



NORGE

[NO]

[B] (11) **UTLEGNINGSSKRIFT** **Nr. 146777**

(51) Int. Cl.³ C 07 D 471/16

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

(21) Patentsøknad nr. 771263

(22) Inngitt 12.04.77

(24) Løpedag 12.04.77

(41) Alment tilgjengelig fra 14.10.77

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 30.08.82

(30) Prioritet begjært 13.04.76, 01.06.76, 27.10.76, 24.12.76, 11.03.77,
11.03.77, Frankrike, nr. 7610773, 7616445,
7632319, 7639035, 7707248, 7707249

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk
terapeutisk aktive 6H-indolo [3,2,1-de]-
[1,5]- naftyridinderivater.

(71)(73) Søker/Patenthaver SYNTHELABO,
1, avenue de Villars,
F-75007 Paris,
Frankrike.

(72) Oppfinner GABOR ISTVAN KOLETAR, Le Plessis-Robinson,
HENRY NAJER, Paris,
JEAN-PIERRE GASTON LEFEVRE, Paris,
REGIS DUPONT, Paris,
DON PIERRE RENE LUCIEN GIUDICELLI, Fontenay-
sous-Bois, CLAUDE CONSTANT HENRI MOREL, Massy,
alle: Frankrike.

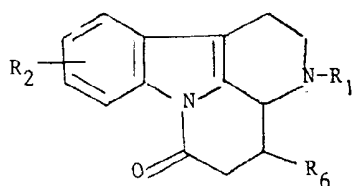
(74) Fullmektig Siv.ing. Audun Kristensen,
J.K. Thorsens Patentbureau, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Boit, Ergebnisse der Alkaloid-Chemie
bis 1960, s. 495-498, Berlin 1961

146777

1

Foreliggende oppfinnelse vedrører analogifremgangsmåter for fremstilling av terapeutisk aktive 6H-indolo [3,2,1-de] - [1,5] - naftyridinderivater i form av racemater eller optiske isomerer, eller deres farmasøytisk akseptable salter, tilsvarende den generelle formel:



hvor

R_1 står for et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, en 2-okso-propylgruppe, en 2-hydroksypropylgruppe, en 3-okso-butylgruppe, en 3-hydroksybutylgruppe, en syklopropylmetylgruppe, en benzylgruppe, en halogenbenzylgruppe, foretrukket en fluorbenzylgruppe eller en klorbenzylgruppe, en acetylgruppe, en syklopropylkarbonylgruppe, en benzoylgruppe eller en gruppe med den generelle formel $-(CH_2)_n-R'$

hvor n har verdien 1 eller 2 og R' står for en metoksykarbonylgruppe, en etoksykarbonylgruppe eller en cyanogruppe

R_2 betyr et hydrogenatom, et halogenatom, en metylgruppe eller en metoksygruppe

R_6 står for et hydrogenatom eller en gruppe COR_7 hvor R_7 er en OH-gruppe, en C_{1-4} -alkoksygruppe, en aminogruppe, en metylaminogruppe, en dimetylaminogruppe eller en syklopropylaminogruppe, eller syreaddisjonssalter av disse med farmasøytisk akseptable organiske eller uorganiske syrer,

med unntagelse av de forbindelser hvor

enten $R_1 = H$, $R_2 = CH_3O$ i 10-posisjonen og $R_6 = H$, eller $R_1 = H$, $R_2 = H$ og $R_6 = H$.

146777

2

Det særegne ved analogifremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen er angitt i patentkravet.

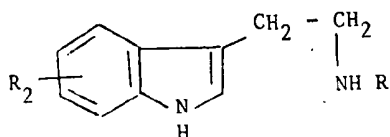
Forbindelsene med formel I og deres salter er brukbare som farmakologiske bestanddeler innen human- og veterinærmedisinen.

Alle forbindelsene med formel I kan foreligge i to optiske isomerer, nemlig d- og l-isomerene (karbonatomet i 3a-stillingen er assymmetrisk). I de etterfølgende eksempler oppnås racemater av forbindelsene.

Videre fremviser forbindelsene I hvori R_6 er et alkoksy-karbonyl-radikal cis/trans-isomeri i forhold til bindingen mellom 3a-stillingen og 4-stillingen.

De to isomerer, nemlig cis- og trans-isomerene, kan separeres ved hjelp av kolonnekromatografering.

For de nærmere detaljer ved fremgangsmåten vises det til de etterfølgende utførelseseksempler, men rent summarisk nevnes det her at de nevnte forbindelser med formel I fremstilles ved å gå ut fra tryptamin eller et av dens derivater ved at tryptamin eller et derivat derav med den generelle formel



hvor R_2 har den ovennevnte betydning, kondenseres med glutarsyre med en keton-gruppe i α -stillingen eller ravsyre med en aldehyd-gruppe i α -stillingen, hvorefter ring-slutningen gjennomføres ved dannelsen av indol-[3,2,1-de]/[1,5]-naftyridin-kjernen, og deretter kan det om ønsket gjennomføres forskjellige reaksjoner som gjør det mulig

å innføre de ønskede substituenten i denne kjerne, eller
å modifisere de radikaler som allerede er innført eller
modifisere metningsgraden av molekylet, som nærmere an-
gitt i patentkravet.

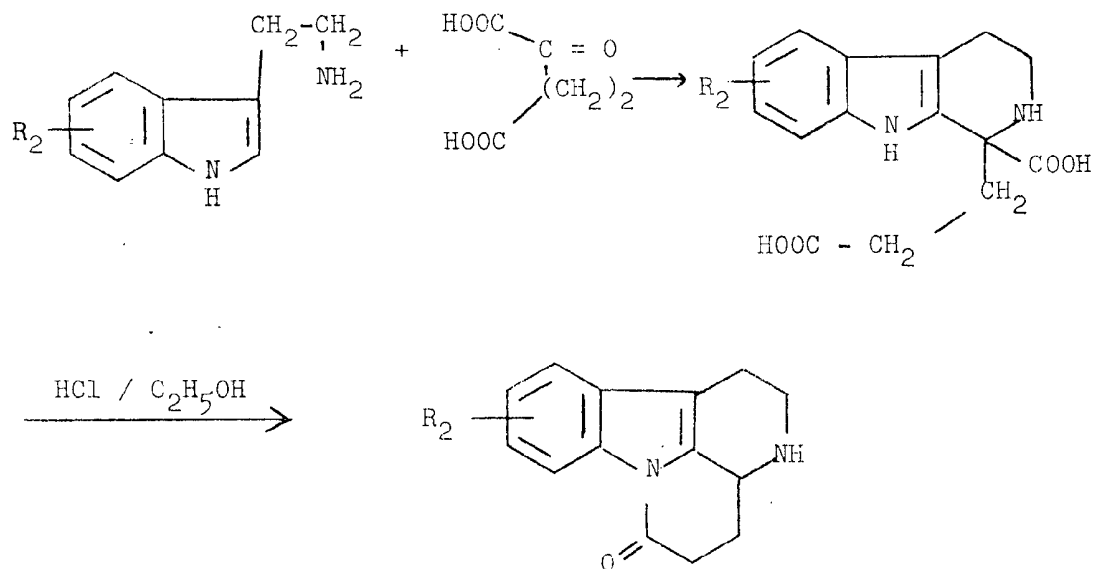
De følgende reaksjons-skjemaer viser de prinsipielle
metoder for fremstillingen av forbindelsene med formel
1.

