

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

248044

(11) (32)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 471/04



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 18 01 82

(21) [PV 8646-83]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 16 01 81
[225569] Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 12 06 86

(45) Vydáno 15 08 88

(72)

Autor vynálezu

WELCH WILLARD McKOWAN, HARBERT CHARLES ARMON,
NEW LONDON, CONNECTICUT (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

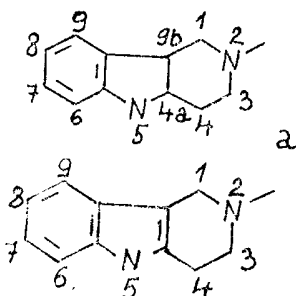
PFIZER INC., NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby (+)-enantiomerních nebo (±)-racemických
4a,9b-trans-hexahydro-1H-pyridoindolových derivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových hexahydro-trans-derivátů, které jsou užitečné jako neuroleptická činidla.

Úspěšná léčba schizofrenického chování za použití antipsychotických trankvilizačních činidel, jako chlorpromazinu, stimulovala výzkum směřující k nalezení nových neuroleptických činidel se zlepšenými biologickými vlastnostmi. Jednu ze skupin takovýchto sloučenin tvoří 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoly a 2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoly. Základní kruhové struktury těchto látek odpovídají vzorům

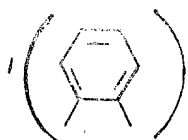


Stereochemie v polohách 4a a 9b v hexahydro-derivátech může být cis nebo trans,

2

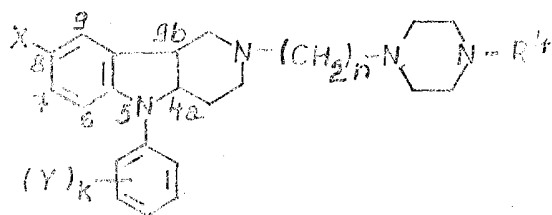
přičemž každý z těchto isomerů může existovat v racemické (±) nebo v některé z enantiomerních (+ nebo -) forem). Příklady hexahydro- a tetrahydropyridoindolů užitečných jako trankvilizační činidla, neuroleptická činidla, analgetika, sedativa, svalově relaxační činidla a hypotensiva, jsou uvedeny v amerických patentních spisech čísla 3 687 961, 3 983 239, 3 991 199, 4 001 263, 4 141 980 a 4 224 329.

Nyní byla objevena silná neuroleptická účinnost u nových 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-4a,9b-trans-1H-pyrido[4,3-b]indolů a 2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolů substituívaných v poloze 5 aryllovou skupinou a v poloze 2 aminoalkylovou skupinou nebo karbonylaminoalkylovou skupinou, jejíž karbonylová skupina je buď dále substituována určitým zbytkem, jako vodíkem, alkylovou, aryllovou, aralkylovou nebo alkoxylovou skupinou, nebo je spojena s aminoskupinou dvojnásobným zbytkem, jako alkanoskupinou [zbytek $-(CH_2)_i-$, kde i má hodnotu 3 až 5], nebo řetězcem se 3 až 6 atomy, obsahujícím různé kombinace karbonylových skupin, alkanových skupin, alkenových skupin, o-benzenoskupiny,



iminoskupiny, síry a kyslíku.

Neuroleptickými činidly vyráběnými způsobem podle vynálezu jsou (+)-enantiomerní, směsné (+)- a (-)-enantiomerní nebo ($\pm$)-racemické 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-4a,9b-trans-1H-pyrido[4,3-b]indolové deriváty obecného vzorce



ve kterém

k je číslo o hodnotě 1 nebo 2,

n je číslo o hodnotě 2 až 6,

X a Y nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, fluoru, chloru či bromu, methoxyskupinu, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu a

R⁴ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části, benzoylovou skupinu, fenylacetylovou skupinu, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenylsulfonylovou skupinu nebo v kruhu mono- nebo disubstituovanou fenylovou, benzylovou, benzoylovou, fenylacetylovou nebo fenylsulfonylovou skupinu, kde substituenty jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující fluor, chlor, brom, methoxyskupinu, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu.

