä öljy kiteytyy heksaanista. Saadaan 100 g kuivaa tuotetta. Sulamispiste: 78 - 80°C.

20 1.2. Bentsyyli-4-[(1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]-2-indolyyli)karbonyyli]piperidiini-1-karboksylaatti

Lisätään liuokseen 25 g (95 mmol) 1-(bentsyylioksikarbonyyli)piperidiini-4-karboksyylihappoa 500 ml:ssa
25 tolueenia argonilmakehässä 25 ml (343 mol) tionyylikloridia. Palautusjäähdytetään seosta viiden tunnin ajan ja haihdutetaan sitten liuotin alipaineessa. Jäännös liuotetaan 500 ml:aan tolueenia ja haihdutetaan toistamiseen. Saadaan 25,5 g öljymäistä tuotetta, joka liuotetaan 250
30 ml:aan tetrahydrofuraania ja lisätään saatu liuos argonilmakehässä liuokseen 16,6 g (90 mmol) 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indolia 800 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 12,7 ml:ssa (90 mmol) trietyyliamiinia ja sekoitetaan seosta 20°C:ssa 48 tunnin ajan. Erotetaan muodostunut
35 sakka suodattamalla ja pestään se tetrahydrofuraanilla, haihdutetaan suodos alipaineessa ja liuotetaan jäännös 1 200 ml:aan dikloorimetaania sekä pestään saatu liuos

natriumhydroksidin 1N vesiliuoksella ja sitten vedellä, kuivataan se natriumsulfaattilla ja poistetaan liuotin alipainehaihdutuksella. Saadaan 32 g valkeaa kiinteää ainetta. Sulamispiste: 160 - 162°C.

5 1.3. 2-[(4-piperidinyyli)karbonyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indoli

Mitataan Parr-laitteeseen 32 g (76,65 mmol) bent-syyli-4-[(1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]-2-indolyyli)karbonyyli]piperidiini-1-karboksylaattia, 300 ml meta-
10 nolia, 300 ml dikloorimetaania ja 9 g katalysaattoria 10 % palladiumia hiilessä ja hydrataan noin 0,41 MPa:n paineessa 18 tunnin ajan.

Suodatetaan reaktioseos, haihdutetaan suodos ja liuotetaan jäännös 1 000 ml:aan vettä. Lisätään natrium-
15 hydroksidia, kunnes pH on emäksinen ja uutetaan vesifaasia dikloorimetaanilla. Erotetaan orgaaninen faasi, pestään se vedellä, kuivataan natriumsulfaattilla, haihdutetaan liuotin alipaineessa ja uudelleenkiteytetään jäännös etyyliasetaatista. Saadaan 17,2 g valkeaa kiinteää ainetta.
20 ta. Sulamispiste: 190 - 192°C.

1.4. 2-[(4-piperidinyyli)metyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indolin dikloorihydraatti

Suspensioon 6 g (158 mmol) litiumaluminiumhydridiä 150 ml:ssa tetrahydrofuraania lisätään argonilmakehässä
25 6 g (21,17 mmol) 2-[(4-piperidinyyli)karbonyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indolia liuotettuna 800 ml:aan tetrahydrofuraania ja palautusjäähdytetään seosta 12 tunnin ajan. Hydrolysoidaan seos 0°C:ssa 6,5 ml:lla vettä, 5 ml:lla natriumhydroksidin 20-%:ista vesiliuosta ja
30 22 ml:lla vettä. Suodatetaan seos, haihdutetaan liuotin alipaineessa ja suspendoidaan jäännös 500 ml:aan vettä, suodatetaan, kuivataan ja uudelleenkiteytetään mahdollisimman pienestä määrästä etanolia. Näin saadaan 2,37 g vapaata emästä. Sulamispiste: 189 - 190°C.

35 Dikloorihydraatti valmistetaan 0,1N isopropyyli-alkoholihydrokloridin avulla. Sulamispiste: 290 - 292°C.

Esimerkki 2 (yhdiste nro 2)

2-[1-bentsoyyli-4-piperidinyyli)metyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indoli

- Mitataan argonilmakehässä Keller-kolviin 2,7 g
 5 (10 mmol) 2-[4-piperidinyyli)metyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indolia, 30 ml kloroformia ja 1,6 ml (11 mmol) trietyyliamiinia. Lisätään 1,546 g (11 mmol) bentsoyylikloridia liuotettuna 100 ml:aan kloroformia ja sekoitetaan seosta 20°C:ssa 48 tunnin ajan. Poistetaan
 10 liuotin alipainehaihdutuksella, liuotetaan jäännös veteen, suodatetaan saatu liuos, liuotetaan jäännös etyyliasettaattiin ja käsitellään aktiivihieillä. Suodatetaan ja poistetaan sitten liuotin alipainehaihdutuksella sekä kiteytetään jäännös isopropyylieetteristä ja sitten asetonitriilistä. Saadaan 1,8 g valkeaa kiinteää ainetta.
 15 Sulamispiste: 161,5 - 163,5°C.

