



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

№ SU (11) 1375128 A3

50 4 С 07 D 209/90 // А 61 К 31/405

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

- (21) 3856855/23-04
(22) 04.02.85
(31) 577096
(32) 06.02.84
(33) US
(46) 15.02.88. Вул. № 6
(71) Эли Лилли энд Компани (US)
(72) Майкл Эдвард Флауф (US)
(53) 547.752.07(088.8)
(56) Патент США № 4110339,
кл. 260-326.9, опублик. 1984.

Вейганд-Хильгетаг. Методы экспери-
мента в органической химии.- М.: Хи-
мия, 1968, с. 326.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ (\pm) -4-ДИ-(Н-
ПРОПИЛ)АМИНО-6-КАРБАМОИЛ-1,3,4,5-
-ТЕТРАГИДРОБЕНЗ [с, d]ИНДОЛА ИЛИ ЕГО
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМОЙ СОЛИ

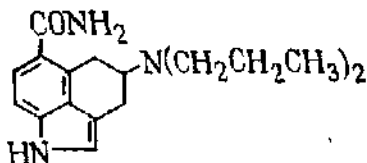
(57) Изобретение касается производных
бенз [с, d]-индолов, в частности по-
лучения (\pm) -4-ди(н-пропил)амино-6-

-карбамоил-1,3,4,5-тетрагидробенз
[с, d] индола или его фармацевти-
чески приемлемой соли, которые явля-
ются антагонистами серотонина цент-
ральной нервной системы и могут быть
использованы при лечении ожирения,
старческого слабоумия и против ку-
рения. Цель - создание новых актив-
ных веществ указанного класса. Синтез
ведут гидролизом цианпроизводного
гидроокисью калия в среде трет-бута-
нола в атмосфере азота в присутствии
диметилсульфоксида с выделением це-
левого продукта хроматографическим
разделением, при необходимости пере-
водят продукт в фармацевтически при-
емлемую соль кислоты. Испытания по-
казывают, что новые соединения мало-
токсичны и более эффективны, чем из-
вестный (\pm) -4-диметиламино-1,3,4,5-
-тетрагидробенз [с, d] индол. 2 табл.

№ SU (11) 1375128 A3

РГБ

Изобретение относится к гетероциклическим азотсодержащим соединениям, в частности к способу получения (\pm)-4-ди(н-пропил)амино-6-карбамоил-1,3,4,5-тетрагидробенз [с, d] индола формулы 1



или его фармацевтически приемлемой соли, которые являются антагонистами серотонина центральной нервной системы и могут быть использованы при лечении ожирения, старческого слабоумия и против курения.

Целью изобретения является разработка способа получения новых производных общей формулы 1, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Предлагаемое изобретение иллюстрируется следующими конкретными примерами получения исходного материала, промежуточных соединений и конечных продуктов (отношения являются объемными, если вещества жидкие, и весовыми, если вещества твердые).

Пример 1. Получение (\pm)-4-ди(н-пропил)амино-6-бром-1,2,2а,3,4,5-гексагидробенз [с, d] индола.

Смесь, содержащую 5,0 г 5-оксо-1,2,2а,3,4,5-гексагидробенз [с, d] индола в 100 мл этанола, обрабатывают 1,63 г боргидрида натрия, вводимого отдельными порциями. Полученную смесь перемешивают примерно 4 ч, после чего из нее в вакууме удаляют массу этанола. Полученный остаток разводят в воде и водную смесь подкисляют 3 М соляной кислотой. Водный раствор фильтруют и фильтрат обрабатывают разбавленным водным раствором едкого натра. Получаемый в реакции (\pm)-5-окси-1,2,2а,3,4,5-бенз [с, d] индол нерастворим в щелочной среде и выделяется в осадок. Осадок собирают, промывают водой и затем сушат. Получают 4,72 г (\pm)-5-оксид-1,2,2а,3,4,5-гексагидробенз [с, d] индола (93% выход). Методом тонкослойной хроматографии обнаруживают одно пятно, т. пл. продукта 205°C.

Вычислено, %: С 75,83; Н 6,94; N 8,04.

Найдено, %: С 75,75; Н 7,16; N 7,89.