Vynález popisuje rovněž farmaceuticky upotřebitelné soli shora definovaných sloučenin, farmaceutické prostředky obsahující tyto sloučeniny jako účinné látky a způsob léčení psychóz a neuróz u pacientů vyžadujících podstatnou trankvilizaci, který spočívá v orálním nebo parenterálním (intravenózním, intramuskulárním nebo subkutánním) podání účinného množství některé z těchto látek, a to buď samotné, nebo jako komponenty farmaceutického prostředku.

Jednotlivé obecné symboly ve výhodných sloučeninách mají následující významy:

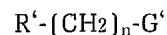
Z znamená fluor,

k má hodnotu 1,

Y znamená fluor (navázaný v para-poloze) a

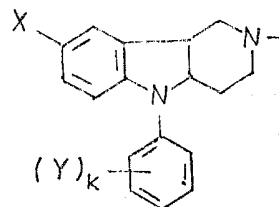
n má hodnotu 3 až 6.

Předmětem vynálezu je způsob výroby (+)-enantiomerních nebo ($\pm$)-racemických 4a,9b-trans-hexahydro-1H-pyridoindolových derivátů obecného vzorce



ve kterém

R' představuje zbytek vzorce

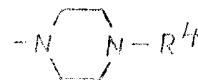


k je číslo o hodnotě 1 nebo 2,

n je číslo o hodnotě 2 až 6,

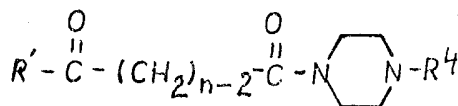
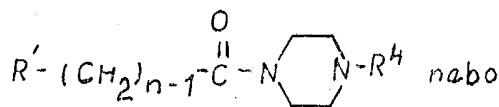
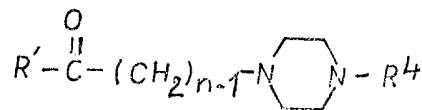
každý ze symbolů X a Y představuje atom vodíku, fluoru, chloru či bromu, methoxyskupinu, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, a

G znamená zbytek vzorce



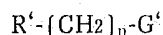
kde

R⁴ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části, benzoylovou skupinu, fenylacetylovou skupinu, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenylsulfonylovou skupinu nebo v kruhu mono- nebo disubstituovanou fenylovou, benzylovou, benzoylovou, fenylacetylovou nebo fenylsulfonylovou skupinu, kde substituenty jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující fluor, chlor, brom, methoxyskupinu, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu. a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce



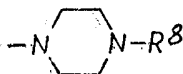
v nichž

R' , n a R^4 mají shora uvedený význam, redukuje hydridem za vzniku sloučeniny obecného vzorce



ve kterém

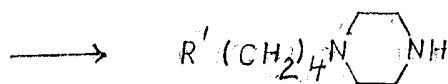
R' a n mají shora uvedený význam a G' představuje zbytek vzorce



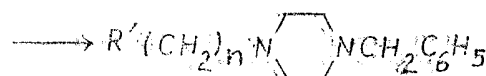
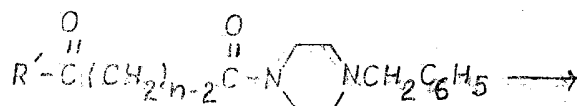
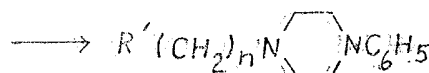
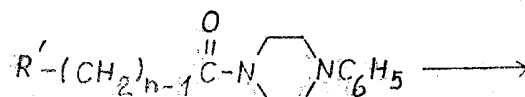
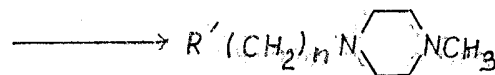
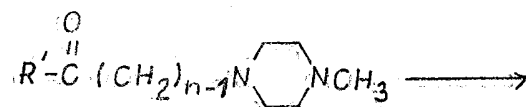
kde