Esimerkki 3 (yhdiste nro 4)

Etyyli-4-[1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]-2-indolyyli)metyyli]piperidiini-1-karboksylaatti

- 20 Mitataan argonilmakehässä Keller-kolviin 7,06 g (26,2 mmol) 2-[4-piperidinyyli)metyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indolia, 70 ml kloroformia, 4 ml (26,2 mmol) trietyyliamiinia ja lisätään 2,8 ml (26,2 mmol) etyylikloroformiaattia.
 25 Seosta sekoitetaan 14 tunnin ajan 20°C:ssa, haihdutetaan liuotin alipaineessa, liuotetaan jäännös veteen ja uutetaan vesifaasia etyyliastaatilla. Erotetaan orgaaninen faasi, kuivataan se natriumsulfaatilla, poistetaan liuotin alipainehaihdutuksella ja uudelleenkiteytetään
 30 jäännös asetonitriilistä. Saadaan 2 g valkeaa kiinteää ainetta. Sulamispiste: 117,5 - 120°C.

Esimerkki 4 (yhdiste nro 6)

N-fenyyli-4-[1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]-2-indolyyli)metyyli]piperidiini-1-karboksamidi

- 35 Mitataan argonilmakehässä pyöröpohjakolviin 7,5 g (27,7 mmol) 2-[4-piperidinyyli)metyyli]-1,2,3,4-tetra-

hydro-9H-pyrido[3,4-b]indolia ja 75 ml kloroformia ja lisätään 7,5 ml (67,6 mmol) fenyyli-isosyanaattia sekä sekoitetaan saatua seosta 14 tunnin ajan 20°C:ssa. Ote-

5 se isopropyylietterillä ja uudelleenkiteytetään metano-

lista. Saadaan 7,5 g tuotetta. Sulamispiste: 207 - 209°C.

Esimerkki 5 (yhdiste nro 7)

2-[(1-fenyylisulfonyyli-4-piperidinyyli)metyyli]-
1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indoli

10 Suspensioon 2,7 g (10 mmol) 2-[(4-piperidinyyli)-
metyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indolia ja
1,6 ml (10 mmol) trietyyliamiinia 30 ml:ssa kloroformia
lisätään 1,4 ml (11 mmol) fenyylisulfonyylikloridia. Se-
koitetaan saatavaa liuosta 20°C:ssa 24 tunnin ajan. Pois-

15 tetaan liuotin alipainehaihdutuksella, liuotetaan jäännös-
veteen ja uutetaan vesifaasia dikloorimetaanilla, kuiva-
taan orgaaninen faasi natriumsulfaatilla, poistetaan liuo-
tin alipainehaihdutuksella ja uudelleenkiteytetään jään-
nös etyyliasetaatista. Saadaan 0,86 g valkeaa kiinteää

20 ainetta. Sulamispiste: 142 - 145°C.

Esimerkki 6 (yhdiste nro 9)

2-[[1-(3-metyyllibentsoyyli)-4-piperidinyyli]metyy-
li]-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indoli

6.1. Piperidiini-4-metanoli

25 Mekaanisella sekoittajalla ja palautusjäähdytti-
mellä varustettuun 4 litran kolmikaulakolviin mitataan
28,5 g (0,75 mol) litiumaluminiumhydridiä ja 1,2 litraa
tetrahydrofuraania. Lisätään saatuun suspensioon 117,9 g
(0,75 mol) etyyli-piperidiini-4-karboksylaattia liuotet-

30 tuna 1,2 litraan tetrahydrofuraania ja sekoitetaan seos-
ta kuuden tunnin ajan 20°C:ssa. Seos jäähdytetään 0°C:seen
ja hydrolysoidaan se sitten lisäämällä toisiaan seuraten
22 ml vettä, 22 ml 1N natriumhydroksidiliuosta ja 46 ml
vettä. Sekoitetaan saatua seosta 30 minuutin ajan 20°C:ssa,

35 suodatetaan, pestään saatu sakka tetrahydrofuraanilla ja
sitten eetterillä. Poistetaan liuottimet alipainehaihdu-

tuksella ja saadaan 84,4 g öljyä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

6.2. Metyyli- β -(3-metyyllibentsoyyli)-4-piperidinyyli- γ -3-metyyllibentsoaatti.

5 Mitataan argonilmakehässä 3 litran kolmikaulakolviin 42,25 g (0,367 mol) piperidiini-4-metanolia, 430 ml 1,2-dikloorietaania ja lisätään 82 g (0,81 mol) trietyyliamiinia ja sitten 125,2 g (0,81 mol) 3-metyyllibentsoyylikloridia. Palautusjäähdytetään saatua seosta 4,5 tunnin ajan, lisätään vielä 8,2 g (0,08 mol) trietyyliamiinia ja 12,5 g (0,08 mol) 3-metyyllibentsoyylikloridia ja kuumennetaan seosta edelleen kolmen tunnin ajan.

