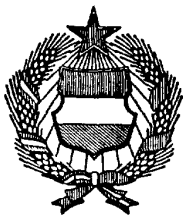


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11) 189 102

A bejelentés napja: (22) 84. 03. 29.

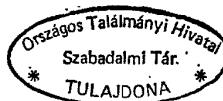
(21) 1260/84

A bejelentés elsőbbsége: (33) DE: 83. 03. 29. (32) (31) (P 33 11 342.4)

A közzététel napja: (41) (42) 1985. 02. 28.

Megjelent: (45) 1988. 04. 29.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,
C 07 D 495/14



Feltaláló(k): (72)

dr. SEIDEL Peter-Rudolf, vegyész, Köln, dr. SCHÖLLNHAMMER
Günter, vegyész, Bergisch-Gladbach, DE

Szabadalmaz: (73)

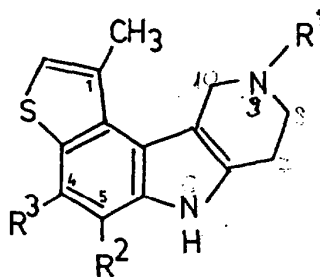
Troponwerke GmbH und Co., KG., Köln, DE

(54) ELJÁRÁS 7,8,9,10-TETRAHIDRO-TIENO[3,2-E]PIRIDO[4,3-B]INDOLOK ÉS A VEGYÜLETEKET
TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

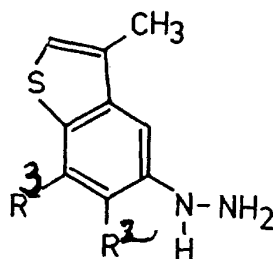
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű 7,8,9,10-tetrahidro-tieno[3,2-e]pirido[4,3-b]indolok – ahol R^1 jelentése rövidszénláncú alkil-csoport, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése halogénatom – és savaddíciós sóik előállítására, amelyre jellemző, hogy egy (II) általános képletű hidrazinvegyületet – ahol R^2 és R^3 jelentése a fenti – és egy (III) általános képletű piperidont – ahol R^1 jelentése alkilcsoport –, illetve ezek savakkal készített sóival reagáltatják, inert szerves oldószerek jelenlétében, 20–250 °C-on.

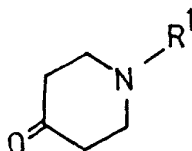
Az (I) általános képletű vegyületek központi idegrendszerre ható gyógyászati készítmények hatóanyagai.



(I)



(II)



(III)

A találmány tárgya eljárás új halogénezett 7,8,9,10-tetrahidro-tieno[3,2-e]pirido[4,3-b]indolok és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, különösen a központi idegrendszert befolyásoló készítmények előállítására.

Néhány 7,8,9,10-tetrahidro-tieno[3,2-e]pirido[4,3-b]indol és központi idegrendszerre gyakorolt hatásuk, különösen antidepresszáns hatásuk szerepel a 12 347 számú európai szabadalmi leírásban. A vegyületek hatása azonban nem mindig kielégítő.

Azt találtuk, hogy az új, (I) általános képletű halogénezett 7,8,9,10-tetrahidro-tieno[3,2-e]pirido[4,3-b]indolok, ahol R^1 jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése halogénatom – valamint savaddíciós sóik igen jó központi idegrendszerre gyakorolt, különösen antidepresszáns hatással rendelkeznek.

Meglepő módon az új (I) általános képletű szubsztituált 7,8,9,10-tetrahidro-tieno[3,2-e]pirido[4,3-b]indol-származékok szélesebb spektrumban hatnak a központi idegrendszerre, különösen gyógyászatiilag jobban használható in vivo hatást mutatnak, mint a technika állásából ismert és a 12 347 számú európai szabadalmi leírásban leírt vegyületek. A találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületek tehát a gyógyszerállományt gazdagítják.

Az (I) általános képletű 7,8,9,10-tetrahidro-tieno[3,2-e]pirido[4,3-b]indol-származékok közül előnyösek azok, amelyeknél R^1 jelentése egyenes vagy elágazó láncú R^2 1–4 szénatomos alkilcsoport, jelentése hidrogénatom és fluor- vagy klóratom.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű hidrazin-származékot – ahol R^2 és R^3 jelentése a fenti –, és egy (III) általános képletű piperidont – ahol R^1 jelentése a fenti – adott esetben sóik formájában reagáltatunk, szerves vagy szerves oldószerben, 20–250 °C közötti hőmérsékleten, kondenzálószer jelenlétében és egy így kapott (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben savaddíciós sóvá alakítunk.

Az új (I) általános képletű vegyületek meglepő módon előnyösebben hatnak és jobban hatnak a központi idegrendszerre. Megemlíthető antidepresszánsként történő alkalmazásuk.

Az új vegyületek előnye, hogy az R^2 és R^3 -mal jelzett szubsztitúciós helyeken hidroxilezéssel nem metabolizálhatók.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol R^1 jelentése metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-butil-, izo-butil-, vagy terc-butil csoport és R^3 halogénként fluoratomot jelent. Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol R^1 jelentése metil- vagy etil-csoport, R^3 jelentése fluoratom és R^2 jelentése hidrogénatom.

(I) általános képletű vegyületek előállításához szükséges (II) általános képletű kiindulási anyagok is újak.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítása a (II) általános képletű hidrazin-vegyületekből és a (III) általános képletű piperidonokból az 1. reakcióvázlat szerint történik. A komponensek aktivitá-

sa szerint az eljárást két különböző változat szerint állíthatjuk elő:

A. változat

Ha a (II) és (III) általános képletű reagensek savra nem érzékenyek, akkor ezek sóit, előnyösen hidrokloridjait reagáltatjuk megfelelő hígítószerben.

B. változat

Ha a (II) és (III) általános képletű reagenseket bázis formájában reagáltatjuk, vagy a vegyületek savérzékenyek, akkor előnyösen magasabb hőmérsékleten dolgozunk, magas forrású oldószer jelenlétében vagy oldószer nélkül.

Mindkét változatnál előnyös, hogyha a reakciót inert gáz atmoszférában, nitrogén- vagy argon-áramban hajtjuk végre.

Az A. változatnál oldószerként valamennyi oldószer megfelelő, amelyek a Fischer-Indol-féle szintézisnél szokásosak (lásd E. Enders, Houben-Weyl, Band 10/2, 546–586. oldal, 1967; A. Weissberger, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Indole, I. rész, 232–370. oldal, 1972.)

Példaképpen megemlíthetők a víz, metanol, etanol, propil-, izopropil-alkohol, benzol, toluol, xilol, dioxán, ecetsav, propionsav, polifoszorsav-etilészter vagy a magas forráspont szénhidrogének.