RINGSLUTNING

Skjema A₁:R₁ = H

RINGSLUTNING

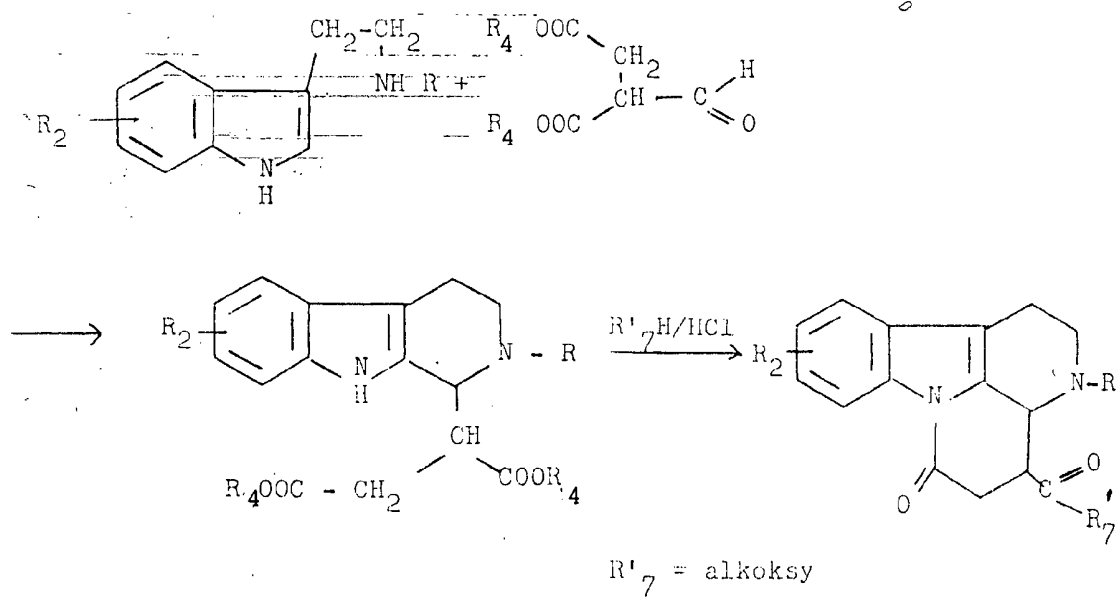
Skjema A₁: R₁ = H

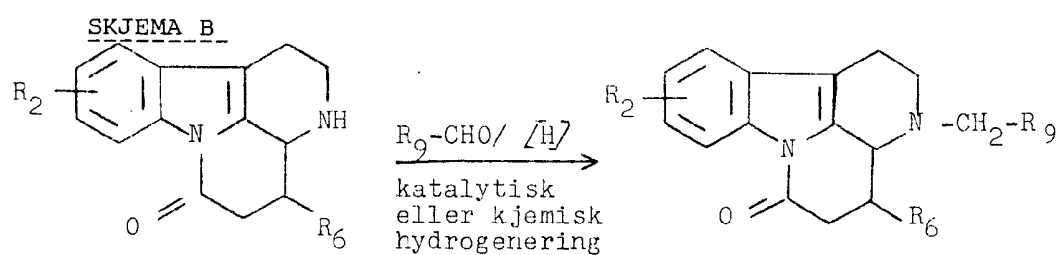
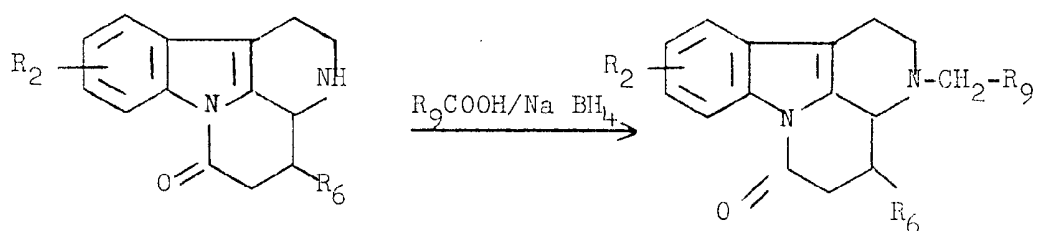
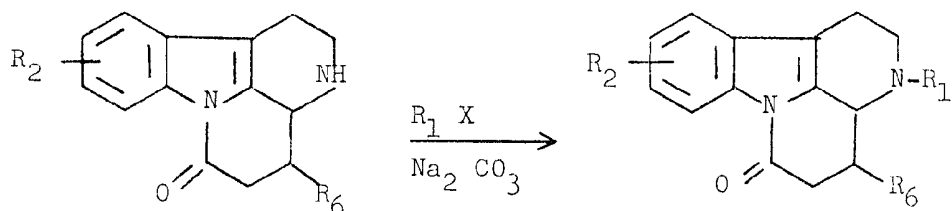


