

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 141 927

Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

| | | | | | |
|------|---------------------|------|----------|--------------------------------|--------------------------------|
| (11) | 141 927 | (44) | 28.05.80 | Int. Cl. ³ 3(51) | C 07 D 455/02 C 07 D 459/00 |
| (21) | AP C 07 D / 210 875 | (22) | 07.02.79 | | |
| (31) | RI-658 | (32) | 10.02.78 | (33) | HU |

(71) siehe (73)

(72) Szántay, Csaba, Dr. Dipl.-Ing.; Szabó, Lajos, Dr. Dipl.-Chem.;
Kalaus, György, Dr. Dipl.-Ing.; Kárpáti, Egon, Dr.; Szporny,
László, Dr., HU

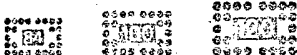
(73) Richter Gedeon Vegyészeti Gyár R.T., Budapest, HU

(74) Patentanwaltsbüro Berlin, 1130 Berlin, Frankfurter Allee 286

(54) Verfahren zur Herstellung von
1,1-disubstituierten Octahydroindolo[2,3-a]chinolizinen

(57) Verfahren zur Herstellung von 1,1-disubstituierten Octahydroindolo[2,3-a]chinolizinen der allgemeinen Formel I, worin R eine Alkylgruppe, A eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- oder Aralkylgruppe oder eine Acylgruppe und B Wasserstoff oder A und B zusammen eine gegebenenfalls substituierte Alkyliden- oder Aralkylidengruppe bedeuten, durch Umsetzung von 1-Alkyl-1-(3-aminopropyl)-octahydroindolo[2,3-a]chinolizinen mit Verbindungen der allgemeinen Formel R'-CO-X oder (R'-CO)₂, worin R' gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppen, X Wasserstoff, Halogen oder Hydroxyl darstellen und falls gewünscht die erhaltenen Acylamin- oder Aldiminoderivate zu den entsprechenden Alkyl- bzw. Aralkylaminoderivaten der Formel I reduziert. Die Verbindungen der Formel I besitzen eine gute blutgefäßerweiternde Wirkung. - Formel I -

20 Seiten



(688) Ag 141/78-79 3.

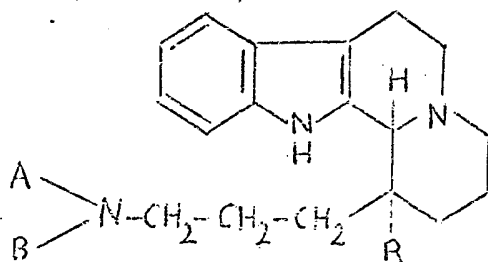
A/EP 2661

-1- 210875

Verfahren zur Herstellung von 1,1-disubstituierten Octahydroindolo[2,3-a]chinolizinen

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft die Herstellung von neuen 1,1-disubstituierten Octahydroindolo[2,3-a]chinolizinen der allgemeinen Formel I



(I)

worin R eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, A eine gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls substituierte Aralkylgruppe mit 7 bis 16 Kohlenstoffatomen, wobei der Alkylteil in 1-Stellung unverzweigt ist, oder die Acylgruppe einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure und B ein Wasserstoffatom oder A und B zusammen eine gegebenenfalls substituierte Alkylidengruppe mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls substituierte Aralkylidengruppe mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei der Alkylteil in 1-Stellung unverzweigt ist sowie von pharmazeutisch anwendbaren Säureadditionssalzen und von den optischen Antipoden dieser Verbindungen.

Die erfindungsgemäß herstellbaren neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen vorteilhafte blutgefäßerweiternde Wirkungen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Die der obigen Definition entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel I sind neu; in der Literatur bisher nicht beschriebene Produkte. Am nächsten verwandte Analoge, in der 1-Stellung eine Stickstoff enthaltende Seitenkette tragende Verbindungen, wurden in der US-Patentschrift Nr. 3 536 725 beschrieben, wobei aber diese in der zitierten Patentschrift beschriebenen 1-Desalkyl-1-cyanoäthyl-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizine sich chemisch in mehreren Hinsichten von den erfindungsgemäßen neuen Verbindungen unterscheiden. Erstens ist zu erwähnen, daß die erwähnten bekannten Verbindungen in der 1-Stellung eine Cyanoäthylgruppe, während die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen eine Alkylamino-, Aralkylamino-, Alkylidenamino-, Aralkylidenamino- oder Acylamino-propyl-Seitenkette in dieser Stellung enthalten. Ferner enthalten die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen in der 1-Stellung auch noch einen Alkyl-Substituenten, während in der zitierten US-Patentschrift