R^8 znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenylsulfonylovou skupinu nebo v kruhu mono- či disubstituovanou fenylovou, benzylovou nebo fenylsulfonylovou skupinu, kde jednotlivé substituenty jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující atom fluoru, chloru či bromu, methoxyskupinu, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, vzniklá sloučenina, v níž R^8 znamená benzylovou skupinu, se popřípadě debenzyluje a výsledná sloučenina, ve které R^4 představuje atom vodíku, se popřípadě acyluje za vzniku odpovídajícího produktu, v němž R^4 znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části, benzoylovou skupinu nebo fenylacetylovou skupinu, a výsledná sloučenina se popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

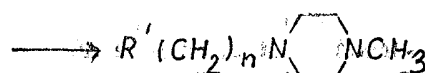
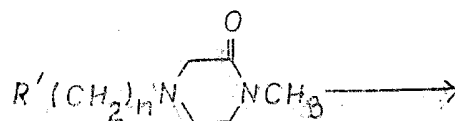
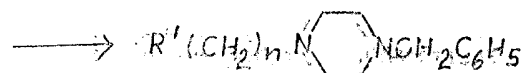
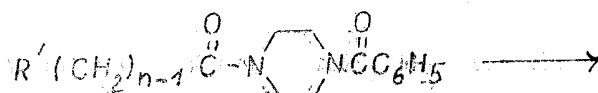
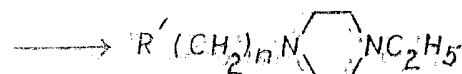
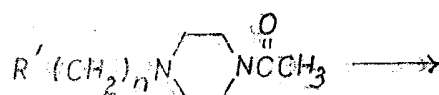
Způsob podle vynálezu umožňuje syntézu žádaných sloučenin podle vynálezu za předpokladu, že terminální zbytek neobsahuje skupiny podléhající za podmínek používaných k hydrogenaci násobné vazby ve významnější míře rovněž hydrogenaci. V případě použití benzylových chránicích skupin lze tyto skupiny obecně odštěpit stejnou reakcí, jako je redukce násobné vazby, například podle následujícího schématu:



Pokud terminální zbytek neobsahuje karbonylovou skupinu, je možno sloučeniny podle vynálezu rovněž připravit redukcí příslušného výchozího amidu hydridem, například podle následujících schémat:



Další obměna spočívá v alternativní nebo současné redukci různých amidických skupin v terminálním zbytku, například podle následujících schémat:



Tyto redukce hydridy se účelně provádějí za použití nadbytku lithiualuminiumhydridu [pro každou amidovou funkci jsou zapotřebí dva ekvivalenty] v etherickém rozpouštědle (například v diethyletheru, tetrahydrofuranu nebo dioxanu), při teplotě od 0 do 50 °C. Alternativně se tyto amidy redukuje diboranem nebo aluminiumhydridem ve stejném typu rozpouštědla, nebo se podrobí reakci s triethyloxoniumfluorborátem (například v methylenchloridu při teplotě 20 až 30 °C) a pak se redukuje natriumborohydridem v nižším alkanolu (například v ethanolu) při teplotě 0 až 25 °C.

Farmaceuticky upotřebitelné soli sloučenin podle vynálezu je možno připravit působením buď cca 1 molekvivalentu nebo cca 2 molekvivalentů organické nebo minerální kyseliny buď ve vodném, nebo nevodném roztoku. Protože sloučeniny podle vynálezu obsahují tři bazické funkce, je možno, v závislosti na použitém počtu molekvivalentů kyseliny, připravit mono-soli, bis-soli nebo tris-soli. Mezi vhodné solitvorné kyseliny náleží kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina methansulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina mléčná, kyselina citrónová, kyselina vinná, kyselina jantarová, kyselina maleinová a kyselina glukonová.

Výslednou sůl je možno izolovat odpařením rozpouštědla ve vakuu nebo tam, kde je to možné a vhodné, vysrážením.

Sloučeniny podle vynálezu jsou užitečné jako neuroleptická činidla při léčbě mentálních poruch a chorob, včetně schizofrenie, psychos a neuros. Mezi symptomy vyžadující takovéto ošetření náleží úzkostné stavy, stavy agresivity, agitovanosti, deprese, halucinace, tense a emotivní nebo sociální odcizení.

Popisované deriváty obecně vykazují výraznou tranvilizační účinnost s nižším výskytem vedlejších účinků než mají v současné době používaná léčiva.