146777

4

Skjema A₂; R₁ = R R₆ = COR'₇

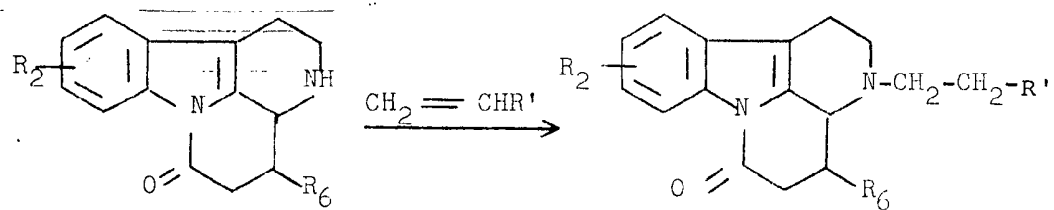


DETALJERTE METODER (VARIANTER)Skjema CSkjema D

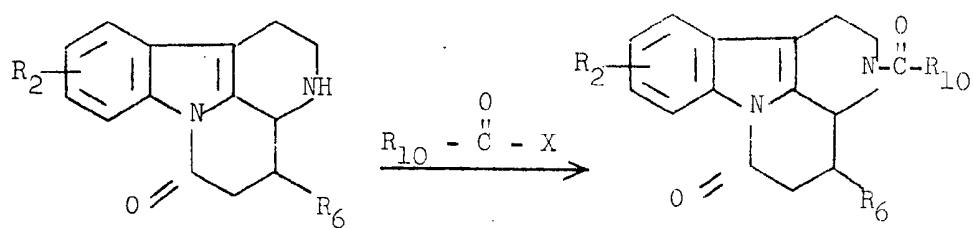
146777

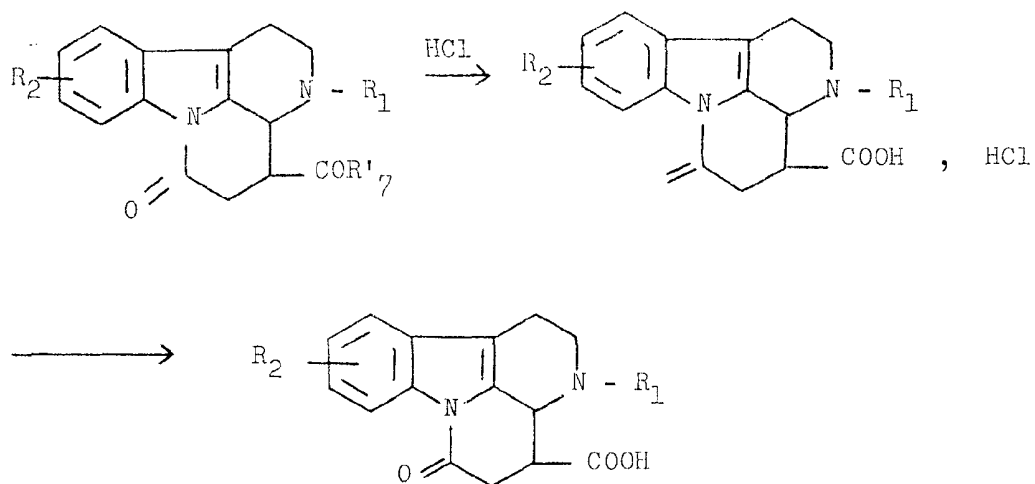
6

Skjema E

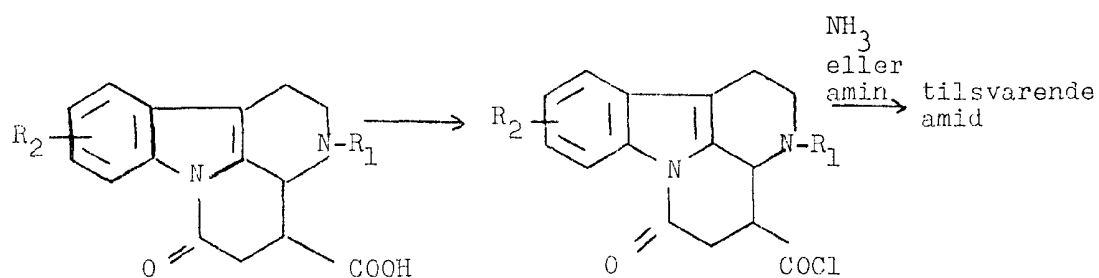


Skjema F



Skjema G

Hydrolyse av esteren og omdannelse av syrekloridet til den ikke-saltdannede fri syre gjennomføres ved hjelp av konvensjonelle metoder.

Skjema H

Syrekloridet fremstilles foretrukket ved å anvende tionylklorid og omdannelsen til tiamidet gjennomføres på konvensjonell måte.

146777

8

I de ovennevnte reaksjonsskjemaer har R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R' og n de betydninger som fremgår av patentkravet i forbindelse med formel I, R_4 står for et alkylradikal med 1 til 4 karbonatomer, spesielt et etylradikal, R_9 står for et hydrogenatom, et alkylradikal inneholdende 1 til 3 karbonatomer, et syklopropylradikal, et fenylradikal eller et halofenylradikal, R_{10} representerer et metyl-, syklopropyl- eller fenyl-radikal og X står for et halogenatom, spesielt klor, brom eller jod.

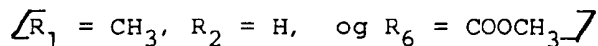
De etterfølgende eksempler illustrerer foretrukne utførelsesformer for oppfinnelsen og gir detaljer av metodene vist i reaksjonsskjemaene A - H.

Metoden i henhold til skjema A_1 (den første ringslutningsmetode) ble stort sett gjennomført på den måte som er beskrevet av TABORSKY og Mc ISAACS; (J. Med. Chem. 1964, 7, 135) for lignende forbindelser og er ikke gjengitt her.

IR og NMR spektra, såvel som analysene, bekrefter strukturen av forbindelsene.

Eksempel 1

Metyl 1,2,3,3a,4,5-heksahydro-3-metyl-6-okso-6H-indolo- $\sqrt{3,2,1-de}$ $\sqrt{1,5}$ naftyridin-4-karboksylat (sic) og dets metansulfonat (metode A_2).

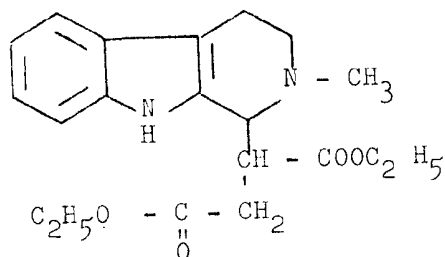


Cis og transisomerer.

60 g (0,30 mol) dietyl- α -formyl-succinat, fremstilt i henhold til metoden beskrevet av PAYOT og CROB (Helv. Chim. Acta 1954, 37, 1269) eller TOCANNE og ASSELINEAU (Bull. Soc. Chim. Fr. 1965, 3346) tilsettes til en løsning av 48 g (0,28 mol) N_b -metyl-tryptamin i 2 liter benzen.

Den oppnådde løsning omrøres kraftig i 1 time og oppvarmes så ved tilbakeløpstemperaturen i 4 timer, det dannede vann fjernes ved hjelp av et Dean-Stark apparat. Etter avkjøling tilsettes 1 liter 3 N saltsyre til løsningen, blandingen omrøres meget kraftig i 15 minutter og gjøres deretter alkalisk med en fortynnet ammoniakkløsning. Den organiske og vandige fase separeres og den siste ekstraheres flere ganger med etylacetat.

Etter kombinerings av de organiske faser vaskes de flere ganger med vann og tørkes så over natriumsulfat og løsningsmidlet avdampes under redusert trykk. Det oppnås derved 70 g, tilsvarende utbytte på 65-70% av en olje som størkner ved gnidning. Forbindelsen er en blanding av to isomerer, nemlig cis og trans, påvist ved tynnsjikt-kromatografering og NMR-spektrum. Det er en mellomprodukt-diester avledet fra 1,2,3,4-tetrahydro-3-metylpyrido- [3,4-b]indol.



Den rå forbindelse anvendes for det etterfølgende trinn, men en prøve ble rensed for analyse, ved omkrystallisering fra en petroleter, og denne smeltes ved 92°C.

En oppløsning av 6 g (0,016 mol) av den ovennevnte rå diester i 25 ml metanol innføres i et reaksjonsapparat under trykk. Denne oppløsning mettes ved 0°C med hydrogenkloridgass og oppvarmes så i 20 timer i en autoklav ved 120°C.

146777

10

Etter avkjøling helles reaksjonsblandingen ut i en løsning av ammoniakk og ekstraheres flere ganger med etylacetat. Ekstrakten vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes under redusert trykk. Det oppnås en oljeaktig rest som kromatograferes på en kolonne av silikagel med metylenklorid inneholdende 10 til 15% aceton som elueringsmiddel.

Den forbindelse som elueres først er cis-3a, 4-H, H-isomeren. Den oppnås med et utbytte på 48 til 50% og smelter ved 205°C.

Den forbindelse som dernest elueres er trans-3a, 4-H, H-isomeren. Den oppnås med et utbytte på 20 til 25% og smelter ved 163°C.

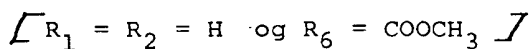
En ekvivalent metansulfonsyre i løsning i etylacetat tilsettes dråpevis til en løsning av cis-isomerbasen i det samme løsningsmiddel.