1-Desalkyl-Verbindungen beschrieben wurden; dazu kommt noch, daß die in der US-Patentschrift beschriebenen Verbindungen Hexahydroindolo-, während die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen octahydroindolo/2,3-a7chinolizinderivate sind. Der wesentlichste, offenbar aus den erwähnten chemischen Unterschieden erklärliche Unterschied ist aber, daß während die in der US-Patentschrift 3 536 725 beschriebenen Verbindungen überhaupt keine therapeutische Wirkungen haben, zeichnen sich die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen mit wertvollen vasodilatatorischen (gefäßerweiternden) Eigenschaften aus.

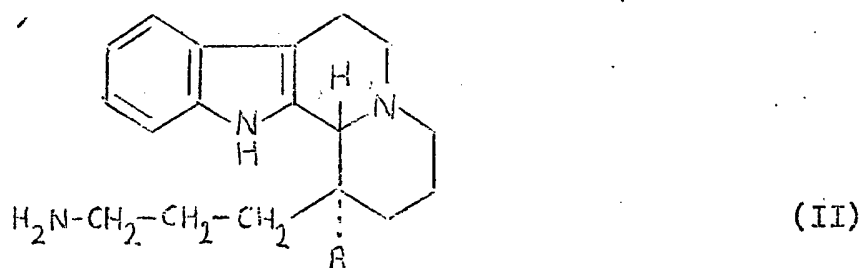
Die Ausgangsstoffe des erfindungsgemäßen Verfahrens, die 1-(3-Aminopropyl)-octahydroindolo/2,3-a7chinolizine der allgemeinen Formel II können auf die in der britischen Patentschrift 1 518 696 beschriebene Weise hergestellt werden.

Ziel der Erfindung:

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung der neuen 1,1-disubstituierten Octahydroindolo/2,3-a7chinolizinen der allgemeinen Formel (I).

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Die oben definierten neuen Verbindungen werden erfindungsgemäß derart hergestellt, daß man 1-(3-Aminopropyl)-octahydroindolo/2,3-a7chinolizine der allgemeinen Formel II



worin R die oben angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III oder IV



worin R' eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe mit einer dem gewünschten Endprodukt mit Hinzunahme der CO-Gruppe entstehenden Kohlenstoffatomzahl und X Wasserstoff, Halogen oder eine Hydroxylgruppe bedeuten, umgesetzt und gewünschtenfalls das erhaltene Acylamino- oder Aldiminoderivat zum entsprechenden Alkyl- bzw. Aralkylaminoderivat der allgemeinen Formel I reduziert, und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ein pharmazeutisch anwendbares Säureadditionssalz überführt und/oder das in racemischer Form erhaltene Produkt in die optischen Antipoden zerlegt.

In der allgemeinen Formel I kann R eine gerade - oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6, besonders mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. eine Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sek.-Butyl-, tert.-Butyl-, Amyl-, Isoamyl-, n-Hexyl- usw. Gruppen bedeuten.

Das Symbol A kann als Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ebenfalls die als mögliche Bedeutungen von R erwähnten Gruppen vertreten. Als Aralkylgruppe kann A 7 bis 16 Kohlenstoffatome und 1 bis 3 aromatische Ringe, besonders aber einen aromatischen Ring enthalten, wobei der Alkyl-Teil dieser Gruppe eine 1 bis 6, besonders 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthaltende gerade oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette sein kann. Als Beispiele solcher Aralkylgruppen können die Benzyl-, Phenyläthyl-, Phenylpropyl-, Phenylbutylgruppen, ferner auch die Phenylamyl-, Phenylhexyl-, Naphthylmethyl-, Naphthyläthyl-, Naphthylpropyl-, Naphthylbutyl- usw. Gruppen erwähnt werden.

Als aliphatische Acylgruppe kann A den Acylrest von gesättigten einbasischen aliphatischen Carbonsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäuren, Valeriansäuren usw. vertreten. Diese Acylgruppen können im vorteilhaft 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthaltenden Alkyl- bzw. 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthaltenden Alkenyl-Teil eine oder mehrere Substituenten tragen; als solche Substituenten kommen z.B. Halogenatome, wie Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, welche im Fall von mehreren solchen Substituenten zu dem selben oder zu verschiedenen Kohlenstoffatomen gebunden sein können (wie z.B. in den Acylresten der Monochloressigsäure, α , β -Dibrompropionsäure, Trifluoressigsäure, γ -Chlorbuttersäure usw.), ferner Oxogruppen, Aminogruppen, Aryl-, wie Phenyl-, Diphenyl-, Naphthyl- usw. Gruppen erwähnt werden.