Suodatetaan seos, pestään muodostuneet suolat 1,2-dikloorietaanilla, haihdutetaan suodos alipaineessa, 15 liuotetaan jäännös etyyliasetaattiin ja pestään saatu liuos natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, poistetaan liuotin alipainehaihdutuksella ja uudelleenkiteytetään jäännös isopropyylialkoholien ja etyyliasetaatin 1/1 seoksesta. Saadaan 80 g valkeaa kiinteää ainetta. Sulamispiste: 80 - 83°C.

6.3. 1-(3-metyyllibentsoyyli)piperidiini-4-metanoli

Lisätään liuokseen 80 g (0,23 mol) metyyli- β -(3-metyyllibentsoyyli)-4-piperidinyyli- γ -3-metyyllibentsoaattia 400 ml:ssa etanolia liuos 12,76 g (0,23 mol) kaliumhydroksidia 75 ml:ssa etanolia ja 75 ml:ssa vettä. Sekoitetaan saatua seosta 20°C:ssa kolmen tunnin ajan, poistetaan liuotin alipainehaihdutuksella ja uutetaan vesifasia etyyliasetaatilla. Pestään orgaaninen faasi ensin vedellä ja sitten natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella sekä kuivataan se magnesiumsulfaattilla. Poistetaan liuotin alipainehaihdutuksella ja saadaan 53 g alkoholia, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

6.4. Metyyli- β -(3-metyyllibentsoyyli)-4-piperidinyyli- γ -4-metyyllibentseenisulfonaatti

35 Lisätään liuokseen 52 g (0,22 mol) 1-(3-metyyllibentsoyyli)piperidiini-4-metanolia 100 ml:ssa pyridiiniä

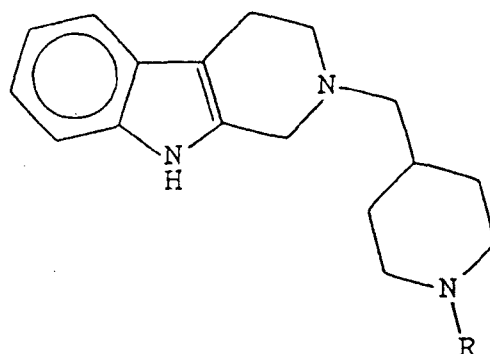
53,3 g (0,28 mol) 4-metyylibentseenisulfonyylikloridia
60 ml:ssa pyridiiniä. Sekoitetaan saatua seosta 20°C:ssa
neljän tunnin ajan ja kaadetaan se sitten jäihin. Uute-
taan vesifaasia dikloorimetaanilla, pestään orgaaninen
5 faasi 10N suolahapolla ja kuivataan magnesiumsulfaatil-
la. Poistetaan liuottimet alipainehaihdutuksella ja saa-
daan 70 g valkeaa kiinteää ainetta. Sulamispiste: 68 -
70°C.

6.5. 2-/[1-(3-metyylibentsoyyli)-4-piperidinyyli]-
10 metyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indoli

Mitataan argonilmakehässä 100 ml:n pyöröpohjakol-
viin 1,7 g (10 mmol) 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]-
indolia, 3,9 g (10 mmol) metyyli-[1-(3-metyylibentsoyyli)-
4-piperidinyyli]-4-metyylibentseenisulfonaattia, 2,9 g
15 (20 mmol) kaliumkarbonaattia ja 25 ml dimetyyliformami-
dia. Saatua seosta sekoitetaan 100°C:ssa viiden tunnin
ajan, hydrolysoidaan se ja uutetaan vesifaasia etyyliase-
taatilla. Pestään orgaaninen faasi vedellä ja sitten nat-
riumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivataan se
20 natriumsulfaatilla ja poistetaan liuottimet alipainehaih-
dutuksella. Jäännöstä puhdistetaan silikageelikelonnikro-
matografian avulla dikloorimetaanin ja metanolin 9/1
seoksella eluoiden ja uudelleenkiteyttämällä etyyliase-
taatista saadaan 1,2 g puhdasta emästä. Sulamispiste: 185 -
25 187°C.

Seuraavassa taulukossa esitetään joidenkin keksin-
nön mukaisten yhdisteiden rakenne ja sulamispiste.