Etter omrøring i 30 minutter frafiltreres bunnfallet og omkrystalliseres fra etanol. Smeltepunkt >270°C. Dette oppnås med et utbytte på 75 til 85%.

På samme måte oppnås metansulfonat av transisomerbasen, som smelter ved 257 til 258°C.

Eksempel 2

Metyl 1,2,3,3a,4,5-heksahydro-6-okso-6H-indolo [3,2,1-de] [1,5] - naftyridin-4-karboksylat (metode A₂)



cis og transiomerer.

1,23 g (0,14 mol) tryptamin oppløses varmt i 100 ml vannfri, metanol, oppløsningen avkjøles og deretter tilsettes dråpevis en løsning av 30 g (0,15 mol) dietyl α-formyl-succinat i 50 ml vannfri metanol under omrøring. Omrøringen fortsettes

146777

11

i 1 time etter avsluttet tilsetning, oppløsningen avkjøles til 0°C og 75 ml konsentrert svovelsyre (densitet 1,84) tilsettes mens blandingen holdes ved 0°C.

Reaksjonen avsluttes ved oppvarming av reaksjonsblandingen i 1 time ved 100°C. Reaksjonsblandingen avkjøles, helles ut i 1,5 liter isblandet vann og filtreres for å fjerne et svakt rødt voluminøst bunnfall, og filtratet nøytraliseres med 150 ml 28% ammoniakk slik at den indre temperatur i blandingen ikke overstiger 10 til 15°C. Det dannede bunnfall ekstraheres med metylenklorid og de kombinerte ekstrakter vaskes med vann og tørkes over vannfritt natriumsulfat. Ekstraktene filtreres, løsningsmidlet avdampes og den gummiaktige rest (vekt 39 g, utbytte = 98%) kromatograferes på to kilo "Merck" silikagel (0,063 - 0,2) med en blanding av metylenklorid og aceton (7:3).

14 g (utbytte = 37%) av et første produkt samles, som smelter ved 166°C og deretter samles ved eluering med aceton 14,6 g (utbytte = 38%) av et annet produkt som smelter ved 195°C.

De kjernemagnetiske resonansspektra (NMR) viser at de to forbindelser er geometriske isomerer, idet den isomer som smelter ved 166°C har trans-strukturen, mens den isomer som smelter ved 195°C har cis-strukturen.

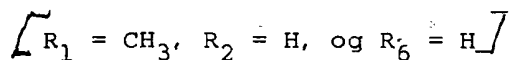
Disse er cis- henhv. trans-isomerene av 4-metyl 1,2,3,3a, 4,5-heksahydro-6-okso-6H-indolo $\begin{bmatrix} 3,2,1\text{-de} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1,5 \end{bmatrix}$ naftyridin-karboksyilat.

EKSEMPEL 3

1,2,3,3a,4,5-heksahydro-3-metyl-6H-indolo $\begin{bmatrix} 3,2,1\text{-de} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1,5 \end{bmatrix}$ naftyridin-6-on og dets metansulfonat (metode B)

146777

12



2,26 g (0,010 mol) 1,2,3,3a,4,5-heksahydro-6H-indolo
 $\left[3,2,1\text{-de} \right] - \left[1,5 \right]$ naftyridin-6-on (oppnådd i samsvar
 med skjema A₁), 3,0 g (0,059 mol) 98% maursyre og 2,5 g
 (0,024 mol) 30% formaldehydløsning innføres i en 50 ml
 kolbe under omrøring.

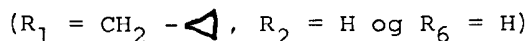
Den oppnådde oppløsning oppvarmes til tilbakeløps-
 temperaturen og settes så bort i 16 timer ved laboratorie-
 tempeturen. Deretter helles reaksjonsblandingen ut i 250 ml
 vann og den resulterende blanding vaskes to ganger hver
 gang med 100 ml benzen. Den vandige fase gjøres alkalisk
 med natriumkarbonat som medfører krystallisering.

Dette produkt omkrystalliseres fra en minst mulig mengde
 diisopropyleter og 1,2 g 1,2,3,3a,4,5-heksahydro-3-metyl-
 6H-indolo $\left[3,2,1\text{-de} \right] \left[1,5 \right]$ naftyridin-6-on samles
 med smeltepunkt 95°C. Utbyttet er omtrent 50% og strukturen
 ble bekreftet ved hjelp av IR og NMR analyse.

For å fremstille metansulfonatet suspenderes 5 g (0,0208 mol)
 av den ovennevnte forbindelse i 50 ml metanol og 2,110 g
 (dvs. 10% overskudd) metansulfonsyre tilsettes. Den
 oppnådde oppløsning omrøres i 15 minutter og 500 ml vann-
 fri dietyleter tilsettes dråpevis dertil og dette frem-
 bringer rikelig krystallisering. Etter omrøring i 1
 time frafiltreres metansulfonatkrySTALLene og omkrystalli-
 seres fra den minste mulige mengde isopropanol og 6,3 g
 1,2,3,3a,4,5-heksahydro-3-metyl-6H-indolo $\left[3,2,1\text{-de} \right]$
 $\left[1,5 \right]$ naftyridin-6-on-samles, med smeltepunkt 188°C.
 Utbyttet er 85%.

Eksempel 4

1,2,3,3a,4,5-heksahydro-3-cyklopropylmetyl-6H-indolo
 $\left[3,2,1\text{-de} \right] - \left[1,5 \right]$ naftyridin-6-on (metode C)



En løsning av 33,8 ml (0,430 mol) cyklopropankarboksylsyre i 500 ml benzen innføres i en 1 liters trehalskolbe, utstyrt med, et røreverk, og 5 g (0,130 mol) natriumborhydrid tilsettes til løsningen i små porsjoner på en slik måte at temperaturen ikke overstiger 25°C. Denne tilsetningsoperasjon tar omtrent 4 timer. Deretter settes blandingen bort over natten ved omgivelsenes temperatur.

Den neste dag tilsettes 5,5 g (0,0243 mol) 1,2,3,3a,4,5,-heksahydro-6H-indolo $\begin{bmatrix} 3,2,1\text{-de} \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 1,5 \end{bmatrix}$ naftyridin-6-on til den ovennevnte oppløsning, alt på en gang, og blandingen oppvarmes i 5 timer ved tilbakeløpstemperatur.

Etter avkjøling tilsettes 500 ml vann og tilstrekkelig natriumkarbonat til å gi en alkalisk pH til reaksjonsblandingen. Benzenfasen fraskilles, den vandige fase ekstraheres to ganger hver gang med 100 ml benzen, og ekstraktene kombineres med den opprinnelige fase. Denne oppløsning vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørrhet. Resten er en olje som krystalliseres ved tilsetning av diisopropyleter. Produktet omkrystalliseres to ganger fra en minst mulig mengde av denne eter og 3,2 g 1,2,3,3a,4,5-heksahydro-3-cyklopropylmetyl-6H-indolo $\begin{bmatrix} 3,2,1\text{-de} \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 1,5 \end{bmatrix}$ naftyridin-6-on samles, med smeltepunkt 126°C.