Kondenzálószerként az indolgyűrűzárásnál szokásos katalizátorok használatosak. Példaképpen megemlíthető a cinkklorid, bórt trifluorid, bórt trifluoridéterát, sósavgáz, sósav, kénsav, foszforsav, polifoszorsav, polifoszorsavetilészter, hangyasav, trifluorecetsav, savanyú ioncserélők, például Amberlit, vagy a jégecet és sósav elegye.

A reakció hőmérséklete tág határokon belül változhat, 40–150, előnyösen 60–120 °C között dolgozunk. A reakció időtartama fél órától 20 óráig terjed a reakció hőmérsékletétől függően.

A reakciót rendszerint atmoszferikus nyomáson végezzük.

Az A. eljárásnál előnyösen 1 mól (II) általános képletű hidrazinvegyületre a (III) általános képletű piperidont 0,1–0,5 mól feleslegben használjuk.

Célszerű módon a reakciót inert gázban is végezhjük például nitrogénben vagy argonban. A (III) általános képletű ketont bizonyos esetekben a megfelelő ketál, például etilénketál vagy propilénketál formájában reagáltathatjuk.

A feldolgozás célszerűen a reakcióelegy bepárlásával a koncentrátum megfelelő inert szerves oldószerben történő felvételével és például meglúgosítással, például nátriumhidroxiddal vagy ammóniával, és tisztítással, adott esetben kovasavgélén vagy alumíniumoxidon, vagy más megfelelő adszorbenzen történő kromatográfiával történik.

A B. eljárást előnyösen 150–220 °C közötti hőmérsékleten végezzük. Előnyös lehet inert gázatmoszféra alkalmazása. Oldószerként ennél a változatnál példaképpen a következőket nevezzük meg: tetralin, diklórbenzol, acetamid, etilén-glikol, dietilén-glikol, glicerin, N-metil-pirrolidon, etilén-glikol-

di-metil-éter, dietilén-glikol-dibutiléter, és különösen előnyös az etilenglikol.

Az I általános képletű vegyületek R^1 helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületekből is előállítható. Az ilyen utólagos helyettesítési reakció előnyösen ismert módon a megfelelő szubsztituált halogéniddal, például alkilhalogéniddal, előnyösen metiljodiddal, etilbromiddal, etiljodiddal, propilbromiddal, izopropilkloriddal, n-butilbromiddal, különösen metiljodiddal, etilbromiddal vagy etiljodiddal végezhető, vagy a megfelelő savhalogéniddekkkel, például acetilbromiddal vagy acetilkloriddal történő reagáltatással és ezt követő – ismert módon komplex fémhidrogénnel, előnyösen litiumaluminiumhidriddel történő – redukálással.

Az R^1 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyület tetrahidropiridin-részében az NH -csoport acilezése és alkilezése megfelelő bazicitás esetén közvetlenül is elvégezhető megfelelő protonakceptor jelenlétében. Ilyenek például a trimetilamin, trietilamin, N-metil-morfolin, N-metil-piperidin, N,N-dimetil-anilin, N,N-dietil-anilin, heterociklusos bázisok, például piridin, pikolin, kollidin, kinolin vagy izokinolin.

A reakció oldószer nélkül, de megfelelő oldószerrel jelenlétében is elvégezhető. Ilyen oldószerként valamennyi szerves oldószer használható, melyek inerte a reagensekkel szemben. Idetartoznak az aromás szénhidrogének, például benzol, toluol, xilol vagy tetralin, éterek például dietiléter, diizopropiléter, tetrahydrofuran, dioxán, etilenglikol-dietiléter, nitrilek, például acetonitril, propionitril, karbonsavamidok, például dimetilformamid, dimetilacetamid, hexametil-foszforsavtriamid, N-metil-pirrolidon, dimetil-szulfoxid, heterociklusos bázisok, például piridin, kinolin vagy pikolin, továbbá ezen oldószerek kereskedelmi forgalomban levő elegyei. A reakció normális nyomáson, vagy magasabb nyomáson is végezhető. Különösen alacsony forráspontú alkilhalogénid esetében lehet magasabb nyomáson dolgozni.

A reakció hőmérséklete bizonyos határokon belül változtatható, általában 0–200, előnyösen 20 és 150 °C, különösen 40–80 °C között végezhető a reakció, de bizonyos esetekben a szobahőmérséklet is megfelel.

A feldolgozás az A eljárásnál megadott módon történik.

A kiindulási anyagként használt (II) általános képletű 3-metil-5-hidrazino-benzotiofének – ahol R^3 halogénatom, mégpedig fluor-, és/vagy klóratom – is újak, ismert módon állíthatók elő úgy, hogy az új (IV) általános képletű 3-metil-5-nitro-benzotioféneket – ahol R^2 és R^3 jelentése a fenti – megfelelő redukálószerrel a szintén új, (V) általános képletű 5-amino-3-metil-benzotiofénekké redukáljuk – ahol R^2 és R^3 jelentése a fenti –, és egy kapott vegyületet ismert módon (II) általános képletű hidrazin-vegyületté alakítunk [lásd E. Enders Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), 10. kötet 2. rész: Methoden zur Herstellung und Umwandlung von Arylhydrazinen und Arylhydrazonen, 177–406. oldal (1967)], amint azt a 2. reakcióvázlat mutatja.

Az (V) általános képletű vegyület előállításához

a (IV) általános képletű vegyületet megfelelő oldószerben, például metanolban, etanolban, vagy ecetsavetilészerben oldjuk és megfelelő katalizátor, például palládium, platina vagy Raney-nikkel jelenlétében hidrogénezzük, hidrogén-atmoszférában 20–80 °C hőmérsékleten, előnyösen 20–40 °C közötti hőmérsékleten, normális vagy magasabb nyomáson; eljárhatunk úgy is, hogy a (IV) általános képletű nitrovegyületet megfelelő oldószerben, például alkoholokban, előnyösen metanolban vagy etanolban feloldjuk, 1:5, előnyösen 1:3 mól arányban hidrazinhidrátfelesleget adunk hozzá és egy hidrogénező katalizátort, például palládiumot vagy palládiumcsontszénét és az elegyet fél órától 5 óráig terjedő ideig 30–100 °C-ra melegítjük, előnyösen 1–2 óra hosszat 65–80 °C-on [N. B. Chapman és társai, J. Chem. Soc. (C), 1968, 518; A. Ricci és N. Cagnoli, Ann. Chim. (Rome), 45, 172 (1955); C. A. 50, 5564c (1956)].

A (II) általános képletű kiindulási anyagok és a (IV) általános képletű anyagok feldolgozása és izolálása ismert módon történik.

A (IV) általános képletű halogén-subsztituált 3-metil-5-nitro-benzotiofénszarmazékok, ahol R^2 és R^3 jelentése a fenti, mint már említettük, újak. Előállításuk ismert módon történik; a (IV-1) képletű 7-fluor-3-metil-5-nitro-benzotiofénszintézisét, amely olyan (IV) általános képletű vegyületnek felel meg, amelyben R^2 jelentése fluoratom és R^3 jelentése hidrogénatom, a 3. reakcióvázlat szemlélteti.