Раствор 35 г (\pm)-5-окси-1,2,2а,3,4,5-гексагидробенз [с, d] индола в 900 мл холодной ледяной уксусной кислоты обрабатывают 22 г брома, растворенного в 100 мл ледяной уксусной кислоты. После исчезновения окраски брома уксусную кислоту отгоняют в вакууме. Остаток, включающий смесь (\pm)-5-окси-6-бром-1,2,2а,3,4,5-гексагидробенз [с, d] индола и соответствующего 6,8-дибром-производного, разбавляют водой и водную смесь подщелачивают 5 М водной гидроокисью натрия. Гексагидробенз [с, d] индолы, нерастворимые в основании, осаждают и осадок собирают. Перекристаллизация осадка из метанола дает примерно 3 г дибромпроизводного плюс примерно 12,5 г монобромпроизводного и значительное количество кристаллической фракции, которая представляет собой смесь 1:1 исходного вещества и монобромпроизводного. Полученный таким путем (\pm)-5-окси-6-бром-1,2,2а,3,4,5-гексагидробенз [с, d] индол имеет т. пл. примерно 172°C (с разложением). Перекристаллизацией различных фракций получают 24,1 г (выход 47%) 6-бром-производного. Полученный продукт содержит еще небольшое количество дибромпримеси.

Реакционную смесь готовят растворением 27,43 г (\pm)-5-окси-6-бром-1,2,2а,3,4,5-гексагидробенз [с, d] индола в 100 мл пиридина и затем добавляют по каплям 25 мл этилового эфира хлормуравьиной кислоты в течение 20 мин. Добавляют примерно 0,5 г 4-(N,N-диметиламино) пиридина (ДМАП) и затем полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре примерно в течение 4 ч. Реакционную смесь затем охлаждают, выливая ее в 1 л смеси воды и льда. Масло, которое отделяют, практически немедленно переходит в кристаллическую форму. Кристаллы собирают и тщательно промывают водой. Высушенный амид сложного эфира представляет собой твердое вещество, имеющее слабую розовую окраску, т. пл. продукта примерно 215°C (с разложением). Выход 40,48 г (94%). Анализом установлено, что в продукте в качестве

примеси содержится некоторое количество 6,8-дибромсоединения.

Осуществляют пиролиз 40,1 г (±)-1-этоксикарбонил-5-этоксикарбонил-6-бром-1,2,2а,3,4,5-гексагидробенз [с, d] индола в отдельных навесках (10 г). Пиролиз проводят при 215–220°C в атмосфере азота. Каждый опыт требует 25–30-минутного нагрева. Объединяют четыре темных маслянистых остатка и разводят в толуоле. Раствор в толуоле пропускают через хроматографическую колонку с силикагелем. Из фракций, содержащих исходный материал, извлекают 1,4 г этого материала, а основной продукт – 1-этоксикарбонил-6-бром-1,2,2а,3-тетрагидробенз [с, d] индол – перекристаллизовывают из смеси гексан-толуол, содержащей преимущественно гексан. Получают 19,36 г второй порции продукта только из гексана, выход 65% с поправкой на извлеченный исходный материал, т.пл. 122–123°C.

Вычислено, %: С 54,56; Н 4,58; N 4,55; Br 25,93.

Найдено, %: С 54,59; Н 4,61; N 4,41; Br 25,84.

Ненасыщенный продукт из описанной стадии эпоксируют следующим образом.

Раствор 7,5 1-этоксикарбонил-6-бром-1,2,2а,3-тетрагидробенз [с, d] индола в 250 мл хлороформа охлаждают примерно до 0°C смесью лед – соль. Добавляют 6 г 85%-ной метахлорпербензойной кислоты. Реакционную смесь перемешивают примерно при 0°C в течение 1 ч и затем выдерживают при температуре холодильника в течение ночи. Реакционную смесь промывают последовательно 1 н. водной гидроксидом натрия, насыщенным водным раствором бисульфита натрия, вновь 1 н. водным едким натром и наконец рассолом. Органический раствор сушат и растворитель удаляют в вакууме. Полученный твердый остаток перекристаллизовывают из смеси толуол-гексан. Первая порция получаемого материала 7,33 г, т.пл. 126–128°C; полный выход (из двух порций) 98%.

Вычислено, %: С 51,8; Н 4,35; N 4,32; Br 24,65.

Найдено, %: С 51,83; Н 4,33; N 4,16; Br 24,31.