Sloučeniny podle vynálezu je možno upravovat na řadu farmaceutických prostředků, které obsahují tyto deriváty buď samotné, nebo v kombinaci s farmaceutickými nosiči, jako jsou inertní pevná ředidla, vodné roztoky nebo různá netoxická organická rozpouštědla. Tyto prostředky mohou být v jednotkových dávkovacích formách, jako jsou želatinové kapsle, tablety, prášky, kosočtverečné pastilky, sirupy, injekční roztoky apod. Mezi shora uvedené nosiče náleží voda, ethanol, želatina, laktosa, škroby, rostlinné oleje, přírodní vazelina, klovatiny, glykoly, mastek, benzoylalkoholy a jiné známé nosiče pro přípravu lékových forem. Je-li to žádoucí, mohou tyto prostředky obsahovat další materiály, jako konzervační přísady, smáčedla, stabilizační činidla, kluzné látky, absorpční činidla, tlumivé látky a přísady k izotonické úpravě preparátů.

Sloučeniny podle vynálezu se pacientům

podávají řadou běžných aplikačních cest, jako orálně, intravenózně, intramuskulárně nebo subkutánně. Při aplikaci se obecně začíná s malými dávkami, které se postupně zvyšují až k dosažení optimální dávky. Volba příslušné účinné látky a její dávky, lékové formy a způsobu podání v případě každého individuálního pacienta je věcí ošetřujícího lékaře.

Při obvyklém průběhu léčby v humánní medicíně se účinná dávka sloučeniny podle vynálezu pohybuje zhruba od 0,1 mg denně do 100 mg denně. Pokud účinná látka má protrahovaný účinek, lze ji aplikovat méně často, jako každý druhý den nebo v jedné či dvou dílčích dávkách každý týden.

Trankvilizační účinnost sloučenin podle vynálezu je možno zjistit za použití standardního známého testu spočívajícího v antagonisování amfetaminem vyvolaných symptomů u krys. Tato metoda je ve vynikající korelaci s účinností v humánní medicíně, jak popsali A. Weissman a spol., J. Pharmacol. Exp. Ther. 151, str. 339 [1966] a Quinton a spol., Nature 200, str. 178 [1963], a zejména pak Herbert a spol., Molecular Pharmacology 17, str. 38 až 41 [1980]. Při tomto testu se na základě blokování charakteristického chování vyvolaného podáním amfetaminu zjišťují in vivo neuroleptické účinky testovaných látek.

Skupiny po 5 krysách se umístí do zakrytých klecí z plastické hmoty. Po krátké aklimatizaci v klecích se krysám intraperitoneálně podá testovaná sloučenina v logaritmicky odstupňovaných dávkách [tj. ... 1, 3,2, 10, 32, ... mg/kg] a pak po 1, 5 a 24 hodinách intraperitoneálně 5 mg/kg d-amfetamin-sulfátu. Vždy za 1 hodinu po podání amfetaminu se u každé krysy pozoruje charakteristické chování po podání amfetaminu, projevující se pohybem krysy po kleci, které se hodnotí za použití stupnice o šesti bodech [viz Weissman a spol., J. Pharmacol. Exp. Ther. 151, str. 339 až 352 [1966]]. Shora zmíněná klasifikace představuje vzrůstající stupně účinku testované látky [viz Quinton a Halliwell, Nature (Londýn) 200, str. 178 až 179 [1963]] a čas zvolený pro vyhodnocování spadá do doby vrcholného účinku amfetaminu [Weissman, Psychopharmacologia 12, str. 142 až 157 [1968]]. Výsledky se dichotomizují [viz Weissman a spol. ibid.] a na základě kvantálních údajů se stanoví přibližné hodnoty ED₅₀. Uvádějí se dávky pro hydrochloridy.

Jak vyplývá z výsledků shrnutých do níže uvedené tabulky I, dokládá tento test vynikající tranvilizační účinnost sloučenin podle vynálezu v porovnání se standardní srovnávací látkou, jíž je chlorpromazin.