Az i) változat két lépésből áll:

A (VI) általános képletű vegyületet diazotáljuk és a (VI-1) képletű diazónium-fluorborátot állítjuk elő. A Balz-Schiemann-féle reakcióként ismert módszer a magban fluorozott aromás vegyületek előállítására a technika állásához tartozik [lásd a) E. Forshe: Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), 5/3. kötet 213–247. oldal; Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1962; b) H. Suschitzky: Stacy(Tatlow) (Sharpe, Advances in Fluorine Chemistry, 4. kötet, 1. oldal, Butterworths London, 1965; c) G. Schiemann és B. Cornils, Chemie und Technologie cyclischer Fluorverbindungen, 9–17. oldal, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1969].

A ii) eljárásváltozat azon alapszik, hogy a triazén-csoportot, például a (VI-2) képletű vegyületben fluoratommal helyettesítjük úgy, hogy a (VI) általános képletű vegyület diazotálásával és a diazóniumvegyület szekunder aminokkal, előnyösen dimetilammal történő reagáltatásával kapott triazénszarmazékokat [lásd E. Müller: Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), 10/2. kötet, 827–835. oldal, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1967] fluorsavval, hidrogénmentes fluoriddal, vagy piridin-hidrofluoriddal reagáltatjuk [lásd a) M. N. Rosenfeld és D. A. Widdowson, J. Chem. Soc., Chem. Comm. 1979, 914; b) G. Schiemann és B. Cornils, Chemie und Technologie cyclischer Fluorverbindungen, 8. oldal; Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1969].

A (VI) általános képletű kiindulási anyag és ennek kiindulási anyagai is újak. Az A, B, C és D lépésekkel szemléltethetjük a szintézist, amely lépéseket az alábbi reakcióvázlatok szemléltetnek:

A lépés: 4. reakcióvázlat
[lásd a) N. B. Chapman és társai, J. Chem. Soc. (C) 1968, 518; (b) A. P. G. Kieboom, Synthesis 1975, 327, c) S. R. Alpha, J. Org. Chem. 38, 3136 (1973)];

B lépés: 5. reakcióvázlat
[lásd a) N. B. Chapman és társai, J. Chem. Soc. (C) 1968, 518, b) H. Henecka: Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), 7/2b kötet, 1338 oldal ff; Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1976];

C lépés: 6. reakcióvázlat
[lásd a) A. Ricci és N. Cagnoli, Ann. Chim. (Rome), 45, 1972 (1955); C. A. 50, 5564c (1956); b) C. Angelini, Ann. Chim. (Rome) 47, 705 (1957); C. A. 52, 1136i (1958); c) S. Middleton, Austr. J. Chem. 12, 218 (1959)];

D lépés: 7. reakcióvázlat
(lásd 3 031 738 számú német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási iratot);

E lépés: 8. reakcióvázlat
[lásd a) Organ. Synthesis Collect., Vol. III. 82-84. oldal (1955); b) C. Angelini, Ann. Chim. (Rome) 48, 637 (1958) C. A. 53, 5228c (1959)].

Az A-E lépéseknél a képletekben R^3 jelentése a fenti és A-C lépéseknél X jelentése halogénatom, különösen bróm-, klór- vagy fluoratom, előnyösen klóratom.

Új hatóanyagként a következőket soroljuk fel:
1,9-dimetil-4-fluor-7,8,9,10-tetrahidro-tieno[3,2-e]pirido-[4,3-b]indol;
1-metil-9-etil-4-fluor-7,8,9,10-tetrahidro-tieno[3,2-e]pirido[4,3-b]indol;

A találmányhoz tartozik az (I) általános képletű vegyületeket vagy sóit tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására is. A készítmények a hatóanyagok mellett nem-toxikus, inert, gyógyászatiilag megfelelő hordozókat is tartalmaznak.

A találmány szerint a gyógyászati készítményeket dóziségségek formájában is előállíthatjuk, ez azt jelenti, hogy a készítményeket például tablettá, draszté, kúp vagy ampulla formájában állítjuk elő, melyeknek hatóanyagtartalma az egyszeri dózis egy tört részének vagy többszörösének felel meg. A dóziségségek például 1, 2, 3 vagy 4 egyszeri dózist, vagy $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{4}$ egyszeri dózist tartalmazhatnak. Egy egyszeri dózis előnyösen az a hatóanyag-mennyiség, amelyet egy alkalmazás során adagolunk és amely dózis rendszerint a napi adagnak vagy annak felének, harmadának vagy negyedének felel meg.

A nem-toxikus, inert, gyógyászatiilag megfelelő hordozókhöz tartoznak a szilárd vagy folyékony hígítószer, töltőanyagok, formulázási segédanyagok bármilyen fajtái.

Előnyös gyógyászati készítmények tehát a tablettá, draszté, kapszula, pirula, granulátum, szuszpenzió, oldat kúp és emulzió.

A tablettá, draszté, kapszula, pirula és granulátum a hatóanyag vagy hatóanyagok mellett a szokásos hordozóanyagokat tartalmazhatják, például töltőanyagokat, például keményítőt, tejcukrot, nyerscukrot, mannitot és kavasavat vagy kötőanyagokat, mint például karboximetilcellulózt, alginátot, zselatint, polivinilpirrolidont, vagy nedvesítőanyagokat, például glicerint, vagy szétesést

elősegítő szereket, például agaragart, kalciumkarbonátot, nátriumkarbonátot, vagy oldáskésleltetőt, például paraffint, és felszívódásgyorsítót, például egy kvaterner ammóniumvegyületet, továbbá nedvesítőszert, például cetilalkoholt, glicerinnosztearátot, vagy adszorpciós szert, például kaolint vagy bentonitot, végül csúszásegítő szert, például talkumot, kalciumot, vagy magnéziumsztearátot és végül polietilénlikolokat, vagy a fent felsorolt anyagok elegyeit.

A tablettá, draszté, kapszula, pirula és granulátum előállítható szokásos, adott esetben opalizáló tartalmú bevonattal, vagy úgy is összeállítható, hogy a hatóanyagot, vagy a hatóanyagokat a készítmények csak előnyösen a béltraktus egy bizonyos részében – adott esetben késleltetve – adják le és így ehhez beágyazó anyagokat vagy polimeranyagokat vagy viaszokat alkalmazhatunk.

A hatóanyagokat adott esetben egy fent megnevezett hordozóval mikrokapszulázott formában is kikészíthetjük.

A kúpok a hatóanyag vagy hatóanyagok mellett a szokásos vizoldékony vagy vízben nem oldható hordozókat is tartalmazhatják, például polietilénlikolokat vagy zsírokat, például kakaózsírt, magasszénláncú észtereket, például C_{14} -alkohol és C_{16} zsírsav észtereit, vagy ezen anyagok elegyeit.