Als aromatische Acylgruppe kann A Acylreste von im Kohlenwasserstoff-Teil 6 bis 14 Kohlenstoffatome enthaltenden aromatischen Carbonsäuren, z.B. von Benzoesäure, Diphenylcarbonsäuren, oder Naphthoesäuren bedeuten. Diese aromatischen Acylreste können im aromatischen Kern einen oder mehrere Substituenten, z.B. Alkyl-, Alkenyl- oder Alkoxygruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Amino-, Hydroxyl-, Trifluormethyl-, Cyano-, Sulfo-, Thio- oder Oxogruppen, Halogenatome usw. tragen.

Die gegebenenfalls von A und B zusammen vertretene Alkyli-
den-Gruppe kann eine 2 bis 8, vorteilhaft 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthaltende, gerade oder verzweigte Alkyli-
den-, z.B. Äthyliden-, Propyliden-, Butyliden-, Pentyliden-, Hexyliden-, Heptyliden- oder Octyliden-Gruppe sein.

Als Substituenten enthalten die Alkyli-
den-Gruppen Halogenatome wie Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, sowie Oxo-, Amino- und Arylgruppen wie Phenyl-, Diphenyl-, Naphthyl-
gruppen usw.

Als Aralkylidengruppe können A und B zusammen eine 7 bis 18, vorteilhaft 7 bis 1 Kohlenstoffatome enthaltende Aralkylden-, z.B. Benzyliden-, Phenyläthyliden-, Phenylpropyliden-, Phenylbutyliden-, Phenylpentyliden-, Phenylhexyliden- usw. Gruppe vertreten.

Die Aralkylidene können vorteilhaft als Substituenten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkoxygruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Amino-, Hydroxyl-, Trifluormethyl-, Cyano-, Sulfo-, Thio- oder Oxogruppen, Halogenatome usw. tragen.

Die in den Verbindungen der allgemeinen Formeln III und IV durch R' vertretenen Alkyl-, Aralkyl-, bzw. Arylgruppen können solche gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffgruppen sein, welche zusammen mit der Carbonylgruppe dieser Verbindungen unmittelbar bzw. nach der Reduktion die in dem Endprodukt der allgemeinen Formel I gewünschten Acyl- bzw. Alkyl-, Aralkyl-, Alkyliden- oder Aralkylidengruppen A bzw. B bilden können. X kann in diesen Verbindungen als Halogen ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome sein.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III, welche an der Stelle von X ein Wasserstoffatom enthalten, werden in etwa äquimolekularen Mengen oder in geringem Überschuß (etwa 1,1 bis 1,8 Mol) zur Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel II eingesetzt. Diese Reaktion kann in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt werden. Als solche Lösungsmittel kommen z.B. protische Lösungsmittel, wie Alkohole, z.B. Methanol, Äthanol, usw., aber auch aprotische Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol usw. in betracht. Wenn man in aprotischen Lösungsmitteln arbeitet, dann kann man das in der Reaktion entstehende Wasser durch azeotrope Destillation laufend aus dem Reaktionsgemisch entfernen; es ist aber auch bei der Anwendung von aprotischen Lösungsmitteln zweckmäßig, die Reaktion bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchzuführen.

Mit an der Stelle von X Halogen enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel III, sowie mit Verbindungen der allgemeinen Formel IV ^{ist} wird die Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel II in Gegenwart eines Säurebindemittels auszuführen, um den Ablauf der Reaktion zu beschleunigen bzw. zu vervollständigen. Als Säurebindemittel können organische Basen, z.B. tertiäre Amine, wie Triäthylamin, Pyridin usw., oder anorganische Basen, z.B. Alkalicarbonate, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder auch Erdalkalioxyde, wie Magnesiumoxyd eingesetzt werden. Die Reaktion kann in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel oder auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden, wobei in letzteren Fall ein Überschuß der Verbindungen der allgemeinen Formel IV oder des Säurebindemittels (z.B. bei der Anwendung von Pyridin) als Reaktionsmedium dienen kann.