Tak zvaná „vnitřní“ tranvilizační neuroleptická účinnost sloučenin podle vynálezu se zjišťuje za použití stanovování vazby ³H-spiroperidolu na receptor dopaminu podle metody, kterou popsali Leysen a spol., Bio-

chem. Pharmacol. 27, str. 307 (1978) a pří-
způsobili Burt a spol., Mol. Pharmacol. 12,
str. 800 až 812 (1976).

Samci krysy (Sprague-Dawley CD, 250 až
300 g, Charles River Laboratories, Wilming-
ton, Mass.) se dekapitují a jejich mozky se
okamžitě vyjmou k izolaci corpus striatum.
Tato tkáň se homogenizuje ve 40 objemech
ledově chlazeného tris-pufu o pH 7,7 [50 mM
tris[hydroxymethyl]aminomethan-hydro-
chlorid]. Homogenát se dvakrát odstřeďu-
je vždy 10 minut při 50 000 g při teplotě 0
až 4 °C, přičemž intermediární sraženina se
rehomogenizuje ve stejném objemu shora
uvedeného pufru. Finální sraženina se opa-
trně suspenduje v 90 objemech studeného
50 mM tris-pufu o pH 7,6, obsahujícího 120
milimolů chloridu sodného, 5 mmol chlori-
du draselného, 2 mmol chloridu vápenatého,
1 mmol chloridu hořečnatého, 0,1 % kyse-
liny askorbové a 10 μmol pargylinu. Tkáňo-
vá suspenze se na 5 minut umístí do vodní
lázně o teplotě 37 °C, načež se až do použi-
tí chladí ledem. Inkubační směs sestává z
0,02 ml roztoku inhibitoru nebo nosného
prostředí, 1,0 ml tkáňového preparátu a 0,10
mililitru ³H-spiroperidolu (New England Nuc-
lear, 23,6 Ci/mmol) připraveného tak, aby
jeho finální koncentrace činila 0,5 nM.

Zkumavky se inkubují postupně vždy 10 mi-
nut při teplotě 37 °C ve skupinách po třech,
načež se z každé inkubační zkumavky 0,9
mililitru směsi zfiltruje ve vakuu přes filtr
Whatman GF/B. Po dvojnásobném promytí
vždy 5 ml studeného tris-pufu o pH 7,7 se
každý filtr přenesse do scintilační nádoby s
10 ml preparátu Aquasol-2 (New England
Nuclear) a obsah každé nádoby se intenzív-
ně promíchá. Vzorky se nechají přes noc
stát při teplotě místnosti, načež se na scin-
tilačním počítači zjistí jejich radioaktivita.
Množství vázané látky se vyjadřuje v počtu
fentamol ³H-spiroperidolu, vázaných na mi-
ligram proteinu. Trojmo se provádějí rovněž
kontrolní pokusy (nosné prostředí nebo
10⁻⁷M 1-butaclamol), slepý pokus (10⁻⁷M d-
butaclamol) a pokusy s roztoky inhibitoru
(čtyři koncentrace). Za použití semilogarit-
mického papíru se pak zjistí koncentrace,
potlačující vazbu o 50 % (IC₅₀). Hodnoty
IC₅₀, uvedené v tabulce I, představují průměr
ze dvou nebo tří pokusů. Nerozpustné tes-
tované látky se rozpouštějí v ethanolu (kon-
centrace ethanolu ve finální inkubační smě-
si 1 až 2 %).

Z údajů uvedených v tabulce I vyplývá,
že sloučeniny podle vynálezu vykazují vy-
níkající neuroleptickou účinnost.

Tabulka I

neuroleptická účinnost 1H-pyrido[4,3-b]-indolů

R ¹	struktura ^{a)}	n	účinnost proti amfetaminu ^{b)} (přibližné hodnoty ED ₅₀ v mg) při intraperitoneálním podání			inhibice vazby ^{c)} H ³ -spiro- peridolu IC ₅₀ (nmol)
			1 h	5 h	24 h	
		4	>10	1 — 3,2	>10	15
		2	0,18	0,06	0,57	25
		4	1 — 3,2	0,32 — 1,0	0,32 — 1,0	17
		2(+)	0,04	0,02	0,23	23
		4	3,2 — 10	~3,2	3,2 — 10	32
	chlorpromazin		5,3	8,5	>32	51