Taulukko



Nro	R	Suola tai emäs	Sp. (°C)
1	H *	dikloorihydraatti	290-292
2	COC ₆ H ₅	emäs	161,5-163,5
3	COCH ₂ C ₆ H ₅	bentseenisulfonaatti	197-199
4	COOC ₂ H ₅	emäs	117,5-120
5	CONHnC ₃ H ₇	emäs	207-209,5
6	CONHC ₆ H ₅	emäs	207-209
7	SO ₂ C ₆ H ₅	emäs	142-145
8	COC ₆ H ₄ -3-Cl	emäs	199-201
9	COC ₆ H ₄ -3-CH ₃	emäs	185-187
10	COC ₆ H ₄ -3-OC ₂ H ₅	emäs	206-208
11	COC ₆ H ₄ -3-F	kloorihydraatti	228-230
12	COC ₆ H ₄ -2-CH ₃	kloorihydraatti	231-233
13	COC ₆ H ₄ -4-CH ₃	emäs	204-206
14	COC ₆ H ₃ -3,5-(CF ₃) ₂	kloorihydraatti	266-268
15	COC ₆ H ₃ -3,5-(CH ₃ O) ₂	kloorihydraatti	165-170
16	CONHnC ₄ H ₉	emäs	215-218
17	COCH ₃	emäs	137-139
18	COOiC ₃ H ₇	bentseenisulfonaatti	215-217
19	ConC ₃ H ₇	emäs	164-166
20	COOCH ₃	bentseenisulfonaatti	210-212
21	COOCH ₂ C ₆ H ₅	bentseenisulfonaatti	209-211

* ei keksinnön mukainen

Näistä yhdisteet n:o 5, 6 ja 16 (ureidit, $R = \text{CONHR}_3$) ja yhdiste n:o 7 (sulfonamidi, $R = \text{SO}_2\text{R}_4$) on valmistettu kaavion 1 mukaisella menetelmällä (= menetelmä A) ja yhdisteet n:o 2, 3, 8 - 15, 17, 19 ja 20 (amidit, $R = \text{COR}_1$) ja yhdisteet n:o 4, 18 ja 21 (karbamaatit, $R = \text{COOR}_2$) on valmistettu kaavion 1 tai kaavion 2 mukaisella menetelmällä (menetelmä A tai menetelmä B).

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on suoritettu joukko farmakologisia kokeita, jotka ovat osoittaneet niiden kiinnostavuuden terapeuttisia vaikutuksia omaavina aineina.

Täten eräässä kokeessa tutkittiin niiden affiniteettia 5-HT_{1A}-tyyppisten serotoninergistien reseptorien suhteen. Kyseiset yhdisteet syrjäyttävät rotan aivotur-
 15 sossa spesifisen leimatun ligandin, 8-[³H]-hydroksi-2-di-propyyliaminotetraliinin (joka on merkitty tästä eteenpäin "[³H]-8-OH-DPAT"), jota kuvaavat Gozlan et al., Nature 305 (1983) 140 - 142.

Koe-eläiminä käytettiin urospuolisia 160 - 200 g:n
 20 painoisia Sprague-Dawley-rottia. Eläinten kaula katkaistaan ja irrotetaan aivot sekä leikataan niistä irti aivoturso. Kudosta hajotetaan Ultra-Turrax Polytron -laitteessa 30 sekunnin ajan nopeuden ollessa puolet saatavasta maksiminopeudesta 10 tilavuudessa 50 mM Tris-puskuria,
 25 jonka pH on säädetty 7,4:ksi suolahapon avulla (eli 100 g käsittelemätöntä kudosta/ml). Homogenoidut kudoserät pestään kolmasti 4°C:ssa sentrifugoiden kullakin kerralla 10 minuutin ajan 48 000 x g:ssä ja suspendoiden saostuma uuteen, jäädytettyy puskurierään. Lopuksi viimeinen saostuma suspendoidaan puskuriin pitoisuuteen 100 mg lähtökudosta ml:ssa 50 mM puskuria. Sitten kudoseriä inkuboidaan 37°C:ssa 10 minuutin ajan. Sitoutuminen /³H/-8-OH-DPAT:-hen määritetään inkuboimalla 10 µl membraanisuspensiota 1 ml:n lopputilavuudessa 10 µM pargyliiniä sisältävää
 35 puskuria.

Inkuboinnin jälkeen membraanit otetaan talteen suodattamalla Whatman GF/B-suodattimilla, jotka pestään kolmasti 5 ml:n määräerillä jääkylmää puskuria. Uutetaan suodattimia tuikenesteessä ja mitataan radioaktiivisuus nestetuikemittauksena. [³H]-8-OH-DPAT:n spesifinen sitoutuminen määritellään suodattimien pidättämänä radioaktiivisuutena, joka voidaan inhiboida koinkuboinnilla 10 µM 5-hydroksitryptamiinissa. Pitoisuudessa 1 nM [³H]-8-OH-DPAT spesifinen sitoutuminen on 70 - 80 % suodattimien pidättämästä kokonaisradioaktiivisuudesta.