Раствор 7,5 г 1-этоксикарбонил-4,5-эпокси-6-бром-1,2,2а,3,4,5-гексагидробенз [с, d] индола, полученного ранее, в 50 мл бензола медленно добавляют к кипящему с обратным холодильником раствору 1 г йодида цинка в 450 мл бензола, который высушивают отгонкой 50 мл азеотропной смеси бензол-вода. Кипячение с обратным холодильником продолжают в атмосфере азота в течение 1 ч после того, как прекращают добавление. Реакционную смесь охлаждают. Всплывший слой декантируют и декантированный раствор промывают водой и затем рассолом. Раствор сушат и растворитель отгоняют в вакууме. Остаток, включающий 1-этоксикарбонил-4-оксо-6-бром-1,2,2а,3,4,5-гексагидробенз [с, d] индол перекристаллизовывают из смеси толуол-гексан. Получают 5,36 г (71%) кристаллического продукта, т.пл. 186–188°C.

Вычислено, %: С 51,87; Н 4,35; N 4,32; Br 24,65.

Найдено, %: С 51,75; Н 4,29; N 4,50; Br 24,80.

Готовят реакционную смесь из 14 г 1-этоксикарбонил-4-оксо-6-бром-1,2-2а,3,4,5-гексагидробенз [с, d] индола, 28,3 г н-пропиламина, 4,9 мл ледяной уксусной кислоты и 300 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивают в атмосфере азота в течение примерно 1 ч. Для поглощения воды добавляют молекулярные сита 3 Å. Затем последовательно добавляют 5,6 г цианборгидрида натрия и 14 мл ледяной уксусной кислоты. Эту реакционную смесь перемешивают несколько часов и в течение этого времени добавляют 7 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают еще 2 ч и вновь добавляют ледяную уксусную кислоту в количестве 7 мл. Затем слой над молекулярными ситами декантируют и основную массу летучих загрязняющих веществ отгоняют в вакууме. Оставшийся раствор вливают в холодный водный 2 н. раствор едкого натра. Щелочную смесь экстрагируют метилхлоридом. Экстракт промывают 0,5 н. водным раствором едкого натра, а затем рассолом. Растворитель отгоняют в вакууме. Полученный остаток растворяют в 1 н. водной соляной кислоте, к которой был добавлен метанол. Этот кислый раствор промыва-

ют серным эфиром и серноэфирную промывочную жидкость сбрасывают. Кислый раствор затем подщелачивают 5 н. водным раствором едкого натра и нерастворимый в этой среде (\pm)-1-этоксикарбонил-4-пропиламино-6-бром-1,2,2а,3,4,5-гексагидробенз [с, d] индол, который получают по указанной выше реакции, отделяют и экстрагируют метиленхлоридом. Метиленхлоридный экстракт отделяют и из него отгоняют растворитель, получая 16,7 г оранжевого масла, которое используют в следующей стадии без дополнительной очистки.

Полученный сырой продукт растворяют в 50 мл ацетонитрила, 3 мл н-пропилиодида и 2 мл диизопропилэтиламина. Этот раствор выдерживают в темноте примерно три недели. Затем растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаточную смесь разделяют между серным эфиром и 0,5 н. водным едким натром. Органический слой отделяют и водный щелочной слой экстрагируют несколько раз серным эфиром. Эфирные экстракты промывают рассолом и затем сушат. Серный эфир удаляют в вакууме. К полученному остатку добавляют ксилол и испаряют для удаления следов диизопропилэтиламина. Неочищенный остаток медленно кристаллизуется. Кристаллы растворяют в 20 мл метиленхлорида и добавляют 1 мл уксусного ангидрида. Спустя примерно 1 ч удаляют в вакууме летучие примеси и полученный остаток растворяют в метиленхлориде. Метиленхлоридный раствор перемешивают с водным насыщенным раствором карбоната натрия для удаления любого избытка уксусного ангидрида. Отделяют метиленхлоридный слой и отгоняют метиленхлорид. Остаток растворяют в смеси разбавленной соляной кислоты и метанола. Полученный мутный раствор промывают серным эфиром и эфир сбрасывают. Кислый слой переводят в щелочной, добавляя 5 н. водный раствор едкого натра. Получаемое нерастворимое основание, которое отделяют, экстрагируют метиленхлоридом. После выпаривания растворителя получают влажный кристаллический остаток. Остаток обрабатывают гексаном и гексановый раствор отделяют от нерастворимого в гексане коричневого масла путем декантирования. Гексан выпаривают в вакууме и остаток хроматографируют через силикагель, используя в качестве элюирующего растворителя этилацетат. Фракции, содержащие целевой материал, объединяют и из них отгоняют в вакууме растворитель. Белый кристаллический остаток переносят на фильтровальную бумагу, используя холодный изооктан. Полный выход (\pm)-1-этоксикарбонил-4-ди(н-пропил)амино-6-бром-1,2,2а,3,4,5-гексагидробенз [с, d] индола составляет 2,39 г и получают в двух порциях, т.пл. 90-94°C.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