Tynnsljktkromatografering gir en enkelt flekk.

Eksempel 5

1,2,3,3a,4,5-heksahydro-3-(2-cyano-etyl)-6H-indolo $\begin{bmatrix} 3,2,1\text{-de} \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 1,5 \end{bmatrix}$ naftyridin-6-on (metode D og E)

146777

14

($R_1 = -CH_2 - CH_2 - C \equiv N$, $R_2 = H$ og $R_6 = H$)

1) Metode D

5 g (22 millimol) 1,2,3,3a,4,5-heksahydro-6H-indolo [3,2,1-de] [1,5] naftyridin-6-on i løsning 100 ml metyletylketon innføres i 250 ml kolbe, under omrøring, sammen med 4,7 g (44 millimol) natriumkarbonat og blandingen oppvarmes under tilbakeløp i 1 time. 8 g (60 millimol) brompropionitril og 5 g (30 millimol) kaliumjodid tilsettes så til denne oppløsning som holdes under tilbakeløp i ytterligere 48 timer. Reaksjonsblandingen avkjøles, de uorganiske salter filtreres fra, filtratet indampes til tørrhet og det oppnås en rest som etter å være ført gjennom en kolonne av 140 g Merck 7734 silikagel i en 7:3 blanding av løsningsmidlene benzen og EtOH, gir 4,3 g av en forbindelse som smelter ved omtrent 155°C.

Etter to omkrystalliseringer, nemlig varm og kald, isoleres 2,7 g (utbytte 44%) 1,2,3,3a,4,5-heksahydro-3-(2-cyano-etyl)-6H-indolo [3,2,1-de] [1,5] naftyridin-6-on, som smelter ved 156 - 157°C.

2) Metode E

4,52 g (0,020 mol) 1,2,3,3a,4,5-heksahydro-6H-indolo [3,2,1-de] [1,5] naftyridin-6-on, i suspensjon i 30 ml vannfri etanol og 3 ml akrylnitril innføres under en nitrogenatmosfære i en 100 ml kolbe utstyrt med et røreverk. Blandingen holdes i 24 timer ved tilbakeløpstemperaturen. Ved avkjøling iakttas krystallisering. Bunnfallet frafiltreres og omkrystalliseres fra den minst mulige mengde av vannfri etanol. Det isoleres 3,4 g 1,2,3,3a,4,5-heksahydro-3-(2-cyano-etyl)-6H-indolo [3,2,1-de] [3,2,1-de] [1,5] naftyridin-6-on som smelter ved 157-158°C. Denne forbindelse har samme egenskaper som den som oppnås ved metode D.

EKSEMPEL 6

1,2,3,3a,4,5-heksahydro-3-benzoyl-6H-indolo $\begin{bmatrix} 3,2,1\text{-de} \end{bmatrix}$
 $\begin{bmatrix} 1,5 \end{bmatrix}$ - naftyridin-6-on (metode F)

($R_1 = C_6H_5CO$, $R_2 = H$ og $R_6 = H$)

4 g (0,017 mol) 1,2,3,3a,4,5-heksahydro-6H-indolo $\begin{bmatrix} 3,2,3\text{-de} \end{bmatrix}$
 $\begin{bmatrix} 1,5 \end{bmatrix}$ - naftyridin-6-on i 100 ml vannfritt tetrahydro-
 furan, 2 ml pyridin og 4 ml benzoylchlorid innføres i en
 250 ml kolbe og blandingen omrøres i 16 timer ved 20°C.

Det pyridin-hydroklorid som dannes under reaksjonen fra-
 filtreres og deretter vaskes filtratet med vann inntil
 vaskevannet er nøytralt. Filtratet tørkes over natrium-
 sulfat, filtreres og inndampes til tørrhet. De oppnådde
 krystaller opptas i petroleter og omkrystalliseres fra den
 minst mulige mengde metanol. 4,0 g (utbytte 82%) av
 1,2,3,3a,4,5-heksahydro-3-benzoyl-6H-indolo $\begin{bmatrix} 3,2,1\text{-de} \end{bmatrix}$
 $\begin{bmatrix} 1,5 \end{bmatrix}$ naftyridin-6-on isoleres, som smelter ved 171-172°C.

Eksempel 7

N-cyklopropyl-1,2,3,3a,4,5-heksahydro-6-okso-6H-indolo-
 $\begin{bmatrix} 3,2,1\text{-de} \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 1,5 \end{bmatrix}$ naftyridin-4-karboksamid (metode H)

$\begin{bmatrix} R_1 = R_2 = H, R_6 = CONH \end{bmatrix}$

0,011 mol vannfritt pyridin (dvs. 0,9 ml) tilsettes til 3 g
 1,2,3,3a,4,5-heksahydro-6-okso-6H-indolo $\begin{bmatrix} 3,2,1\text{-de} \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 1,5 \end{bmatrix}$ -
 naftyridin-4-karboksylsyre (cis-isomer), fremstilt i samsvar
 med reaksjonsskjema G) i suspensjon i 100 ml dikloretan.
 Reaksjonskolben legges ned i et isblandet bad. Etter kort
 tid tilsettes en milliliter tionylchlorid (0,011 mol), kolben
 trekkes ut fra det isblandede bad og blandingen omrøres i
 2 timer og 30 minutter ved vanlig temperatur (med et kalsium-
 klorid-fylt rør).

Deretter tilsettes 0,33 mol cyklopropylamin (omtrent 2 ml) og blandingen omrøres på nytt i 2 timer og 30 minutter. Til slutt, etter tilsetning av en løsning av 100 ml 0,5 N NH_4OH omrøres blandingen og dekanteres, og den vandige løsning ekstraheres tre ganger, hver gang med 100 ml metylenklorid. De organiske løsninger kombineres, vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes etter filtrering.

Det oppnås 800 mg N-cyklopropyl-1,2,3,3a,4,5-heksahydro-6-okso-6H-indolo $\left[3,2,1\text{-de}\right]\left[1,5\right]$ naftyridin-4-karboksamid, som smelter ved 230°C .

Eksempel 8

Metyl 1,2,3,3a,4,5-heksahydro-6-okso-10-fluoro-6H-indolo $\left[3,2,1\text{-de}\right]\left[1,5\right]$ naftyridin-4-karboksylat (metode A_2)

$\left[R_1 = \text{H}, R_2 = 10\text{-F}, R_6 = \text{COOCH}_3 - 2 \text{ stereoisomerer}\right]$.