Yhdisteiden kullekin tutkitulle pitoisuudelle määritetään [³H]-8-OH-DPAT:n sitoutumisen prosentuaalinen inhibitio sekä CI₅₀-pitoisuus eli pitoisuus, joka inhiboi sitoutumisen 50-%:isesti.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden CI₅₀-arvot ovat 0,001 - 0,2 µM. Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa:

Yhdiste No.	CI ₅₀ (µM)	Yhdiste No.	CI ₅₀ (µM)
2	0,026	12	0,193
3	0,048	13	0,425
4	0,240	14	0,300
5	0,260	15	0,775
6	0,230	16	0,450
7	0,640	17	0,690
8	0,023	18	0,210
9	0,016	19	0,280
10	0,142	20	0,583
11	0,055	21	3,000

Keksinnön mukaisten yhdisteiden keskushermostovaikeus arvioitiin niiden vaikutuksista "PGO-(takaraivosil-tapolveke-)huippuihin", jotka indusoidaan kissassa reserpiinillä (PGO-R-testi) H. Depoorteren, Sleep 1976, 3rd

Europ. Congr. Sleep Res. Montpellier 1976, 358 - 361
(Karger, Basel 1977) kuvaaman menetelmän mukaan.

Tutkittavia yhdisteitä annetaan kasvava annos
(0,01 - 3 mg/kg laskimonsisäisesti) 30 minuutin aikavä-
5 lein neljän tunnin kuluttua 0,75 mg/kg annoksen reserpiiniä antamisesta vatsaontelonsisäisenä ruiskeena kurarellä lamaannutetuille kissoille, joiden hengitystä ylläpidetään keinotekoisesti. Aivosähkökäyrä- ja vaihe-(PGO-R-huippu-)aktiivisuudet rekisteröidään kuori- ja syvä(sivupolveke-)elektrodien avulla. Kullekin tutkitulle yhdiste-
10 annokselle määritetään prosentuaalinen vähenemä PGO-huippujen lukumäärässä sekä DA_{50} , eli vaikuttava annos, joka alentaa näiden huippujen lukumäärää 50 %:lla. Keksinnön mukaisille yhdisteille DE_{50} -arvot ovat 0,01 - 1 mg/kg
15 laskimonsisäisesti annosteltaessa.

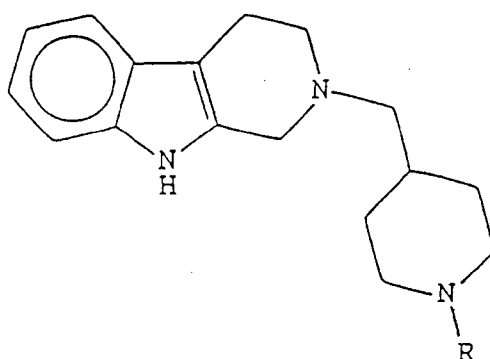
Koetulokset osoittavat, että yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet omaavat in vitro korkean affiniteetin 5-HT_{1A}-tyyppisten serotoninerjistien reseptorien suhteen ja ovat selektiivisiä niiden suhteen. In vivo ne osoittavat
20 näiden reseptorien suhteen vaikuttajavaikutusta, osittaista vaikuttajavaikutusta tai vastavaikuttajavaikutusta.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan siis käyttää sairauksien ja tautitilojen hoitamiseksi, joihin 5-HT_{1A}-
25 tyyppiset serotoninerjistet reseptorit liittyvät suoraan tai epäsuorasti, erityisesti masennustilojen, ahdistustilojen ja univaikeuksien hoidossa sekä ravinnonoton säätelämiseksi sekä samoin verisuoni- tai sydänverisuonisairauksien, kuten migreeni ja korkea verenpaine hoidossa.

Tässä tarkoituksessa ne voidaan tarjota missä tahansa niiden antamiseksi suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti soveltuvassa muodossa yhdistettyinä
30 mihin tahansa soveliaisiin lääkeaineenkantimiin ja annosteltuina mahdollistamaan 1 - 1 000 mg:n päivittäinen annostus.
35

Patenttivaatimus

Menetelmä kaavan (I) mukaisten, terapeuttisesti
 käyttökelpoisten 2-[(4-piperidinyyli)metyyli]-1,2,3,4-
 5 tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indolijohdannaisten valmista-
 miseksi,



(I)

jossa R on

1) alkyylikarbonyyli, aryylialkyylikarbonyyli tai
 aryylikarbonyyli, joiden yleinen kaava on COR_1 , jossa R_1
 20 on (C_{1-6}) alkyyliiryhmä tai bentsyyliiryhmä tai fenyyliiryhmä,
 jotka sisältävät valinnaisesti 1 - 3 substituenttia va-
 lituina halogeeniatomeista ja trifluorimetyylistä,
 (C_{1-3}) alkyylistä ja (C_{1-3}) alkoksista, tai

2) alkoksikarbonyyliiryhmä tai bentsyylioksidikarbo-
 25 nyyliiryhmä, joiden yleinen kaava on COOR_2 ,
 jossa R_2 on (C_{1-6}) alkyyliiryhmä tai bentsyyliiryhmä, tai