Im Fall von an der Stelle von X eine Hydroxylgruppe enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel III ist es im Interesse der Beschleunigung bzw. Vervollständigung der Reaktion vorteilhaft, die Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel II in Gegenwart von Kondensationsmitteln, z. B. von Dicyclohexyl-carbodiimid auszuführen.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Acylaminoderivate der allgemeinen Formel I können durch Reduktion in die entsprechenden Alkylamino- bzw. Aralkylaminoderivate übergeführt werden. Man kann diese Reduktion zweckmäßig mit geeigneten chemischen Reduktionsmitteln, vorteilhaft mit komplexen Metallhydriden durchführen. Als komplexe Metallhydride können z.B. Lithiumaluminiumhydrid oder komplexe Borhydride, vorteilhaft Natriumborhydrid in Gegenwart von einem Metallsalz, z.B. von Kobaltchlorid verwendet³ werden. Die Reduktion wird in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt. Als Lösungsmittel

kommen z.B. Äther, wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, oder Alkohole, wie Methanol, Äthanol usw. in Betracht.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Aldiminoderivate der allgemeinen Formel I ($A+B =$ Alkyliden- oder Aralkylidengruppe) können durch Reduktion ebenfalls in die entsprechenden Alkyl- bzw. Aralkylaminoderivate der allgemeinen Formel I übergeführt werden. Diese Reduktion kann entweder ebenfalls auf die oben beschriebene Weise, mit chemischen Reduktionsmitteln, z.B. mit komplexen Metallhydriden, oder auch mit katalytisch aktiviertem Wasserstoff durchgeführt werden. Im letzteren Fall können die bei den katalytischen Hydrierungen üblichen Metalle, wie Palladium, Platin, Nickel, Eisen, Kupfer, Cobalt, Chrom, Zink, Molybden, Wolfram usw., sowie Oxyde oder Sulfide davon als Katalysatoren verwendet werden. Man kann auch auf die Oberfläche von Trägern aufgebrauchte Katalysatoren verwenden; als solche Träger kommen z.B. Kohle, besonders Aktivkohle, ferner Siliciumdioxid, Aluminiumoxyd, Erdalkalisulfate oder Erdalkalicarbonate in Betracht.

Besonders vorteilhaft können zu dieser katalytischen Hydrierung Palladium, zweckmäßig Palladium-Aktivkohle oder auch Raney-Nickel als Katalysatoren eingesetzt werden; im allgemeinen kann aber der in gegebenen Fällen anzuwendende Katalysator unter Berücksichtigung der Eigenschaften der zu reduzierenden Verbindung und der Reaktionsbedingungen gewählt werden.

Die katalytische Hydrierung kann in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel durchgeführt werden; als Lösungsmittel kommen z.B. Alkohole, Äthylacetat, Eisessig oder Gemische davon in Betracht. Am besten haben sich für diesen Zweck aliphatische Alkohole, wie Methanol und Äthanol^{bewährt}. Wird Platinoxid als Katalysator verwendet, so arbeitet man

in neutralem oder noch besser in saurem Medium, während bei der Anwendung von Raney-Nickel als Katalysator zweckmäßig in neutralem oder alkalischem Medium gearbeitet wird. Die Temperatur, der Druck und die Reaktionszeit der katalytischen Hydrierung kann in Abhängigkeit von den zu reduzierenden Verbindungen zwischen weiten Grenzen variiert werden, in den meisten Fällen kann man aber die Hydrierung mit gutem Erfolg bei Raumtemperatur und atmosphärischem Druck durchführen.

Die erfindungsgemäß hergestellten neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I können gewünschtenfalls durch Behandlung mit geeigneten Säuren in pharmazeutisch anwendbare Säureadditionssalze übergeführt werden. Als Säuren kommen für diesen Zweck anorganische Säuren, wie Wasserstoffhalogenide, z.B. Salzsäure oder Bromwasserstoff, Phosphorsäure, ferner organische Säuren, wie Essigsäure, Glykolsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Citronensäure, Salicylsäure, Benzoesäure, oder auch Sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure in Betracht.

Die Salzbildung kann zweckmäßig in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, besonders in einem aliphatischen Alkohol, z.B. in Methanol erfolgen; die Base der allgemeinen Formel I wird in diesem Lösungsmittel gelöst und dann so lange mit der wäßrigen oder alkoholischen Lösung der entsprechenden Säure versetzt, bis der pH-Wert der Mischung etwa 6 erreicht. Das auf diese Weise gebildete Salz kann dann durch die Zugabe von einem geeigneten organischen Lösungsmittel, z.B. von Äther aus dem Reaktionsgemisch gefällt werden.