5-fluoro-tryptamin frigjøres ved omrysting i en skilletrakt av en suspensjon av 9,1 g (0,042 mol) 5-fluoro-tryptamin-hydroklorid i vann og eter, i nærvær av fortynnet ammoniakk. Fasene separeres og eterfasen vaskes med vann og tørkes så over Na_2SO_4 . Eter avdampes under vakuum. Spor av vann fjernes ved destillasjon med benzen under vakuum. Den resulterende olje oppløses i 150 cm^3 vannfri eter. 10 g molekylsikt 4A (Merck) innføres og deretter tilsetter 9 g (0,044 mol) dietyl α -formyl-succinat. Reaksjonsblandingen holdes ved omgivelsenes temperatur i en natt under omrøring. Sikten fjernes ved filtrering. En strøm av hydrogenklorid bobles gjennom filtratet og dette medfører en lys kastanjefarget gummiaktig harpiksutfelling som størkner sakte som hvite krystaller. Blanding omrøres i 30 minutter etter avsluttet bobleoperasjoner og deretter fjernes eter ved sug. Bunnfallet suspenderes i 50 cm^3 vannfri metanol og det tilsettes 25 cm^3 konsen-

146777

17

trert H_2SO_4 under omrøring. Blandingen oppvarmes i et bad av isblandet vann og helles så ut på knust is. pH i blandingen gjøres alkalisk ved tilsetning av den nødvendige mengde ammoniakk. Blandingen ekstraheres med metylenklorid, vaskes med vann, tørkes over Na_2SO_4 og inndampes deretter under vakuum. Det oppnås 9,1 g av en fast rest (utbytte 70%).

Denne kromatograferes på 600 g silikagel (Merck 60, 0,063 - 0,2 mm) i en blanding av metylenklorid og aceton 7:3.

Det minst polare produkt, forbindelsen A, utgjør 3.6 g (utbytte 27%).

Det mest polare produkt, forbindelsen B, utgjør 2,8 g (utbytte 21%).

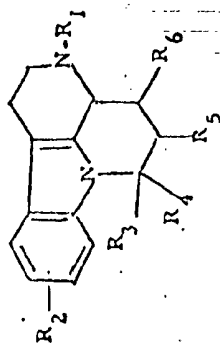
Forbindelsene A og B omkrystalliseres separat fra den minst mulige mengde av etylacetat. A gir 2,8 g (utbytte 22%) av den forventede forbindelse med smeltepunkt 172°C .

Den tilsvarer trans- $\text{H}_{3a}-\text{H}_4$ isomeren. B gir 1,9 g (utbytte 15%), smeltepunkt 214°C . Den tilsvarer cis- $\text{H}_{3a}-\text{H}_4$ isomeren.

146777

18

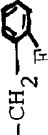
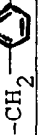
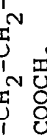
TABELL 1



m.s. = metansulfonat

Forbindelse Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Metode	Base eller salt	Egenskaper Smp. (°C)
1 (eks. 1)	CH ₃	H	O		H	COOCH ₃	A ₂	m.s.cis m.s.trans	> 270 257 - 255
2 (eks. 3)	CH ₃	H	O		H	H	B	base m.s.	95 188
3	C ₂ H ₅	H	O		H	H	B	base	114
4 (eks. 4)	CH ₂ 	H	O		H	H	C	base	126
5	C ₆ H ₅ CH ₂	H	O		H	H	D	base m.s.	174 227 - 230
6 (eks. 5)	CH ₂ CH ₂ CN	H	O		H	H	DE	base	156
7 (eks. 6)	C ₆ H ₅ CO	H	O		H	H	F	base	171-2

Forts.

Forbindelse Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Metode	Base eller salt	Egenskaber Smp. (°C)
8	H	CH ₃ (10)	O		H	H	A ₁	base	170-2
9	n-C ₃ H ₇	H	O		H	H	B	base	111-113
10	i-C ₃ H ₇	H	O		H	H	D	base	161
11	CH ₃ CO	H	O		H	H	F	base	174
12		H	O		H	H	F	base	134
13		H	O		H	H	D	base	160
14		H	O		H	H	D	base	165
15		H	O		H	H	D	base	148
16		H	O		H	H	E	base m.s.	122-125 213-215

146777

20

Forts.

Forbindelse Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Metode	Base eller salt	Egenskaper Smp. (°C)
17	CH ₃	CH ₃ (10)	O		H	H	B	base	108-109
18	CH ₃	H	O		H	-COOC ₂ H ₅	A ₂	base m.s. (3a, 4-H, H-cis) base (3a, 4-H, H-trans)	162 250 116
19	CH ₃	H	O		H	-COO-n-C ₃ H ₇	A ₂	base m.s. (3a, 4-H, H-cis)	150 252
20	CH ₃	H	O		H	-COO-n-C ₄ H ₉	A ₂	base (3a, 4-H, H-cis)	135
21	CH ₂ CH ₂ COCH ₃	H	O		H	H	E	base	100
22	CH ₂ COOC ₂ H ₅	H	O		H	H	D	m.s.	203

Forts.

Forbindelse	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Metode	Base eller salt	Egenskaper Smp. (°C)
23	H	H		O	H	COOH	K	base	> 250
24 (Eks. 7)	H	H		O	H	CONH 	L	base	230
25	CH ₃	CH ₃ O(10)		O	H	H	B	m.s.	245-6
26 Eks. 2	H	H		O	H	COOCH ₃	A ₂	base (3a,4-H, H-cis) m.s. (3a,4-H, H-trans)	195 261
27	H	H		O	H	COOC ₂ H ₅	A ₂	m.s. (3a,4-H, H-cis) m.s. (3a,4-H, H-trans)	243 268
28	C ₂ H ₅	H		O	H	COOCH ₃	D	m.s. (3a,4-H, H-cis)	223
29	C ₂ H ₅	H		O	H	COOCH ₃	D	m.s. (3a,4-H, H-cis)	231
30	CH ₂ 	H		O	H	-COOCH ₃	D	m.s. (3a,4-H, H-cis)	220

146777

22

Forts.

Forbindelse Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Metode	Base eller salt	Egenskaper Smp. (°C)
31	CH ₃	H	O		H	COOH	K	base (3a,4-H, H-cis)	280
32	CH ₃	H	O		H	-CO NH ₂	L	base (3a,4-H, H-cis)	280
33	CH ₃	H	O		H	-CONHCH ₃	L	base (3a,4-H, H-cis)	182
34	CH ₃	H	O		H	-CON(CH ₃) ₂	L	base (3a,4-H, H-cis)	251
35	CH ₃	H	O		H	-CO NH 	L	base (3a,4-H, H-cis)	170
36	-CH ₂ CH ₂ - COOCH ₃	H	O		H	-COO CH ₃	E	m.s. (3a,4-H, H-cis) m.s. (3a,4-H, H-trans)	173 160
37	-CH ₂ -CH ₂ - COOCH ₃	H	O		H	COO CH ₃	D	base	191
38	H	Cl(10)	O		H	H	A ₁	base	161-3
39	CH ₃	Cl(10)	O		H	H	B	base	118-9

9

146777

23

Forts.

Forbindelse Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Metode	Base eller salt	Egenskaper Smp. (°C)
40	H	F(10)	O		H	H	A 1	base	123-5
41	CH ₃	F(10)	O		H	H	B	base	146-7
42	-CH ₂ - CH ₂ CO- CH ₃	Cl(10)	O		H	H	E	base	135-6
43	-CH ₂ - -CH ₂ COCH ₃	F(10)	O		H	H	E	base	124-5
44	H	Cl(10)	O		H	-COOCH ₃	A2	base (3a,4-H, H-trans) base 3a,4-H-cis	162 209
45 (Eks. 8)	H	F(10)	O		H	-COOCH ₃	A2	base (3a,4-H, H-trans) base (3a,4-H, -cis)	172 214
46	CH ₃	F(10)	O		H	-COOCH ₃	B	base (3a,4-H, trans base (3a,4-H- cis	189 237

146777

24

Forts.