3) substituoitu aminokarbonyyliiryhmä, jonka ylei-
 nen kaava on CONHR_3 , jossa R_3 on (C_{1-6}) alkyyliiryhmä tai fe-
 nyyliiryhmä,

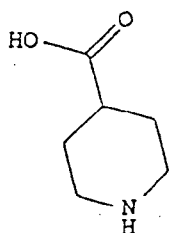
30 tai

4) aryylisulfonyyliiryhmä, jonka yleinen kaava on
 SO_2R_4 ,

jossa R_4 on fenyyliiryhmä,

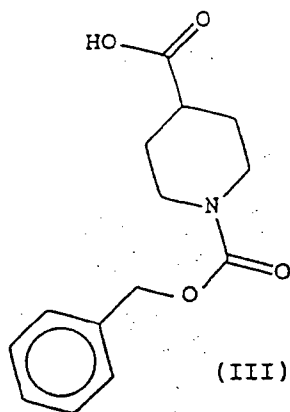
t u n n e t t u siitä, että

35 (A) saatetaan ensin kaavan (II) mukainen piperi-
 diini-4-karboksyylihappo



(II)

10 reagoimaan bentsyylikloroformiaatin kanssa emäksen läsnä
ollessa vesipitoisessa ympäristössä kaavan (III) mukaisen
1-(bentsyylioksikarbonyyli)piperidiini-4-karboksyyliha-
pon saamiseksi



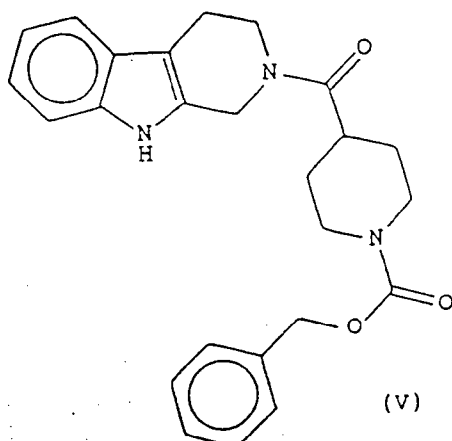
(III)

25

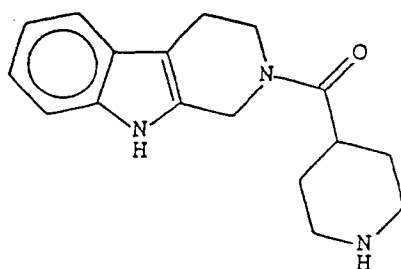
ja saatetaan sitten 1,2,3,4-tetra-hydro-9H-pyrido-
[3,4-b]indoli reagoimaan 1-(bentsyylioksikarbonyyli) pi-
peridiini-4-karboksyylihapon (joka on valmistettu in situ
30 tionyylikloridin avulla) kanssa inertissä liuottimessa
emäksen läsnä ollessa ympäristön lämpötilassa kaavan (V)
mukaisen bentsyyli-4-[(1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido-
[3,4-b]-2-indolyyli)karbonyyli]piperidiini-1-karboksylaa-
tin saamiseksi,

35

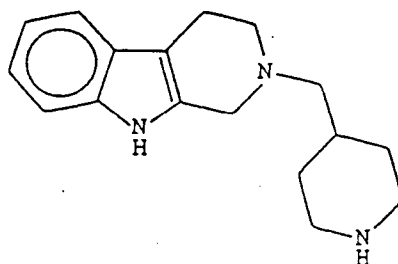
20



joka pelkistetään katalyyttisesti kaavan (VI) mukaisen 2-(piperidinyyli-4-karbonyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido-[3,4-b]indolin saamiseksi,



joka pelkistetään litiumaluminiumhydridin avulla eetteriliuottimessa 20 - 67°C:n lämpötilassa kaavan (VII) mukaisen 2-[(4-piperidinyyli)metyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indolin saamiseksi,



minkä jälkeen

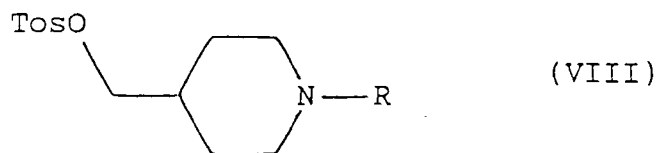
1) yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R on yleisen kaavan COR_1 mukainen ryhmä, saatetaan kaavan (VII) mukainen yhdiste reagoimaan yleisen kaavan ClCOR_1 (jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä) mukaisen happokloridin kanssa emäksen läsnä ollessa halogeeniliuotuksessa ympäristön lämpötilassa tai vaihtoehtoisesti

2) yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R on yleisen kaavan COOR_2 mukainen ryhmä, saatetaan kaavan (VII) mukainen yhdiste reagoimaan yleisen kaavan ClCOOR_2 (jossa R_2 merkitsee samaa kuin edellä) mukaisen kloroformiaatin kanssa emäksen läsnä ollessa halogeeniliuotuksessa ympäristön lämpötilassa tai vaihtoehtoisesti

3) yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R on yleisen kaavan CONHR_3 mukainen ryhmä, saatetaan yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste reagoimaan yleisen kaavan R_3NCO (jossa R_3 merkitsee samaa kuin edellä) mukaisen isosyanaatin kanssa halogeeniliuotuksessa tai vaihtoehtoisesti

4) yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R on yleisen kaavan SO_2R_4 mukainen ryhmä, saatetaan kaavan (VII) mukainen yhdiste reagoimaan yleisen kaavan ClSO_2R_4 (jossa R_4 merkitsee samaa kuin edellä) mukaisen fenyyli-sulfonyylikloridin kanssa emäksen läsnä ollessa halogeeniliuotuksessa ympäristön lämpötilassa, tai

(B) sellaisten kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R on joko 1) edellä määritelty yleisen kaavan COR_1 mukainen ryhmä, tai 2) edellä määritelty yleisen kaavan COOR_2 mukainen ryhmä, saatetaan 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-]indoli reagoimaan tosylaatin kanssa, jonka yleinen kaava on (VIII)



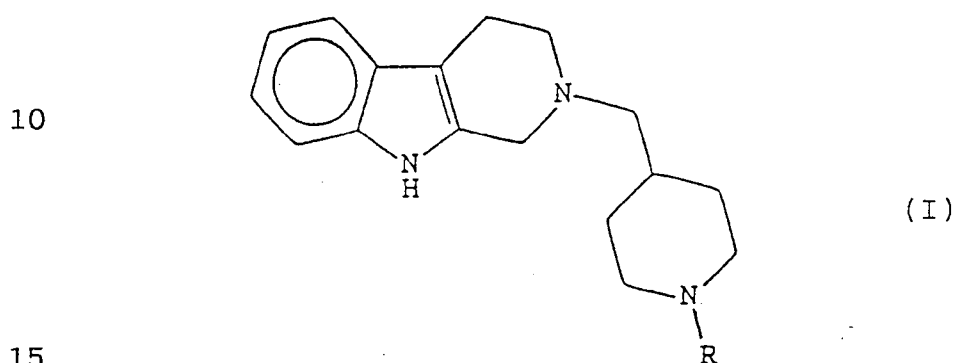
5

(jossa Tos on tosyyliryhmä ja R on yleisen kaavan COR_1
 tai COOR_2 mukainen ryhmä), mahdollisesti inertin liuotti-
 men, kuten dimetyyliformamidin tai ksyleenin, läsnä ol-
 lessa $20 - 150^\circ\text{C}$:n lämpötilassa ja valinnaisesti orgaa-
 nisen emäksen, kuten tertiäärin amiinin tai epäorgaa-
 nisen emäksen, kuten alkalikarbonaatin tai vetykarbonaa-
 tin, läsnä ollessa.

15

Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 2-[(4-piperidiny)metyl]-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indolderivat med formeln (I),



där R är

1) alkylkarbonyl, arylalkylkarbonyl eller arylkarbonyl, vilka har den allmänna formeln COR_1 , där R_1 är en (C_{1-6}) alkylgrupp eller en bensylgrupp eller en fenylgrupp, vilka valfritt innehåller 1 - 3 substituent, som valts bland halogenatomer, trifluormetyl, (C_{1-3}) alkyl och (C_{1-3}) alkoxi, eller

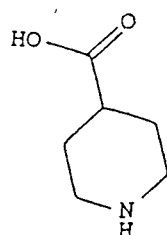
2) en alkoxikarbonylgrupp eller en bensyloxikarbonylgrupp, vilka har den allmänna formeln COOR_2 , där R_2 är en (C_{1-6}) alkylgrupp eller en bensylgrupp, eller

3) en substituerad aminokarbonylgrupp med den allmänna formeln CONHR_3 , där R_3 är en (C_{1-6}) alkylgrupp eller en fenylgrupp, eller

4) en arylsulfonylgrupp med den allmänna formeln SO_2R_4 , där R_4 är en fenylgrupp,

k ä n n e t e c k n a t därav, att

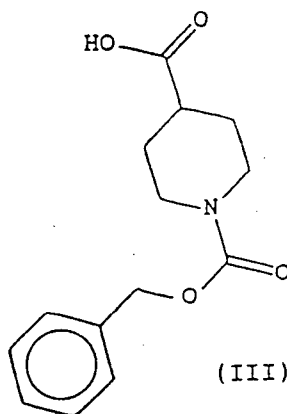
(A) piperidin-4-karboxylsyra med den allmänna formeln (II)



(II)

5

först omsätts med bensylkloroformiat i närvaro av en bas
 10 i vattenhaltig omgivning för erhållande av 1-(bensyloxi-
 karbonyl)piperidin-4-karboxylsyra med den allmänna for-
 meln (III),