Az oldatok és emulziók a hatóanyagok vagy hatóanyag mellett a szokásos hordozókat is tartalmazhatják. Ilyenek például az oldószer, az oldószerkövetkeztetők, emulgeátorok, például víz, etilalkohol, izopropilalkohol, etilkarbonát, etilacetát, benzilalkohol, benzilbenzoát, propilénlikol, 1,3-butilénlikol, dimetilformamid, olaj, például gyapotolaj, mogyoróolaj, kukoricacsíraolaj, olívaolaj, ricinusolaj, szezámolaj, glicerint, glicerinformál, tetrahidrofurfurilalkohol, polietilénlikolok és a szorbitán zsírsavészterei, vagy ezen anyagok elegyei.

A parenterális alkalmazáshoz az oldatokat és emulziókat steril és vézizotóniás formában állíthatjuk elő.

A szuszpenziók a hatóanyag és hatóanyagok mellett tartalmazhatják a szokásos hordozókat, például vizet, etilalkoholt, propilénlikolt, szuszpendálószereket, például etoxilezett izosztearilalkoholokat, polioxietilén-szorbitot és szorbitánészteret, mikrokristályos cellulózt, alumínium-metahidroxidot, bentonitot, agar-agart, és tragantmészert, vagy ezen anyagok elegyeit.

A fent megadott kikészítési formák tartalmazhatnak még színezéket, konzerválóanyagot, valamint íz- és szagjavító adalékokat, például borsmentaolajat, eukaliptuszolajat, édesítőszert, szacharint.

A gyógyászati hatóanyagok a fent felsorolt gyógyászati készítmények formáiban, előnyösen 0,1–99,5, különösen 0,5–95 súly% koncentrációban fordulnak elő.

A fenti gyógyászati készítmények az (I) általános képletű vegyületeken és/vagy sóikon kívül más gyógyászati hatóanyagot is tartalmazhatnak.

A fent megadott készítmények előállítására ismert módon történik, például a hatóanyagok vagy hatóanyag hordozóanyag, illetve hordozóanyagokkal történő elkeverése útján.

A fent leírt módon előállított (I) általános képle-

tű vegyületeket és/vagy sóit tartalmazó gyógyászati készítményeket a humán gyógyászatban a fent megadott betegségek megelőzésére alkalmazzuk.

A hatóanyagokat vagy gyógyászati készítményeket előnyösen orálisan, parenterálisan és/vagy rektálisan, előnyösen orálisan és parenterálisan, különösen előnyösen orálisan és intravénásan alkalmazhatjuk. Általában előnyösnek mutatkozott, hogyha a hatóanyagot vagy hatóanyagokat parenterális intravénás vagy intramuszkuláris alkalmazás esetén mintegy 0,01–10, előnyösen 0,1–1 mg/testsúly kg mennyiségben adagoljuk, 24 óránként, és orális adagolás esetén 0,05–100, előnyösen 0,1–10 mg/testsúly kg adagonként, 24 óránként, adott esetben több egyszeri adag formájában és így a kívánt hatást érjük el. Egy egyszeri adag a hatóanyagot vagy hatóanyagokat előnyösen 0,01–30, előnyösen 0,03–3 mg/testsúly kg mennyiségben tartalmazza.

Szükséges lehet, hogy eltérjünk a megadott dózistól, méghozzá a kezelendő páciens testsúlyától és a betegség súlyosságától, fajtájától függően, valamint meghatározó lehet a készítmény fajtája, a gyógyszerkészítmény alkalmazásmódja, valamint az adagolások közötti intervallum, vagy az adagolások közötti időtartam, így egyes esetekben kielégítő lehet, ha a fent megadott mennyiséget csökkentjük, míg más esetekben a fent megadott hatóanyagmennyiséget túl kell lépni.

Az optimális dózis és alkalmazásmód a szakember számára szaktudása alapján könnyen meghatározható.

A találmányhoz tartoznak azon gyógyszerkészítmények előállítása is, amelyek az (I) általános képletű vegyületek mellett még más hatóanyagot is tartalmaznak. Ilyenek előnyösen a β -receptorblokkolók, a paraszimpatolitikumok, anxiolitikumok, neuroleptikumok, hipnotikumok és trankvilánsok.

A farmakológiai hatást négy vizsgálati modellen mutatjuk be, amelyek a pszichotrop tulajdonságok kimutatására alkalmasak.

1. Amfetamin-potenciálás

Az antidepresszív hatást kifejtő anyagok az amfetaminnal gerjesztett sztereotip viselkedést potenciózzák patkánynál. A megadott DE_{50} érték az a dózis, amely 50%-kal erősíti az amfetaminnal előidézett viselkedést 2 mg/kg DL-amfetaminszulfát intravénás adagolása után,

lásd irodalom: J. L. Howard és társai: Antidepressants: Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives, kiadó S. J. Enna és társai, Raven Press, New York, 107–120. oldal, 1981.

DE_{50} 0,4 mg/kg p.o.

2. Tetrabenazin-antagonizmus

Az antidepresszánsok a tetrabenazinnal gerjesztett süllyedést (ptóvizist) egéren antagonizálják. A DE_{50} érték azt a dózist adja meg, amellyel a tetrabenazin 20 mg/kg intraperitoneális dóziséval előidézett ptóvizist 50%-kal csökkentjük. Irodalom:

J. L. Howard és társai: Antidepressants Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives, kiadó S. J. Enna és társai, Raven Press, New York, 107–120 oldal, 1981.

DE_{50} 5,5 mg/kg p.o.

3. Anti-agresszív hatás

Az elektromos lábsokkokkal előidézett agresszív viselkedést egerek között gátolják az anxiolitikumok és neuroleptikumok. A DE_{50} érték az a dózis, amelynél 50%-kal csökken az agresszív viselkedés. Irodalom: Tedeschi és társai, J. Pharmacol. Exp.

Ther. 129: 28–34, 1954.

DE_{50} 7,7 mg/g i.p.

4. Kerületi viselkedés

A patkányok elkerülik, hogy belépjenek egy sötét dobozba, amelyben előzőleg elektromos lábsokkot kaptak. Ez az elkerületi viselkedés nőtt az anxiolitikumok adagolása után. Megadjuk azt a legalacsonyabb hatásos dózist, amelynél ez az elkerületi viselkedés jelentősen csökken.

Irodalom: Ader és társai, Psycon, Sci. 26: 125–128 oldal, 1972.

Legkisebb hatásos dózis: 2,5 mg/kg i.p.