Forbindelse Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Metode	Base eller salt	Egenskaper Smp. (°C)
47	CH ₃	Cl(10)	O		H	-COOCH ₃	B	base (3a,4-H- trans) base (2a,4-H- cis)	215 270
48	CH ₂ COCH ₃	H	O		H	H	D	base	135 - 6
49	CH ₂ -CH ₂ - COCH ₃	-CH ₃ (10)	O		H	H	D	base	120 - 1
50	H	-Cl(11)	O		H	H	Al	base	145 - 6
51	CH ₃	-Cl(9)	O		H	H	B	base	168 - 9
52	CH ₂ -CH ₂ - COCH ₃	-F(10)	O		H	H	D	base	140 - 42
53	CH ₂ -CH ₂ - COCH ₃	Cl(10)	O		H	H	D	base	113 - 4
54	CH ₃	-CH ₃ (9)	O		H	H	B	base	145-51 (d)
55	C ₂ H ₅	-Cl(10)	O		H	H	D	base	124 - 5
56	H	-Cl(9)	O		H	H	Al	base	195 - 6
57	H	-CH ₃ (8)	O		H	H	Al	base	76 - 8

Forbindelsene fremstilt ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen ble underkastet en farmakologisk undersøkelse:

1. GIFTIGHET

50% letal dose (LD 50) av forbindelsene bestemmes for mus av stammen CD 1 ved hjelp av en grafisk metode. Resultatene er angitt i den etterfølgende tabell II for et representativt antall av forbindelser.

2. ANOXIA PÅ GRUNN AV TRYKKREDUKSJON

Mus av stammen CD 1 holdes i en atmosfære med lite oksygen, ved å opprette et delvis vakuum (190 mm kvikksølv, tilsvarende 5,25% oksygen).

Overlevelsestiden for dyrene noteres. Denne tid økes ved hjelp av midlene som er i stand til å fremme oksygeneringen i vevene og spesielt i hjernen. De forbindelser som undersøkes tilføres intraperitonealt i flere doser 10 minutter før forsøket. Prosentvis økning i overlevelsestiden i forhold til de verdier som oppnås med kontrolldyr beregnes. Den midlere aktive dose (MAD), dvs. den dose som øker overlevelsestiden med 100%, bestemmes grafisk.

Resultatene er angitt i den etterfølgende tabell II for et representativt antall av forbindelser.

3. INNVIRKNING PÅ VARIGHETEN AV DEN "SØVN" SOM INDUSERES AV NATRIUM-4-HYDROKSY-BUTYRAT

Denne virkning ble bestemt fra innvirkningen av forbindelsene på varigheten av den "søvn" som ble indusert ved hjelp av natrium-4-hydroksy-butytrat (GHB) i rotter som var tilført curare.

De dyrene som ble anvendt var hanrotter av stammen Charles River, som veide 200 ± 20 g. Dyrene som var tilført curare i form av alloferin innført intraperitonealt i en mengde på 1 mg/kg anbringes under kunstig åndedrett ved hjelp av en maske lagt over snuten (respirasjonsfrekvens; 50/minutt, åndedrettsvolum: 14 cc). På forhånd er oesophagus sperret ved hjelp av av ligatur slik at luft ikke skal komme inn i magen.

Fronto-parietale og occipitale corticale elektroder gjør det mulig å opptegne den elektrocorticografiske aktivitet på en polygraf av typen Grass model 78P med en hastighet av 6 mm/sek. Dyrene prepareres under lokalbedøvelse (2% xylocain). Rottene holdes ved en konstant temperatur ($37,5^{\circ}\text{C}$) under forsøket. Ti minutter etter avslutningen av prepareringen av rottene injiseres en dose på 200 mg/kg Na-4-hydroksybutyrat intravenøst i halen.

Doser på 10 og 30 mg/kg av forbindelsene som undersøkes tilføres intraperitonealt 3 minutter etter tilførselen av natrium-4-hydroksybutyratet.

Resultatene bedømmes for 15 minutters perioder i løpet av 75 minutter etter injeksjonen av "GHB". Under denne analyseperiode bestemmes den totale varighet av "søvnen". En serie på 15 sammenligninger gjør det mulig nøyaktig å bestemme varigheten av "GHB" søvnen.

Den statiske analyse av resultatene ved hjelp av den såkalte Mann-Whitney "U" test.

Resultatene er gjengitt i den etterfølgende tabell III.

TABELL II

Forbindelse	AKUTT GIFTIGHET LD50 (mg/kg) for intraperitoneal tilførsel	ANOXIA på grunn av trykkreduksjon intraperitoneal tilførsel
2 (base)	85	6
2 (m.s.)	52	4,5
26	67	10
18 (m.s.)	110	9
1 (m.s.cis)	170	4
21	170	8
25	65	8
38	165	9,5
39	150	8
48	190	10

TABELL III

FORBINDELSE	GIFTIGHET mg/kg		AKTIVITET		TOTAL VARIG- HET i minutt- er, sekunder	FORSKJELL I % I FORHOLD TIL KONTROLLER
	intra- venøst	intra- peritone- alt	An- tall dyr	dose, mg/kg intraperi- toneal tilførsel		
Sammenligning			15	-	54.12 ± 2.07	-
8	105	155	6	30	34.08 ± 1.21	-37
16 m.s.	103	680	6	30	38.59 ± 1.20	-28
1						
trans m.s.	47	185	3	40	32.01 ± 2.59	-41
36 m.s. cis	-	600	6	30	38.51 ± 3.12	-28
			6	10	35.22 ± 2.26	-35
38	110	165	6	30	32.35 ± 5.02	-40
			6	10	37.34 ± 3.35	-31
40	-	100	6	30	28.28 ± 4.28	-47
			6	10	40.01 ± 5.00	-26
42	-	575	6	30	30.39 ± 3.01	-43
			6	10	43.07 ± 3.26	-20
37	-	760	6	30	37.51 ± 2.12	-30

Forts.

FORBINDELSE	GIFTIGHET mg/kg intra- venøst	intra perito- nealt	AKTIVITET antall dyr	dose, mg/kg, intraperi- toneal tilførsel	TOTAL VARIGHET i minutter. sekunder	FORSKJELL I % I FORHOLD TIL KONTROLLER
44 cis-isomer	-	190	6	30	36.08 ± 2.47	-33
44 transisomer	-	170	6	30	31.12 ± 2.18	-42
46 cis-isomer	-	725	6	10	34.22 ± 2.47	-37
50	-	54	6	10	34.51 ± 1.42	-36
54	-	88	6	10	29.46 ± 1.27	-45

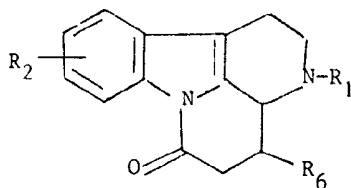
Den farmakologiske undersøkelse av forbindelsene viser at de er aktive ved forsøk med anoxia som skyldes trykk-reduksjon i mus, mens de bare er litt giftige og at de utøver en tydelig våken-virkning i forsøket med "søvn" induisert av natrium-4-hydroksy-butytrat.