Legenda:

a) pokud není uvedeno jinak pomocí znamének (+) nebo (—), představují testované sloučeniny racemické ($\pm$) směsi

b) jsou uváděna rozmezí, v nichž se pohybují hodnoty ED₅₀ pro blokování hyperaktivity a chování vyvolaného amfetaminem (podrobnosti jsou uvedeny v textu)

c) hodnoty IC₅₀ byly zjišťovány graficky, obvykle za použití čtyř koncentrací testované látky ve shora uvedeném logaritmickém odstupňování. Obecně jsou uváděny hodnoty představující průměr ze dvou nebo tří stanovení (podrobnosti jsou uvedeny v textu)

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

1-benzyl-4-(4-chlorbutyryl)piperazin

Ve 20 ml methylenchloridu se smísí 1,0 g (5,7 mmol) N-benzylpiperazinu a 1,17 ml (8,5 mmol) triethylaminu, během 20 minut se přikape 0,945 ml (8,5 mmol) 4-chlorvalerylchloridu v 10 ml methylenchloridu a výsledná směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Po přidání 20 ml vody se organická vrstva vysuší bezvodým síranem hořečnatým a ve vakuu se odpaří na pryskyřičnatý zbytek, který se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Průběh sloupcové chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Frakce obsahující čistý produkt se spojí a odpaří se, čímž se získá 920 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě pryskyřičnatého materiálu o $R_f = 0,5$ (ethylacetát).

Příklad 2

 $\pm$ -8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2-[3-(4-benzylpiperazinokarbonyl)-1-propyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-4a,9b-trans-1H-pyrido[4,3-b]indol-bis-hydrochlorid

625 mg (2,2 mmol) $\pm$ -8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-4a,9b-trans-1H-pyrido[4,3-b]indolu se nechá reagovat s 1-benzyl-4-(4-chlorbutyryl)piperazinem. Po chromatografii se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě volné báze. Tato volná báze se vyjme acetonem a převede se přidáním nadbytku etherického chlorovodíku na bis-hydrochlorid. Sloučenina uvedená v názvu se izoluje odpařením směsi k suchu a triturací s etherem. Výtěžek produktu činí 0,485 g.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 530$.

Analýza:

pro $C_{32}H_{36}ON_4F_2 \cdot 2HCl \cdot 2,25 H_2O$

vypočteno:

59,67 % C, 6,52 % H, 8,69 % N;

nalezeno:

59,55 % C, 6,53 % H, 8,68 % N.

Příklad 3

 $\pm$ -8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2-[4-(4-benzylpiperazino)-1-butyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-4a,9b-trans-1H-pyrido[4,3-b]indol-tris-hydrochlorid

1 g $\pm$ -8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2-[3-(4-benzylpiperazinokarbonyl)-1-propyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-4a,9b-trans-1H-pyrido[4,3-b]indol-bis-hydrochloridu se vyjme 30 mililitry tetrahydrofuranu a k roztoku se po částech přidává lithialuminiumpulchydrid (zhruba 9 ekvivalentů). Během téměř celé doby přidávání dochází k vývoji vodíku. Reakční směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, pak se k ní přidá nadbytek Glauberovy soli (dekahydrát síranu sodného) a směs se míchá ještě dalších 10 minut. Výsledná směs se zfiltruje, zbytek na filtru se promyje tetrahydrofuranem, filtrát se spojí s promývací kapalinou a odpaří se k suchu. Pryskyřičnatý zbytek se vyjme acetonem a přidáním etherického chlorovodíku se převede na hydrochlorid. Vzniklá suspenze se odpaří k suchu. Zbytek se trituruje se směsí 30 ml acetonu a 10 ml methanolu. Filtrací se získá 120 mg sloučeniny uvedené v názvu o $R_f = 0,2$ (methanol).

Hmotnostní spektrum: $m/e = 516$.

Analýza:

pro $C_{32}H_{36}N_4F_2 \cdot 3HCl$

vypočteno:

61,39 % C, 6,59 % H, 8,95 % N;

nalezeno:

61,26 % C, 6,68 % H, 8,78 % N.