A jelen találmányt a következő példával szemléltetjük részleteiben:

1. példa

(1) képletű vegyület

1-Metil-9-etil-4-fluor-7,8,9,10-tetrahidro-tieno[3,2-e]pirido[4,3-b]indol

0,1 mól 3-metil-7-fluor-5-hidrazino-benzotiofénhidrokloridot és 0,11 mól 1-etil-piperidont 300 ml izopropanolban oldunk hidegen. Az oldatot felforraljuk és melegen 10 perc alatt 100 ml sósavval telített izopropanollal elegyítjük. Egy óra forralás után lehűtjük 0 °C-ra, majd a keletkezett kristályokat leszívjuk. A tisztításhoz a nyers terméket 300 ml 10%-os nátronlúggal elegyítjük, majd felvesszük a bázist metilénkloridban és a szerves fázist vizes mosás után nátriumsulfát felett szárítjuk. Szűrés és az oldószer lepárlása után az oldószert izopropiléterből kristályosítjuk.

Termelés 75%, olvadáspont ecetsav-etilészterből történő átkristályosítás után 182–183 °C.

Laktát előállítása: 0,05 mól bázist 700 ml acetóban oldunk és 15 g L(+) tejsavval elegyítjük. Szintelen kristályokat kapunk, termelés 95%, olvadáspont 203–205 °C.

Analóg állítjuk elő az 1,9-dimetil-4-fluor-7,8,9,10-tetrahidro-tieno[3,2-e]pirido[4,3-b]indolt.

Termelés: 45%; olvadáspont ecetsav-etilészterből történő átkristályosítás után 234–235 °C.

*A kiindulási vegyület előállítása**(2) képletű vegyület**3-Metil-7-fluor-5-hidrazino-benzotiofén-hidroklorid*

0,1 mól 3-metil-7-fluor-5-amino-benzotiofén-hidrokloridot 100 ml vízben és 100 ml koncentrált sósavban szuszpendálunk és -5 és 0°C közötti hőmérsékleten hozzácsepegtetünk 0,11 mól nátriumnitritet 50 ml vízben oldva. A diazóniumsó-oldatot egy 0°C -ra lehűtött és 0,21 mól óndiklorid. $2\text{H}_2\text{O}$ és 200 ml koncentrált sósavból álló elegyhez csepegtetjük. Szobahőmérsékletre melegítjük, majd 60 ml izopropanollal elegyítjük és a kristályos tömeget leszívátjuk és izopropanolból átkristályosítjuk.

Termelés 88%, olvadáspont bomlás közben $205\text{--}210^{\circ}\text{C}$.

*3-Metil-7-fluor-5-amino-benzotiofén-hidroklorid**(3) képletű vegyület**a) eljárás*

0,01 mól 3-metil-7-fluor-5-nitrobenzotiofént 300 ml metanolban hidrogénezünk 1 g palládiumcsontszénkatalizátor jelenlétében 25°C -on. A katalizátort leszűrjük, majd a szűrletet 100 ml-re bepároljuk, hozzáadunk éter-sósav-oldatot és a hidrokloridot leszívátjuk.

Termelés 92%, olvadáspont $273\text{--}275^{\circ}\text{C}$ (bomlik).

b) eljárás

0,09 mól 3-Metil-7-fluor-5-nitro-benzotiofént 220 ml metanolban 2 g palládiumcsontszénnel együtt forrásig melegítünk. Ezután hozzácsepegtetünk 30 perc leforgása alatt 0,35 mól hidrazinhidrátot. 2 óra hosszat forraljuk, majd leszűrjük és a szűrletet bepároljuk, a maradékot éterben oldjuk és vízzel mossuk. Az éteres oldatból kicsapjuk a hidrokloridot.

Termelés 97%, olvadáspont $273\text{--}275^{\circ}\text{C}$ (bomlik).

*3-Metil-7-fluor-5-nitro-benzotiofén**(4) képletű vegyület*

0,5 mól 1,1-Dimetil-3-(3-metil-5-nitro-benzotiofén-7-il)-triazént 10 mól fluorsavba részletekben beadagolunk. Ezt követően a készüléket lezárjuk, 5 bar nitrogént nyomunk bele és 100°C -ra melegítjük. A keletkező nitrogént 9 barnál folyamatosan kiengedjük. A reakció vége után kb. 1 óra múlva az elegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, a maradéknyomást megszüntetjük és a felesleges hidrogénfluoridot vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot metilénkloridba keverjük, vízzel mossuk, majd nátriumhidrogénkarbonát-oldattal semlegesítjük, megszáritjuk és bepároljuk. A tisztítás átkristályosítással történik könnyűbenzinzólból.

Termelés: 60%, olvadáspont $109\text{--}110^{\circ}\text{C}$.

*1,1-dimetil-3-(3-metil-5-nitro-benzotiofén-7-il)-triazén**(5) képletű vegyület*

0,05 mól 3-metil-5-nitro-7-amino-benzotiofént jeges hűtés közben 100 ml koncentrált kénsavban feloldunk és 10°C -on 0,05 mól nitrozilkénsav hozzácsepegtetésével diazotáljuk. 15 perc múlva az elegyet 700 g jégre öntjük és 0,06 mól 40%-os vizes dimetilamin-oldattal elegyítjük és 20%-os nátronlúggal meglúgosítjuk. Ezt követően a triazént metilénkloriddal kirázzuk, a szerves oldatot vízzel mossuk és nátriumsulfát felett szárítjuk. A szűrés és az oldószer lepárlása után a kapott kristályos maradékot kevés metilénkloridban felvesszük és alumíniumoxidon kromatografáljuk. Eluálószerként metilénklorid és ciklohexán 1:1 arányú elegyét használjuk. Az eluálószer bepárlása után kapott terméket izopropanolból átkristályosítjuk.

Termelés: 63%, olvadáspont: $147\text{--}148^{\circ}\text{C}$.

*3-Metil-5-nitro-7-amino-benzotiofén**(E) lépés**(6) képletű vegyület*

0,4 mól 3-metil-5,7-dinitro-benzotiofén 1400 ml etanollal készített szuszpenziójához $55\text{--}60^{\circ}\text{C}$ -on 453 ml (1,33 mól) 20%-os ammóniumsulfid-oldatot csepegtetünk és az elegyet 15 percig forrásig melegítjük. Azután 1400 ml vízzel hígítjuk, lehűtjük 0°C -ra és a kristályos terméket leszívátjuk. A tisztításhoz a kristályokat metilénkloridban oldjuk és kovasavgélen keresztül leszűrjük. Eluálószer metilénklorid és ciklohexán 9:11 arányú elegye. Az egyesített eluátumokból kapott anyagot izopropanolból átkristályosítjuk.

Termelés 79%, olvadáspont $147\text{--}148^{\circ}\text{C}$.

*3-Metil-5,7-dinitro-benzotiofén**(D) lépés**(7) képletű vegyület*

0,8 mól (2-Acetil-4,6-dinitro-fenil-tio)-ecetsav 1 liter propionsavval készített oldatát a széndioxid-fejlődés befejeződéséig, kb. 4 óra hosszat, melegítjük forrásig.