Die hergestellten Produkte können gewünschtenfalls z.B. durch Umkristallisieren weiter gereinigt werden.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach dem erfindungsgemäßen Verfahren in hoher Ausbeute und in gut identifizierbarer Form erhalten. Die Ergebnisse der Elementaranalyse zeigen eine gute Übereinstimmung mit den berechneten Werten. Die Banden der Charakteristischen Gruppen in den IR-Spektren, die Werte der Signale der magnetischen Kernresonanz und die Daten der Massenspektren beweisen eindeutig das Vorliegen der der allgemeinen Formel I entsprechenden chemischen Zusammensetzungen und Strukturen.

Unter den erfindungsgemäß herstellbaren neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind vor allen die nachstehenden Octahydroindolochinolizine von besonderem Interesse:

1 α -Äthyl-1-(3-acetylamino-propyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydroindolo[2,3-a]chinolizin,

1 α -Äthyl-1-(3-äthylamino-propyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydroindolo[2,3-a]chinolizin,

1 α -Äthyl-1-(3-butylidenamino-propyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydroindolo[2,3-a]chinolizin,

1 α -Äthyl-1-(3-butyroylamino-propyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydroindolo[2,3-a]chinolizin,

1 α -Äthyl-1-(3-butylamino-propyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydroindolo[2,3-a]chinolizin,

1 α -Äthyl-1-(3-benzoylamino-propyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydroindolo[2,3-a]chinolizin,

1 α -Äthyl-1-(3-benzylamino-propyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydroindolo[2,3-a]chinolizin,

1 α -Äthyl-1-[3-(3',4',5'-trimethoxy-benzoylamino)-propyl]-1,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydroindolo[2,3-a]chinolizin,

1 α -Äthyl-1-[3-(3',4',5'-trimethoxy-benzylamino)-propyl]-1,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydroindolo[2,3-a]chinolizin.

Die pharmakologischen Untersuchungen ergaben, daß die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I über eine bedeutsame

blutgefäßerweiternde Wirkung verfügen. Diese Wirkung zeigt sich vor allem in einer starken Steigerung der Durchblutung von Gehirn und Gliedmaßen.

Die Untersuchungen wurden an mit Chloraloseurethan narkotisierten Hunden vorgenommen. Die Durchblutung der Gliedmaßen wurde an der Arteria femoralis gemessen, für die Durchblutung des Gehirns wurden Daten durch Messung der Blutströmung in der Arterie carotis interna und der Arteria vertebralis erhalten. Der Aderwiderstand im Kreislauf wurde aus den entsprechenden Werten von Blutdruck und Blutströmung berechnet.

Die zu untersuchenden Substanzen wurden in Dosen von 1 mg/kg intravenös verabreicht. Die Veränderungen wurden prozentual ausgewertet. Die als Durchschnitt an sechs Tieren erhaltenen Werte sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt; zum Vergleich sind auch die mit dem in der Therapie sich sehr gut bewährten Apovincaminsäureäthylester in gleicher Weise erhaltenen Daten angegeben. Die in den einzelnen Spalten der Tabelle angegebenen Werte entsprechen den folgenden Daten:

1. Durchblutung der Gliedmaßen
2. Kreislaufwiderstand in den Gliedmaßen
3. Durchblutung des Gehirns
4. Kreislaufwiderstand im Gehirn
5. Blutdruck
6. Herzfrequenz.

Die untersuchten Substanzen waren die folgenden:

- (A): Apovincaminsäureäthylester (bekannt)
(B): 1α -Äthyl-1-(3-acetylamino-propyl)-1,2,3,4,6,7,12,12bB-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin (Beispiel 1)
(C): 1α -Äthyl-1-(3-äthylamino-propyl)-1,2,3,4,6,7,12,12bB-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin (Beispiel 2)

| Substanz | 1. | 2. | 3. | 4. | 5. | 6. |
|----------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
| (A) | +58 | -35 | +16 | -20 | -28 | +14 |
| (B) | +101,6 | -70,8 | +47,3 | -57,1 | -12,9 | +34 |
| (C) | +148 | -72,4 | + 5,6 | -22,2 | -19,4 | - 8,4 |

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I die Durchblutung der Gliedmaßen erheblich steigern und in dieser Hinsicht eine zwei- bis zweieinhalbmal so große Wirkung ausüben, wie der als Referenzsubstanz genommene Apovincaminsäureäthylester. Auch die die Durchblutung des Gehirns steigernde Wirkung der neuen Verbindungen ist sehr erheblich; sie ist bei der Verbindung (B) etwa dreimal so hoch, wie die der Referenzsubstanz.