Příklad 4

 $\pm$ -8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2-[4-(4-benzylpiperazino)-1-butyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-4a,9b-trans-1H-pyrido[4,3-b]indol-tris-hydrochlorid

Všechn $\pm$ -8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2-[4-(4-benzylpiperazino)-1-butyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-4a,9b-trans-1H-pyrido[4,3-b]indol-tris-hydrochlorid z předcházejícího příkladu se vyjme 10 ml ethanolu obsahujícího 3 kapky koncentrované kyseliny chlorovodíkové, přidá se 250 mg 10% paládía na uhlí jako katalyzátoru a směs se 6 hodin

hydrogenuje za tlaku 0,35 MPa při teplotě 40 °C. Katalyzátor se odfiltruje a promyje se ethanolem, filtrát se spojí s promývacími kapalinami a odpaří se na pryskyřičnatý zbytek. Tento pryskyřičnatý zbytek se rozpustí v minimálním množství methanolu a přivede se ke krystalizaci přidáním 100 ml acetonu a třicetiminutovým mícháním.

Výtěžek sloučeniny uvedené v názvu, ve formě trihydrátu, činí 0,3 g. Produkt taje při 229 až 232 °C.

Příklad 5

(±)-8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2-[4-(4-acetylpiperazino)-1-butyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-4a,9b-trans-1H-pyrido[4,3-b]-indol-bis-hydrochlorid

V 8 ml methylenchloridu se rozpustí 377 miligramů (0,64 mmol) (±)-8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2-(4-piperazino-1-butyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-4a,9b-trans-1H-pyrido[4,3-b]indol-tris-hydrochlorid-trihydrátu a 0,68 mililitru (4,92 mmol) triethylaminu, během 20 minut se přikape 0,055 ml (0,77 mmol) acetylchloridu ve 4 ml methylenchloridu a směs se přes noc míchá při teplotě místnosti. K reakční směsi se přidá 12 ml vody, organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří na pryskyřičnatý zbytek. Tento pryskyřičnatý materiál se vyjme etherem a přidáním etherického chlorovodíku se převede na hydrochlorid. Směs se odpaří k suchu a zbytek se trituruje s acetonem, čímž se získá 150 mg sloučeniny uvedené v názvu, ve formě hygroskopické pevné látky.

Analýza:

pro $C_{27}H_{34}N_4O_2F_2 \cdot 2 HCl \cdot 2 H_2O$

vypočteno:

56,15 % C, 6,92 % H, 9,69 % N;

nalezeno:

56,31 % C, 7,24 % H, 9,75 % N.

Příklad 6

(±)-8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2-(3-piperazinokarbonyl-1-propyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-4a,9b-trans-1H-pyrido[4,3-b]indol-bis-hydrochlorid

1 g (±)-8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2-[3-(4-benzylpiperazinokarbonyl)-1-propyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-4a,9b-trans-1H-pyrido[4,3-b]indol-bis-hydrochloridu z příkladu 2 se hydrogenuje ve 20 ml ethanolu obsahujícího 6 kapek koncentrované kyseliny chlo-

rovodíkové, v přítomnosti 300 mg 10% paládia na uhlí jako katalyzátoru. Hydrogenace se provádí 16 hodin za tlaku 0,315 MPa při teplotě 40 °C. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří na pryskyřičnatý zbytek, který zkrystaluje po tritraci s acetonem. Získá se 0,640 g žádaného produktu.

IČ (KBr-technika):

1 470, 1 508, 1 639, 1 733, 3 390 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum: $m/e = 440$.

Analýza:

pro $C_{25}H_{30}N_4O_2F_2 \cdot 2 HCl \cdot 3 H_2O$

vypočteno:

52,91 % C, 6,69 % H, 9,87 % N;

nalezeno:

52,61 % C, 6,53 % H, 9,93 % N.