Forbindelsene som således har både en anti-anoxia aktivitet og en psykotropisk aktivitet, kan anvendes i terapien for behandling av adferdsforstyrrelser som skyldes skade på de cerebrale kar og cerebral sclerose i geriatrien, såvel som for behandling av bevisstløshet som skyldes kranie-skader, og for behandling av depresjonstilstander. Tilførsel kan skje oralt og parenteralt.

Daglig dose kan utgjøre fra 10 til 100 mg.

PATENTKRAV

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 6H-indolo [3,2,1-de] - [1,5] naftyridinderivater i form av racemater eller optiske isomerer, eller deres farmasøytisk tålbare salter, tilsvarende den generelle formel (I)



hvor

R_1 står for et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, en 2-okso-propylgruppe, en 2-hydroksy-propylgruppe, en 3-okso-butylgruppe, en 3-hydroksybutylgruppe, en cyklopropylmetylgruppe, en benzylgruppe eller en klor-

benzylgruppe, en acetylgruppe, en cyklopropylkarbonylgruppe, en benzoylgruppe eller en gruppe med den generelle formel $-(CH_2)_n-R'$

hvor n har verdien 1 eller 2 og R' står for en metoksykarbonylgruppe, en etoksykarbonylgruppe eller en cyano-
gruppe

R_2 betyr et hydrogenatom, et halogenatom, en metylgruppe eller en metoksygruppe

R_6 står for et hydrogenatom eller en gruppe COR_7 hvor R_7 er en OH-gruppe, en C_{1-4} -alkoksygruppe, en aminogruppe, en metylaminogruppe, en dimetylaminogruppe eller en cyklopropylaminogruppe eller syreaddisjonssalter av disse med farmasøytisk akseptable organiske eller uorganiske syrer,

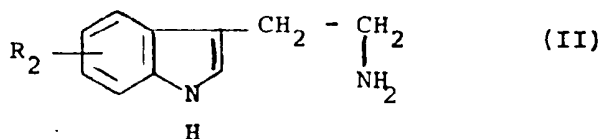
med unntagelse av de forbindelser hvor

enten $R_1 = H$, $R_2 = CH_3O$ i 10-posisjonen og $R_6 = H$, eller $R_1 = H$, $R_2 = H$ og $R_6 = H$,

karakterisert ved at enten

A) for fremstilling av forbindelsen med formel I hvor

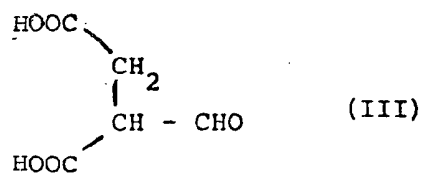
R_1 og R_2 har den ovennevnte betydning og R_6 er H, omsettes et tryptaminderivat (II)



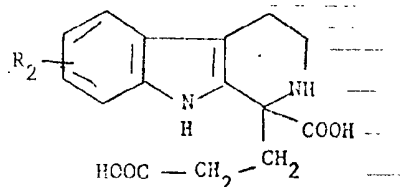
hvor

R_2 har den ovennevnte betydning, med glutarsyre som i α -posisjonen har en ketonfunksjon (III)

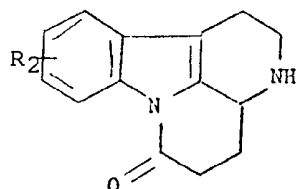
146777



hvorefter den oppnådde mellomproduktforbindelse



hvor R_2 har den ovennevnte betydning anbringes i salt-syre/etanolblanding for oppnåelse av en forbindelse (I) med formel



hvor

R_2 har den ovennevnte betydning, idet man for fremstilling av forbindelser (I) hvor R_1 ikke er H omsetter den ovennevnte forbindelse

-enten med et aldehyd $R_9\text{CHO}$ i surt miljø, eller
-med en syre $R_9\text{COOH}$ i nærvær av natriumborhydrid,
hvor

$R_9 = \text{H}$, alkyl med 1 til 3 karbonatomer, cyklopropyl, fenyl eller halofenyl, eller

-med et halogenid $R_1\text{X}$ hvor R_1 har den ovennevnte betydning, i nærvær av natriumkarbonat, eller

-med en forbindelse $\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{R}'$ hvor R' har den ovennevnte betydning, eller

-med et halogenid av en syre $R_{10}COX$ hvori $R_{10} = CH_3$,
cyklopropyl eller fenyl, og

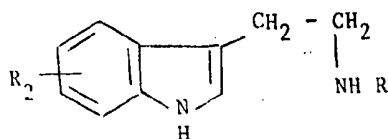
om ønsket omdannes forbindelsene til farmasøytisk tålbare
salter, eller

B) for fremstilling av forbindelser I hvori R_1 og R_2 har
den ovennevnte betydning og R_6 er

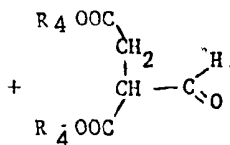


hvori

R_7 står for en hydroksygruppe, en alkoksygruppe med 1 til
4 karbonatomer, en aminogruppe, en metylaminogruppe, en
dimetylaminogruppe eller cyklopropylaminogruppe,
reageres et derivat av tryptamin (II)



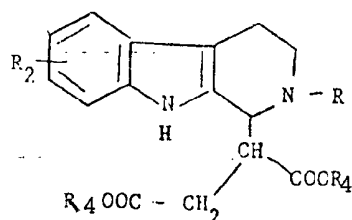
hvori R_2 har den ovennevnte betydning og $R = H$, alkyl
med 1-4 C-atomer, cyklopropyl eller en eventuelt
med halogen substituert benzylgruppe, med et derivat av
ravsyre (III)



hvori

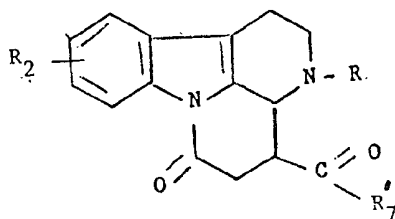
R_4 er C_{1-4} -alkyl,

og den oppnådde mellomproduktforbindelse med formel



hvor

R, R₂ og R₄ har den ovennevnte betydning i saltsurt miljø omsettes med en forbindelse R'₇ H hvor R'₇ er alkoksy med 1-4 C-atomer for opnåelse af forbindelsen (IV)



hvor R, R₂ og R'₇ har den ovennevnte betydning og hvis R = H, omsettes forbindelsen med formel IV enten -med et aldehyd R₉CHO i surt miljø eller med en syre R₉COOH hvor R₉ = H, alkyl med 1 til 3 C-atomer, cyklopropyl, fenyl, halo-fenyl i nærvær af natrium-borhydrid, eller -med et halogenid R₁X hvor R₁ har den ovennevnte betydning i nærvær af natriumkarbonat, eller -med en forbindelse CH₂ = CH-R', hvor R' har den ovennevnte betydning, eller -med et syrehalogenid R₁₀CO X (R₁₀ = CH₃, cyklopropyl eller fenyl), og den nevnte forbindelse IV omdannes enten -til syre (R₇ = OH), eller -til syre og derefter til syreklorid og derefter til amid (R₇ = NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NH-cyklopropyl),

og eventuelt omdannes en erholdt forbindelse til et farmasøytisk akseptabelt salt.