Die bei Anwendung in der Humanmedizin anzuwendenden Dosen der neuen Verbindungen können bei intravenöser oder oraler Verabreichung von einigen Zehntel mg bis zu 1-2 mg pro kg Körpergewicht betragen. Die Dosierung hängt jedoch immer vom Zustand des Kranken ab und wird vom Arzt auf Grund seiner fachlichen Erfahrung festgelegt. Daher bedeuten die eben angegebenen Richtwerte für die Dosierung keineswegs eine Beschränkung der Erfindung.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze können als Wirkstoffe mit in der Pharmazie üblichen, zur parenteralen oder enteralen Verabreichung geeigneten nichttoxischen, inerten flüssigen oder festen Träger- und/oder Hilfsstoffen zu Arzneimittelpräparaten formuliert werden. Als Trägerstoffe kommen z.B. Wasser, Gelatine, Milchzucker, Stärke, Pektin, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talk, pflanzliche Öle, wie Erdnußöl, Olivenöl, usw. ferner Gummi arabicum, Polyalkylen-glykole, Vaseline usw. in Frage. Die Wirkstoffe werden zu den üblichen Formulierungen, z.B. zu festen (runde oder eckige

Tabletten, Dragees, harte oder weiche Gelatinkapseln, Pillen, Suppositorien usw.) oder flüssigen (Lösungen in Wasser oder Öl, Suspensionen, Emulsionen, Sirups, Injektionslösungen in Wasser oder Öl usw.) Präparaten formuliert. In den festen Formulierungseinheiten kann die Menge des festen Trägerstoffes innerhalb weiter Bereiche variiert werden, so z.B. zwischen etwa 25 mg und 1 g liegen. Die Arzneimittelpräparate können ferner gegebenenfalls die üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe, z.B. Konservierungs- und Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgatoren, Salze zum Einstellen des osmotischen Druckes, Puffer, Geschmacks- und Duftstoffe usw. enthalten. In den Arzneimittelpräparaten können ferner gewünschtenfalls noch andere, bekannte Wirkstoffe enthalten sein. Die Präparate werden zweckmäßig in Dosierungseinheiten formuliert, die der jeweiligen Verabreichungsart entsprechen.

Die oben beschriebenen Arzneimittelpräparate werden in an sich bekannter Weise bereitet, unter Anwendung von üblichen Methoden, wie Sieben, Mischen, Granulieren, Tablettieren, Auflösen usw. Die Präparate können gewünschtenfalls den in der Arzneimittelindustrie üblichen Behandlungen (z.B. Sterilisieren unterzogen werden).

Ausführungsbeispiele:

Die Erfindung wird im folgenden an Hand von Beispielen näher erläutert, sie ist aber in keiner Weise auf den Inhalt dieser Beispiele beschränkt.

Beispiel 1

1 α -Äthyl-1-(3-acetylamino-propyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydroindolo[2,3-a]chinolizin

4,2 g (13,5 mMol) 1 α -Äthyl-1-(3-amino-propyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydroindolo[2,3-a]chinolizin werden in 70 ml abs.

Pyridin gelöst, der Lösung werden 15 ml Essigsäureanhydrid zugegeben und das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann werden das Lösungsmittel und der Überschuß von Essigsäureanhydrid im Vakuum abdestilliert, das als Rückstand erhaltene Öl mit 5 %iger wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung verrieben und einige Stunden lang stehen gelassen. Während dieses Stehens verfestigt sich das Produkt; es wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Es werden auf diese Weise 2,5 g 1 α -Äthyl-1-(3-acetylamino-propyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydroindolo[2,3-a]chinolizin erhalten; F. 126-128°C.

Analyse für C₂₂H₃₁N₃O (Mol.Gew.: 353,48):

berechnet: C 74,74 %, H 8,85 %, N 11,88 %;

gefunden: C 74,59 %, H 8,63 %, N 11,52 %.