Příklad 7

(±)-8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2-[3-(4-acetylpiperazinokarbonyl)-1-propyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-4a,9b-trans-1H-pyrido[4,3-b]indol-hydrochlorid

500 mg piperazinokarbonylderivátu z předcházejícího příkladu (1,14 mmol), 0,089 ml (1,25 mmol) acetylchloridu a 0,628 ml (4,5 milimolu) triethylaminu se v celkem 15 ml methylenchloridu nechá reagovat postupem popsaným v příkladu 5. Surový produkt izolovaný z methylenchloridové vrstvy po promíchání s vodou se chromatografuje na silikagelu za použití směsi stejných dílů methanolu a ethylacetátu jako elučního činidla, přičemž průběh sloupcové chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě [R_f rovná se 0,2 (methanol-ethylacetátu 1:1)]. Frakce obsahující čistý produkt se spojí a odpaří se k suchu. Pryskyřičnatý odparek se vyjme etherem a přidáním etherického chlorovodíku se převede na hydrochlorid. Směs se odpaří na pevný zbytek, který po tritraci s 10 ml acetonu a filtraci poskytne 50 miligramů sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 220 až 223 °C.

Analýza:

pro $C_{27}H_{32}N_4O_2F \cdot HCl \cdot 0,75 H_2O$

vypočteno:

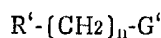
60,90 % C, 6,54 % H, 10,52 % N;

nalezeno:

60,96 % C, 6,44 % H, 10,32 % N.

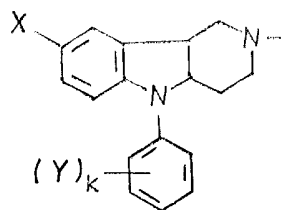
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby (+)-enantiomerních nebo ($\pm$)-racemických 4a,9b-trans-hexahydro-1H-pyridoindolových derivátů obecného vzorce



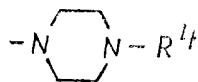
ve kterém

R' představuje zbytek vzorce



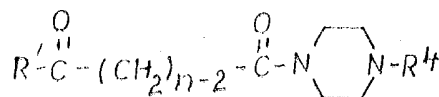
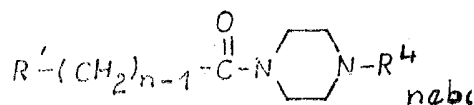
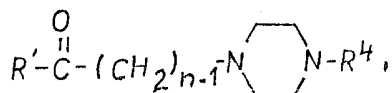
k je číslo o hodnotě 1 nebo 2,
 n je číslo o hodnotě 2 až 6,
 každý ze symbolů X a Y představuje atom vodíku, fluoru, chloru či bromu, methoxy-skupinu, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, a

G znamená zbytek vzorce



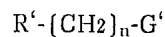
kde

R^4 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxykarbo-nylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části, benzoylovou skupinu, fenylacetylovou skupinu, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenylsulfo-nylovou skupinu nebo v kruhu mono- nebo disubstituovanou fenylovou, benzylovou ben-zoylovou, fenylacetylovou nebo fenylsulfo-nylovou skupinu, kde substituenty jsou ne-závisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnu-jící fluor, chlor, brom, methoxyskupinu, me-thylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina vzorce



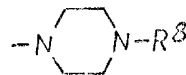
v nichž

R' , n a R^4 mají shora uvedený význam, redukuje hydridem za vzniku sloučeniny o-becného vzorce



ve kterém

R' a n mají shora uvedený význam a G' představuje zbytek vzorce



kde

R^8 znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, benzylo-vou skupinu, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenylsulfonylovou skupi-nu nebo v kruhu mono- či disubstituovanou fenylovou, benzylovou nebo fenylsulfonylo-vou skupinu, kde jednotlivé substituenty jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující atom fluoru, chloru či bromu, me-thoxyskupinu, methylovou skupinu nebo e-thylovou skupinu, vzniklá sloučenina, v níž R^8 znamená ben-zylovou skupinu, se popřípadě debenzyluje a výsledná sloučenina, ve které R^4 předsta-vuje atom vodíku, se popřípadě acyluje za vzniku odpovídajícího produktu, v němž R^4 znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 8 ato-my uhlíku, alkoxykarboonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části, ben-zoylovou skupinu nebo fenylacetylovou sku-pinu, a výsledná sloučenina se popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitel-nou adiční sůl s kyselinou.