ривают в вакууме и остаток хроматографируют через силикагель, используя в качестве элюирующего растворителя этилацетат. Фракции, содержащие целевой материал, объединяют и из них отгоняют в вакууме растворитель. Белый кристаллический остаток переносят на фильтровальную бумагу, используя холодный изооктан. Полный выход (\pm)-1-этоксикарбонил-4-ди(н-пропил)амино-6-бром-1,2,2а,3,4,5-гексагидробенз [с, d] индола составляет 2,39 г и получают в двух порциях, т.пл. 90-94°C.

Вычислено, %: С 58,68; Н 7,14; N 6,84; Br 19,52.

Найдено, %: С 58,98; Н 6,88; N 6,59; Br 18,74.

Альтернативно раствор 15,7 г сырого вторичного амина.

(\pm)-1-Этоксикарбонил-4-(н-пропил)амино-6-бром-1,2,2а-3,4,5-гексагидробенз [с, d] индола в 80 мл пиридина охлаждают примерно до 0°C. Медленно добавляют 16 мл пропионового ангидрида. Раствор выдерживают ночь при комнатной температуре. Основную массу растворителя - пиридина отгоняют в вакууме и остаток раствора перемешивают с избытком водного раствора карбоната натрия в течение нескольких часов, чем обеспечивают полное удаление непрореагировавшего пропионового ангидрида и некоторого количества побочно образующейся пропионовой кислоты. Водную смесь экстрагируют метиленхлоридом, отделяют метиленхлоридный экстракт и промывают 0,5 М водным раствором гидроксида натрия, 1 н. раствором соляной кислоты и рассолом. Органический раствор сушат, растворитель отгоняют в вакууме и получают в остатке вязкое масло. Масло растворяют в 50 мл тетрагидрофурана и этот раствор добавляют в течение примерно 15 мин к 85 мл 1 н. раствора диборана в тетрагидрофуране, который поддерживают примерно при 0°C. После завершения добавления охлаждающую ванну удаляют и реакционную смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение примерно 1,5 ч. Затем реакционную смесь охлаждают примерно до 0°C и осторожно добавляют 50 мл метанола. Полученную реакционную массу перемешивают при комнатной

температуре в течение ночи. Метанол отгоняют в вакууме. Вновь добавляют метанол и вновь его выпаривают. Полученный остаток начинает отвергаться. Полутвердый остаток распределяют между серным эфиром и 1 М соляной кислотой, содержащей метанол. В результате этой процедуры в осадок выделяется твердое вещество, которое отфильтровывают. Фильтрат подщелачивают добавлением водной гидроокиси натрия и щелочную смесь экстрагируют метиленхлоридом. Полученный выше эфирный слой, метиленхлоридный экстракт и отделенное твердое вещество объединяют и отгоняют растворитель. Остаток нагревают с влажным диметилсульфоксидом и этот раствор затем разбавляют водой с достаточным количеством 1 М водного раствора едкого натра, при котором обеспечивается щелочная среда. Щелочную смесь экстрагируют серным эфиром. Эфирный экстракт, в свою очередь, экстрагируют 1 М соляной кислотой, содержащей некоторое количество метанола. Кислый экстракт вновь делают щелочным и полученную щелочную смесь экстрагируют метиленхлоридом. Метиленхлоридные экстракты объединяют. После испарения растворителя получают 15,49 г сырого оранжево-розового соединения. Твердое вещество растворяют в этилацетате и хроматографируют через силикагель. Фракции, содержащие целевой материал, объединяют и растворитель отгоняют в вакууме. Перекристаллизацией твердого вещества из изеооктана получают (+)-1-этоксикарбонил-4-ди(н-пропил)амино-6-бром-1,2,2а,3,4,5-гексагидробенз [с, d] индол, т.пл. 87-89°C. Выход продукта 14,8 г (94%).