Ezt követően a propionsavat ledesztilláljuk, a kristályos maradékot metilénkloridban felvesszük és az oldatot alumíniumoxid-rétegen keresztül szűrjük. A szűrlet bepárlása után kapott terméket izopropanolból átkristályosítjuk, leszűrjük és szárítjuk.

Termelés 68%, olvadáspont $174\text{--}175^{\circ}\text{C}$.

*(2-Acetil-4,6-dinitro-fenil-tio)-ecetsav**(C) lépés**(8) képletű vegyület*

0,85 mól 2-klór-3,5-dinitro-acetofenont és 1,7 mól nátriumhidrogénkarbonátot 650 ml izopropanol és 250 ml víz elegyében szuszpendálunk. 10 perc alatt hozzácsepegtetünk 0,95 mól merkap-

toecetsavat és 2 óra hosszat 25 °C-on, majd 30 percig 45 °C-on keverjük. Ezután jeges vizet és 140 ml koncentrált sósavat adunk hozzá és a kristályokat leszívjuk. A szárított terméket izopropanolból átkristályosítjuk.

Termelés 95%, olvadáspont 136–137 °C.

2-Klór-3,5-dinitro-acetofenon

(B) lépés

(9) képletű vegyület

1,1 mól(2-klór-3,5-dinitro-benzoil)-malonsav-dietilészter 500 ml propionsavval készített oldatát 6 ml koncentrált kénsav hozzáadása után 3 óra hosszat melegítjük forrásig. Ezután a propionsavat ledesztilláljuk, a maradékot másfél liter jeges vízzel elegyítjük. A kristályos reakcióterméket leszívjuk, vízzel mossuk és szárítjuk. A terméket metilénkloridban feloldjuk és 6 cm vastag alumínium-oxid-rétegen át leszűrjük. A szűrletet 1 liter izopropanol hozzáadása után bepároljuk és a kiváló kristályokat leszívjuk, szárítjuk.

Termelés 74%, olvadáspont 109–110 °C.

(2-Klór-3,5-dinitro-benzoil)-malonsav-dietilészter

(A) lépés

(10) képletű vegyület

1,7 mól etoximagnézium-malonsav-dietilészter 550 ml abszolút toluóllal készített oldatához szobahőmérsékleten hozzácepegtetjük 2-klór-3,5-dinitro-benzoésav és tionilkloridban 20 óra hosszat történő forralásával előállított, 1,14 mól 2-klór-4,5-dinitro-benzoésavklorid 1,8 liter abszolút toluóllal készített oldatát, majd az elegyet 30 percig keverjük és hozzáadjuk 1 kg jéghez és 150 ml 2 n sósavhoz. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel semlegesre mossuk és bepároljuk. 2 liter petroléter (forrástartomány 40–60 °C) hozzáadása után történik a kristályosodás.

Termelés 95%, olvadáspont 71–72 °C.

Összehasonlító vizsgálatok

Az Eur. J. Pharmacol. 62, 147–155 (1980)-ból ismert módszer az antidepresszánsok vizsgálatára a szerintonon-felvétel gátlásának kimutatása szin-

naptozomákban. A teszt során az 1. példa terméke 10-szer hatásosabb a tienocarbinnál: IC 50 az 1. példa szerinti terméknél 100 nmól.l⁻¹ és a tienocarbinnál 1000 nmól.l⁻¹ (a tienocarbin: 1,9-dimetil-7,8,9,10-tetrahidro-tieno[3,2-e]pirido[4,3-b]indol-laktát).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű halogénezett 7,8,9,10-tetrahidro-tieno[3,2-e]pirido[4,3-b]indolok – ahol R¹ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, R² jelentése hidrogénatom, R³ jelentése halogénatom – és savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű hidrazinvegyület – ahol R² és R³ jelentése a fenti – és egy (III) általános képletű piperidont – ahol R¹ jelentése alkilcsoport –, adott esetben sóik, előnyösen hidrokloridjuk formájában reagáltatunk, inert szerves oldószer jelenlétében 20–250 °C-on, és egy kapott (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben savaddíciós sóvá alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R¹ jelentése metil- vagy etilcsoport, R³ jelentése fluoratom és R² jelentése hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

3. Eljárás a központi idegrendszerre ható gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként valamely 1. igénypont szerinti előállított (I) általános képletű vegyületet vagy sóját – ahol R¹, R² és R³ jelentése az 1. igénypontban megadott – a szokásos gyógyászatilag elfogadható hordozókkal összekeverünk és gyógyszerkészítménnyé készítünk ki.

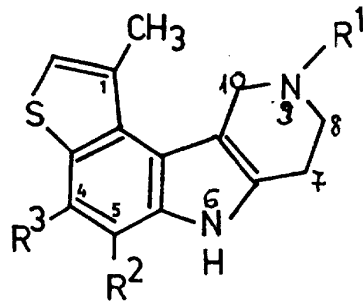
4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy antidepresszánsként olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben R¹ jelentése metil- vagy etilcsoport, R³ jelentése fluoratom és R² jelentése hidrogénatom.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként 1,9-dimetil-4-fluor-7,8,9,10-tetrahidro-tieno[3,2-e]pirido[4,3-b]indolt alkalmazunk.

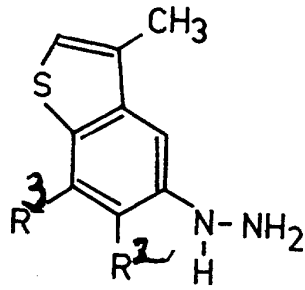
6. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként 1-metil-9-etil-4-fluor-7,8,9,10-tetrahidro-tieno[3,2-e]pirido[4,3-b]indolt alkalmazunk.

7 oldal rajz

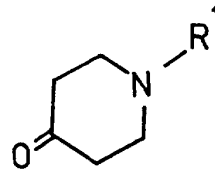
Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (877836/09)
88-0645 — Dabasi Nyomda, Budapest — Dabas
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató



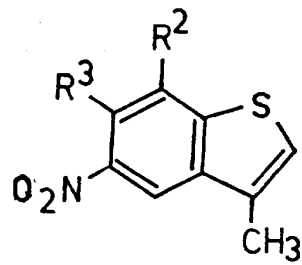
(I)



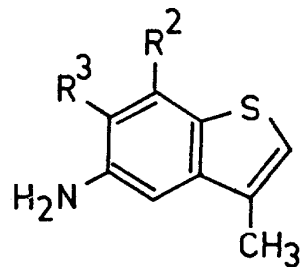
(II)