IR (in KBr): ν_{\max} = 3230 cm⁻¹ (Indol-NH)
2870-2730 cm⁻¹ (Bohlman-Banden)
1660-1620 cm⁻¹ (=C=O)

Beispiel 2

1 α -Äthyl-1-(3-äthylamino-propyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydroindolo[2,3-a]chinoliziniumhydrochlorid

1,8 g (5,1 mMol) 1 α -Äthyl-1-(3-acetylamino-propyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydroindolo[2,3-a]chinolizin werden in 200 ml abs. Äther suspendiert und die Suspension mit 1,5 g (39,6 mMol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Das Gemisch wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird die erhaltene Lösung mit 100 ml gesättigter Lösung von Seignette-Salz (Kaliumnatriumtartrat) versetzt und einige Minuten gerührt. Die wäßrige Phase wird dann abgetrennt, mit 50 ml Äther ausgeschüttelt, die Ätherphasen werden vereinigt, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und aus dem Filtrat wird das Lösungsmittel verdampft. Das als Rückstand erhaltene, während des Stehens sich verfestigende Öl wird in wenig

Methanol gelöst, die Lösung durch die Zugabe von mit Salzsäuregas gesättigtem Methanol schwach angesäuert und mit Äther verdünnt. Das dadurch gefällte Produkt wird abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Es werden auf diese Weise 1,65 g 1 α -Äthanol-1-(3-äthylaminopropyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydroindolo[2,3-a]chinolizinium-dihydrochlorid (78,9 % d. Th.) erhalten; F. 227-229°C (unter Aufschäumen).

Analyse für C₂₂H₃₃N₃·2HCl (Mol.Gew.: 412,43):

berechnet: C 64,06 %, H 8,55 %, N 10,18 %;

gefunden: C 63,87 %, H, 8,39 %, N 9,91 %.

IR (in KBr): ν_{\max} 3300 cm⁻¹ (Indol-NH)
2900-2700 cm⁻¹ (Bohlmann-Banden)

Beispiel 3

Herstellung von Tabletten

Zur Herstellung von 1000 Tabletten werden die folgenden Bestandteile eingesetzt:

| | |
|---|------|
| 1 α -Äthyl-1-(3-acetylamino-propyl)- -1,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydro- indolo[2,3-a]chinolizin (Wirkstoff) | 5 g |
| Gelatine | 3 g |
| Magnesiumstearat | 2 g |
| Talk | 5 g |
| Kartoffelstärke | 40 g |
| Milchzucker | 95 g |

Der Wirkstoff wird mit 3/4 Teil der Kartoffelstärke und mit dem Milchzucker vermischt und die Mischung mit der wäßrigen Lösung der Gelatine zu einer Masse zusammengeknetet. Die Masse wird granuliert und getrocknet. Das erhaltene trockene Granulat wird mit dem Talk, mit dem Rest der Kartoffelstärke und mit dem Magnesiumstearat vermischt und zu 1000 Tabletten von je 150 mg Einzelgewicht und 5 mg Wirkstoffgehalt verpresst.

Gewünschtenfalls kann man die Tabletten zur Erleichterung der Dosierung mit Teilerkerben versehen.

Beispiel 4

1 α -Äthyl-1-(3-benzylamino-propyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydro-indolo[2,3-a]chinolizin

1,00 g (3,21 mMol) 1 α -Äthyl-1-(3-aminopropyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b β -octahydroindolo[2,3-a]chinolizin werden in 20 ml absolutem Methanol gelöst. 0,50 g (0,48 ml, 4,71 mMol) Benzaldehyd werden zur Lösung gegeben und das Reaktionsgemisch wird 48 Stunden am Rückfluß gehalten. Danach werden noch 30 ml Methanol zur Lösung gegeben und das Reaktionsgemisch auf 0°C abgekühlt. Bei der gleichen Temperatur werden 1,50 g (3,96 mMol) Natriumborhydrid in kleinen Portionen unter ständigem Rühren zur Mischung gegeben. Danach wird bei 0°C eine Stunde gerührt. Nach dem Rühren wird die Lösung mit 5 n wäßriger Salzsäure auf den pH 2 angesäuert und die Mischung im Vakuum auf ein Volumen von 10 ml eingeengt. Der Rest wird in 100 ml Wasser gelöst und die Lösung durch Zufügung von 40 %iger wäßriger Natriumhydroxidlösung auf den pH 10 gebracht. Die alkalische Lösung wird mit 50, 30 und 20 ml Dichlormethan geschüttelt. Die vereinigte organische Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Das übriggebliebene Öl wird aus Methanol kristallisiert.