Раствор 1 г указанного выше тритичного амина в 10 мл 6 н. соляной кислоты выдерживают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 8 ч. Методом тонкослойной хроматографии устанавливают присутствие только остаточных (следы) количеств исходного материала и определяют, что основным веществом является (+)-4-ди(н-пропил)амино-6-бром-1,2,2а,3,4,5-гексагидробенз [с, d] индол. Кислый раствор выливают в разбавленный водный раствор едкого натра и получаемый щелочной слой экстрагируют хлористым метиле-

ном. Метиленхлоридный экстракт отделяют, промывают рассолом и затем сушат. Испарением растворителя получают вязкое масло, которое кристаллизуется при охлаждении. Перекристаллизацией осадка из изеооктана получают 0,683 г (выход 83%) (+)-4-ди(н-пропил)амино-6-бром-1,2,2а,3,4,5-гексагидробенз [с, d] индола, т.пл. примерно 62-63°C.

Вычислено, %: С 60,53; Н 7,47; N 8,319; Br 23,69.

Найдено, %: С 60,71; Н 7,57; N 8,30; Br 23,78.

Пример 2. Синтез (+)-4-ди-(н-пропил)амино-6-бром-1,2,3,4-тетрагидробенз [с, d] индола.

Охлаждают примерно до 0°C суспензию 0,44 г N-хлорсукцинимиды в 16 мл толуола. Добавляют 0,3 мл диметилсульфида. Через 15 мин реакционную смесь охлаждают в ацетоновой бане с сухим льдом примерно до -60°C. Добавляют в течение 15 мин 0,6 г (+)-4-(ди-н-пропил)амино-6-бром-1,2,2а,3,4,5-гексагидробенз [с, d] индола, приготовленного по примеру 1, и 2 мл толуола. Реакционную массу перемешивают примерно при -60°C в течение 2 ч и одновременно добавляют 0,8 мл триэтиламина. Удаляют охлаждающую баню и перемешивание продолжают в течение примерно 2,5 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь затем выливают в холодный водный 1 н. едкий натр и полученную щелочную смесь экстрагируют несколько раз толуолом. Толуольные экстракты объединяют, объединенные экстракты промывают рассолом и затем сушат. Растворитель отгоняют и полученный остаток хроматографируют на 15 г флоризила, используя смесь этилацетат-толуол (1:9). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяют и вновь пропускают через хроматографическую колонку с силикагелем, используя тот же элюент. Фракции, содержащие целевой продукт, вновь объединяют и растворитель отгоняют, получая зеленоватое масло. Это масло растворяют в примерно 20 мл пентана и фильтруют для удаления бесцветного осадка. Затем пентан удаляют путем испарения в вакууме. Получают желто-зеленое масло (0,303 г, 51%), содержащее (+)-4-ди(н-пропил)амино-6-бром-1,2,3,4-тетрагидробенз [с, d] индол.

3,4,5-тетрагидробенз [с, d] индол, который образовался при окислении. Продукт кристаллизуется при стоянии, т.пл. 72-73°C.

Вычислено, %: С 60,90; Н 6,91;
N 8,36; Br 23,83.

Найдено, %: С 60,77; Н 6,87;
N 8,28; Br 23,61.

Пример 3. Синтез (±)-4-ди(н-пропил)амино-6-бром-1,3,4,5-тетрагидробенз [с, d] индола.

Готовят раствор 1 г (±)-4-ди(н-пропил)амино-6-бром-1,2,2а,3,4,5-гексагидробенз [с, d] индола, приготовленного в соответствии с примером 1, в 50 мл гексана. Добавляют 4 г активированной двуокиси марганца и полученную суспензию обрабатывают ультразвуком с частотой 50-55 кГц в атмосфере азота в течение примерно 1 ч. Тонкослойная хроматография к этому моменту показывает почти полное отсутствие исходного материала. Реакционную смесь фильтруют под разрежением и полученный осадок диоксида марганца тщательно промывают свежим гексаном. Гексан удаляют из фильтрата и полученный остаток хроматографируют, как прежде. Фракции, содержащие целевой индол, объединяют и растворитель удаляют выпариванием. Перекристаллизацией полученного осадка из изоктана получают 0,62 г (выход 62%) (±)-4-ди(н-пропил)амино-6-бром-1,3,4,5-тетрагидробенз [с, d] индола, т.пл. 73-74°C.