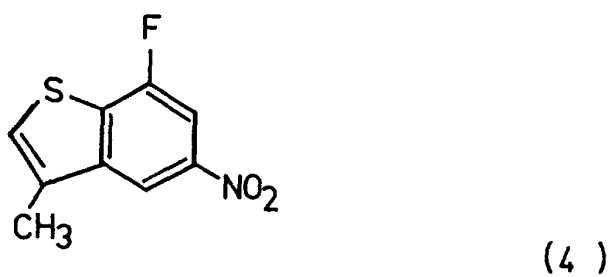
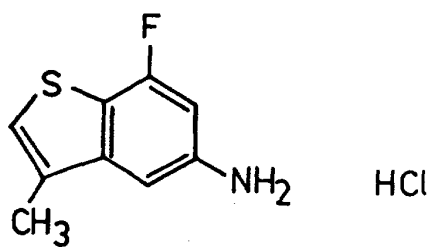
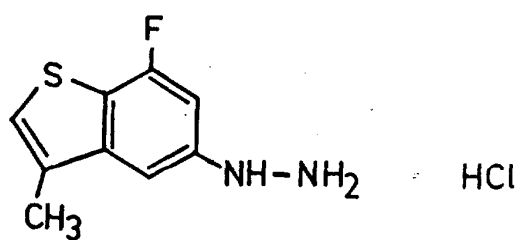
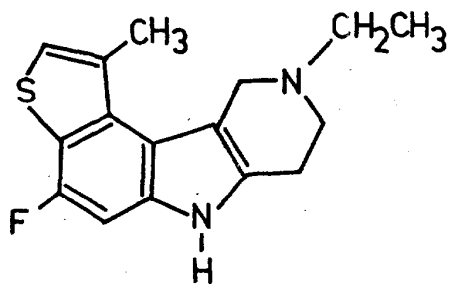
(III)

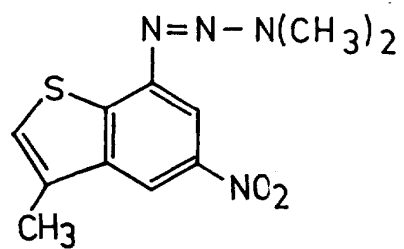


(IV)

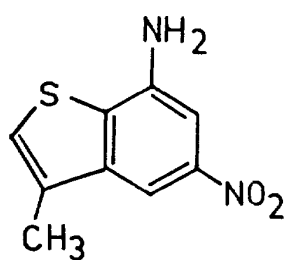


(V)

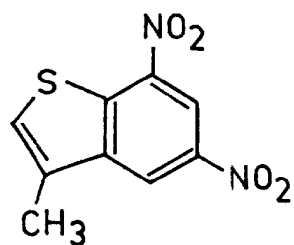




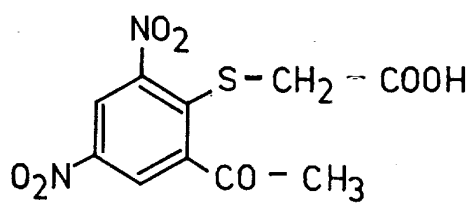
(5)



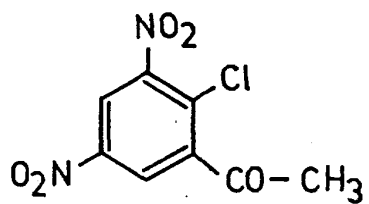
(6)



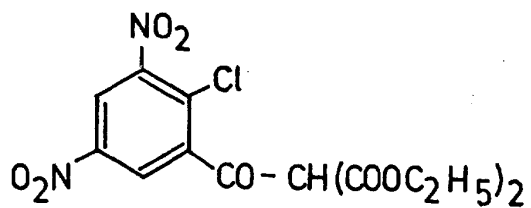
(7)



(8)

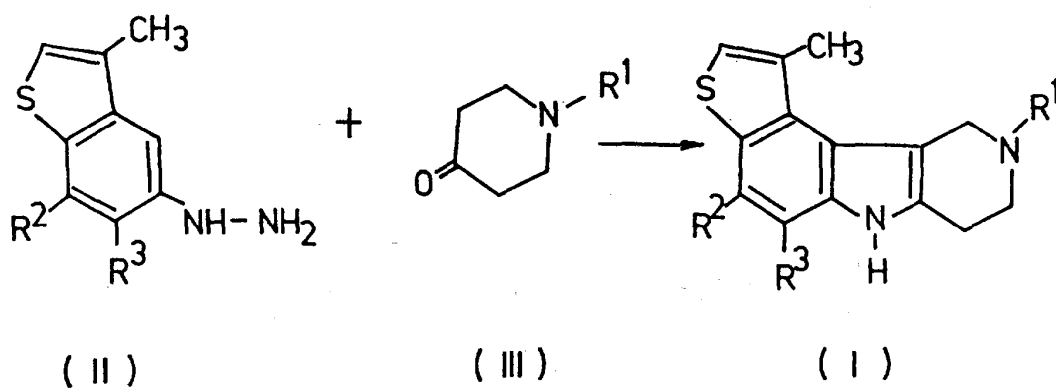


(9)



(10)

1) reakcióvázlat

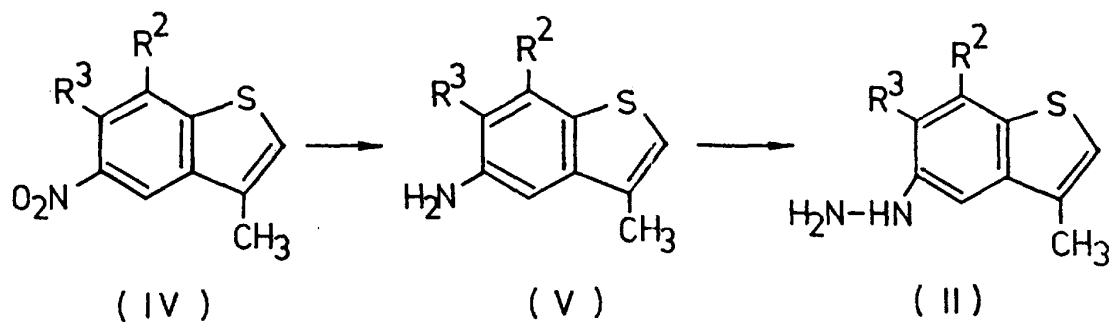


(II)

(III)

(I)