0,80 g der o.g. Verbindung wurden in Form weißer Kristalle erhalten.

Ausbeute: 62,0 %.

Schmelzpunkt: 109-110 °C.

Analyse: C₂₇H₃₅N₃. Molekulargewicht: 401,57

berechnet: C 80,75, H 8,78, N 10,18;

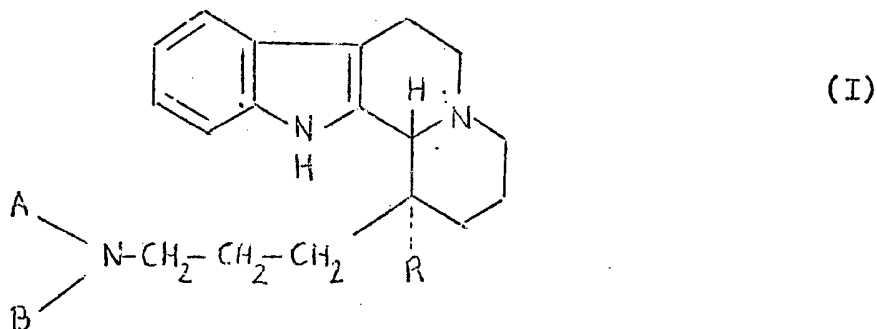
gefunden: C 80,65, H 8,74, N 10,64.

NMR-Spektrum(CDCl₃):

- = 0,63 (t, 3H, CH₃-);
- = 3,42 (s, 1H, annellierter H);
- = 3,92 (s, 2H, Benzyl-CH₂-);
- = 6,83 - 7,62 (m, 9H, aromatischer H);
- = 10,60 (s, 1H, Indol-NH)

Erfindungsanspruch:

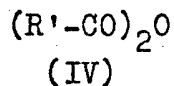
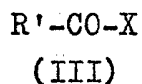
1. Verfahren zur Herstellung von Octahydroindolo[2,3-a]chinolizinderivaten der allgemeinen Formel I



worin R eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, A eine gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls substituierte Aralkylgruppe mit 7 bis 16 Kohlenstoffatomen, wobei der Alkylteil in 1-Stellung unverzweigt ist oder die Acylgruppe einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure und B ein Wasserstoffatom, oder A und B zusammen eine gegebenenfalls substituierte Alkylidengruppe mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls substituierte Aralkylidengruppe mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei der Alkylteil in 1-Stellung unverzweigt ist sowie von optischen Antipoden davon und von pharmazeutisch anwendbaren Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, gekennzeichnet dadurch, daß man 1-(3-Aminopropyl)-octahydroindolo[2,3-a]chinolizine der allgemeinen Formel II

(II)

worin R die obige Bedeutung hat, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III oder IV



worin R' eine gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe, Aryl- oder Aralkylgruppe mit einer dem gewünschten Endprodukt mit Hinzunahme der CO-Gruppe entsprechenden Kohlenstoffatomzahl und X Wasserstoff, Halogen oder eine Hydroxylgruppe bedeuten, umgesetzt und gewünschtenfalls das erhaltene Acylamino- oder Aldiminoderivat zum entsprechenden Alkyl- bzw. Aralkylaminoderivat der allgemeinen Formel I reduziert, und gewünschtenfalls das in racemischer Form erhaltene Produkt in die optischen Antipoden zerlegt und/oder die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ein pharmazeutisch anwendbares Säureadditionssalz überführt.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II mit an der Stelle von X ein Halogenatom enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel III oder mit Verbindungen der allgemeinen Formel IV in Gegenwart von einem Säurebindemittel durchführt.
3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II mit an der Stelle von X eine Hydroxylgruppe enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel III in Gegenwart von einem Kondensationsmittel durchführt.
4. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man zur Reduktion der an der Stelle von A eine Acylgruppe enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I chemische Reduktionsmittel verwendet.

5. Verfahren nach Punkt 4, gekennzeichnet dadurch, daß man komplexe Metallhydride als chemische Reduktionsmittel einsetzt.
6. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man zur Reduktion von an der Stelle von A und B zusammen eine Alkylden- oder Aralkylidengruppe enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I ein chemisches Reduktionsmittel oder katalytisch aktivierten Wasserstoff verwendet.
7. Verfahren nach Punkt 6, gekennzeichnet dadurch, daß man die Reduktion mit katalytisch aktiviertem Wasserstoff in Gegenwart von einem Palladium-Katalysator oder von Raney-Nickel durchführt.