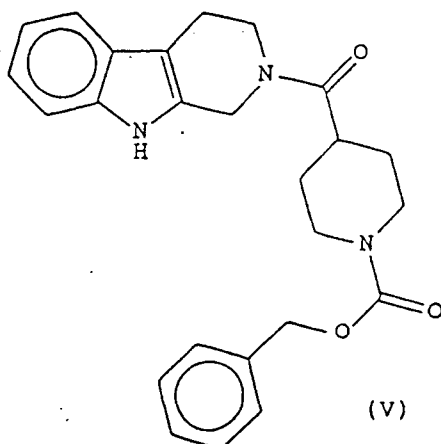


(III)

15

20

och sedan omsätts 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]in-
 dol med 1-(bensyloxikarbonyl)piperidin-4-karboxylsyra
 (som framställts in situ med hjälp av tionylklorid) i ett
 25 inert lösningsmedel i närvaro av en bas vid omgivningens
 temperatur för erhållande av bensyl-4-[(1,2,3,4-tetrahyd-
 ro-9H-pyrido[3,4-b]-2-indolyl)karbonyl]piperidin-1-karbo-
 xylat med formeln (V)

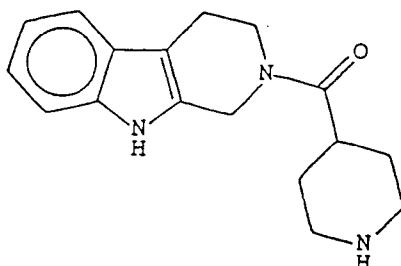


(V)

30

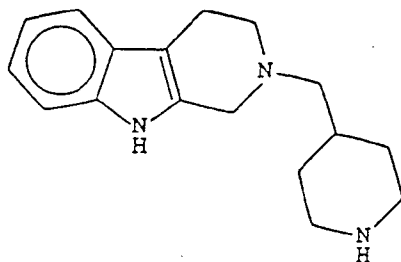
35

som reduceras katalytiskt för erhållande av 2-(piperidinyl-4-karbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol med formeln (VI),



(VI)

som reduceras med litiumaluminiumhydrid i ett eterlösningsmedel vid en temperatur av 20 - 67°C för erhållande av 2-[(4-piperidinyl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol med formeln (VII),



(VII)

varefter

1) för framställning av en förening med den allmänna formeln (I), där R är en grupp med den allmänna formeln COR_1 , omsätts föreningen, som har formeln (VII), med en syraklorid, som har den allmänna formeln ClCOR_1 (där R_1 betecknar samma som ovan), i närvaro av en bas i ett halogenlösningsmedel vid omgivningens temperatur, eller valfritt

2) för framställning av en förening med den allmänna formeln (I), där R är en grupp med den allmänna formeln COOR_2 , omsätts en förening, som har formeln (VII), med ett kloroformiat, som har den allmänna formeln

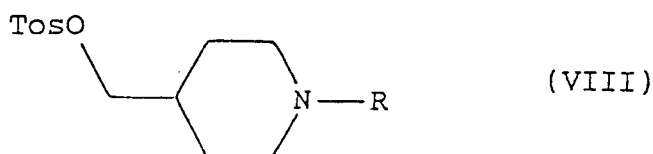
ClCOOR_2 (där R_2 betecknar samma som ovan) i närvaro av en bas i ett halogenlösningsmedel vid omgivningens temperatur, eller valfritt

3) för framställning av en förening med den allmänna formeln (I), där R är en grupp med den allmänna formeln CONHR_3 , omsätts en förening, som har den allmänna formeln (I), med ett isocyanat, som har den allmänna formeln $R_3\text{NCO}$ (där R_3 betecknar samma som ovan), i ett halogenlösningsmedel, eller valfritt

4) för framställning av en förening med den allmänna formeln (I), där R är en grupp med den allmänna formeln SO_2R_4 , omsätts en förening, som har den allmänna formeln (VII), med en fenylsulfonylklorid, som har den allmänna formeln ClSO_2R_4 (där R_4 betecknar samma som ovan), i närvaro av en bas i ett halogenlösningsmedel vid omgivningens temperatur, eller

(B) för framställning av sådana föreningar med formeln (I), där R är 1) den ovan definierade gruppen med den allmänna formeln COR_1 eller 2) den ovan definierade gruppen med den allmänna formeln COOR_2 ,

omsätts 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol med ett tosylat, som har den allmänna formeln (VIII),



(där Tos är en tosylgrupp och R är en grupp med den allmänna formeln COR_1 eller COOR_2), eventuellt i närvaro av ett inert lösningsmedel, såsom dimetylformamid eller xylen, vid en temperatur av 20 - 150°C och valfritt i närvaro av en organisk bas, såsom en tertiär amin eller en oorganisk bas, såsom ett alkalikarbonat eller -vätekarbonat.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US 466 3456 Cor D 403/14

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP _____

WO _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

27.03.02

Op.
Allekirjoitus