2) reakcióvázlat

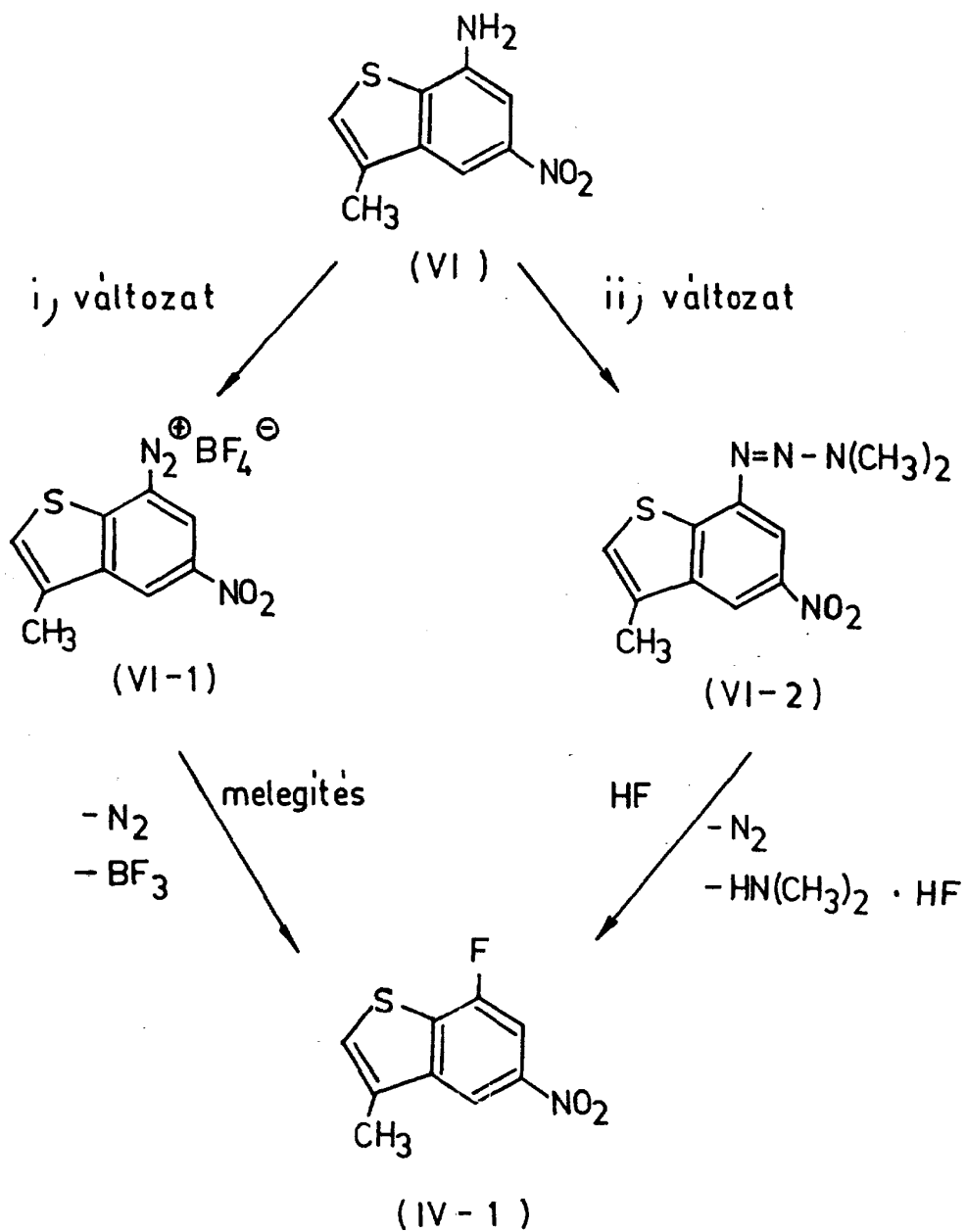


(IV)

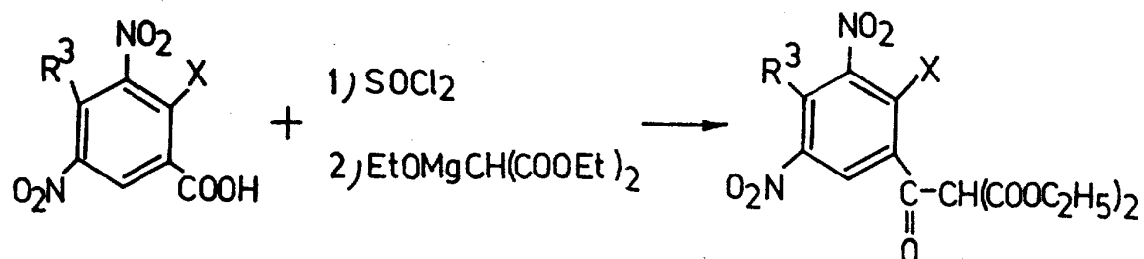
(V)

(II)

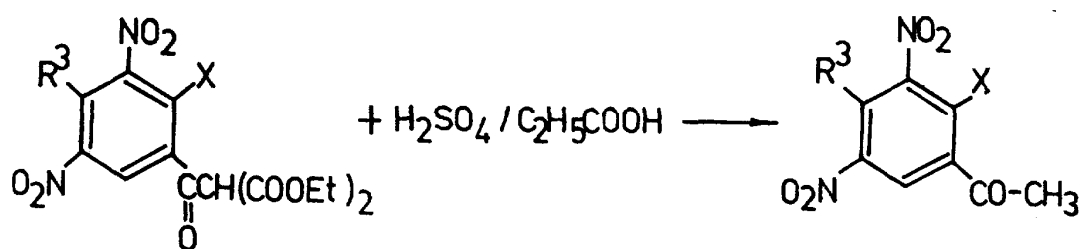
3) reakcióvázlat



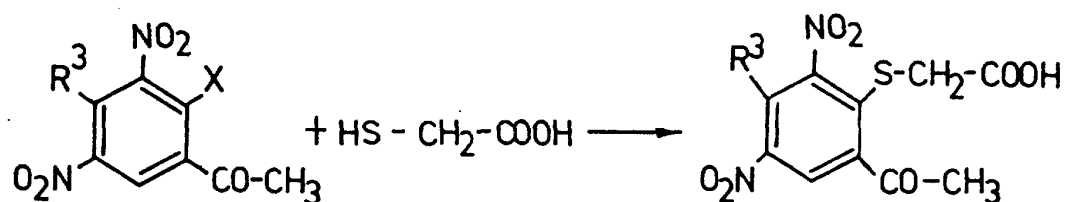
4) reakcióvázlat



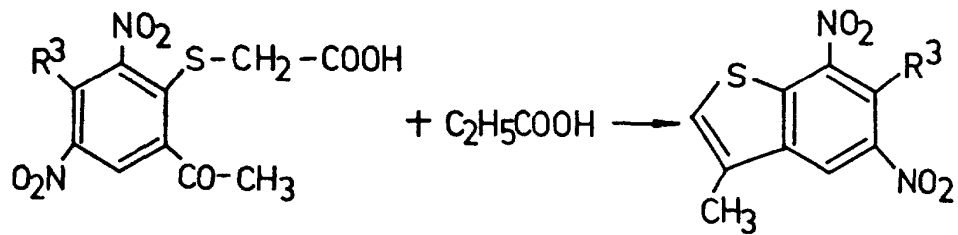
5) reakcióvázlat



6) reakcióvázlat



7) reakcióvázlat



8) reakcióvázlat