Пример 3. Синтез (±)-4-ди(н-пропил)амино-6-циано-1,3,4,5-тетрагидробенз [с, d] индола.

Готовят раствор, растворителя 0,7 г цианида меди (I) в 10 мл N-метил-2-пирролидона, предварительно отдутого азотом. К раствору цианида меди добавляют 1 г (±)-4-ди(н-пропил)амино-6-бром-1,3,4,5-тетрагидробенз [с, d] индола. Раствор выдерживают в атмосфере азота при 200°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждают и распределяют между этилацетатом и разбавленной водной гидроокисью аммония. Щелочной слой несколько раз экстрагируют этилацетатом. Этилацетатные слои объединяют и последовательно промывают разбавленной водной гидроокисью аммония, разбавленным водным этилендиамином и рассолом. Затем этилацетатный слой сушат и растворитель отгоняют. Остаточное масло

растворяют в серном эфире, полученный раствор дважды промывают рассолом. Эфирный слой отделяют и эфир отгоняют в вакууме. Остаток затем растворяют в эфире, эфир разбавляют несколькими объемами петролейного эфира. Всплывающий слой декантируют, темное остаточное масло вновь обрабатывают смесью эфира и петролейного эфира. Объединенные всплывшие слои упаривают, получая в остатке вязкое оранжевое масло. Полученный остаток хроматографируют через силикагель, используя в качестве элюента смесь (1:10) этилацетата и толуола, получают фракции, содержащие целевой (±)-4-ди(н-пропил)амино-6-циано-1,3,4,5-тетрагидробенз [с, d] индол, синтезированный в предыдущей реакции. Перекристаллизацией твердого вещества из смеси толуол - гексан получают кристаллический материал, т.пл. 132-133°C. Выход 44%.

Вычислено, %: С 76,83; Н 8,24;
N 14,83.

Найдено, %: С 76,56; Н 8,09;
N 14,86.

Пример 4. Синтез (±)-4-(н-пропил)амино-6-карбамоил-1,3,4,5-тетрагидробенз [с, d] индола.

Примерно 1,5 г порошкообразной гидроокиси калия суспендируют в 10 мл перегнанного трет-бутанола и 0,3 мл диметилсульфоксида. Добавляют 0,3 г (±)-4-ди(н-пропил)амино-6-циано-1,3,4,5-тетрагидробенз [с, d] индола. Смесь кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в течение примерно 72 ч. К этому моменту тонкослойная хроматография показывает, что реакция проходит частично. Кипячение с обратным холодильником продолжают еще 24 ч. Затем реакцию прекращают добавлением холодной воды и водную смесь экстрагируют метиленхлоридом. Органический слой отделяют, промывают рассолом и затем сушат. Выпариванием растворителя получают остаток, который хроматографируют через флоризил, используя в качестве элюента этилацетат с содержанием метанола вплоть до 10%. Исходный материал элюируют смесью метанол - этилацетат (5:95) и целевой продукт (±)-4-ди(н-пропил)амино-6-карбамоил-1,3,4,5-тетрагидробенз [с, d] индол элюируют смесью метанол - этилацетат (10:90). Получа-

ют 0,14 г продукта и примерно 0,17 г исходного материала. Извлеченный исходный материал обрабатывают как описано выше, порошкообразным едким калием в трет-бутаноле и диметилсульфоксиде. Вторую гидратационную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в течение примерно четырех дней. Реакцию прекращают добавлением холодной воды, но тонкослойная хроматография показывает, что гидратация не завершается. Масса 6-карбамоилпроизводного, полученного из второго опыта, равна примерно 0,5 г. Извлеченный исходный материал обрабатывают, как и прежде, и кипятят с обратным холодильником с основанием в течение примерно одной недели. В результате получают дополнительное количество 6-карбамоилпроизводного. Все фракции, содержащие (\pm)-4-ди(н-пропил)амино-6-карбамоил-1,3,4,5-тетрагидробенз [с, d] индол, объединяют, хроматографируют через флоризил, используя этилацетат, а затем смесь (1:1) метанола и этилацетата в качестве элюента. Исходный материал элюируют этилацетатом. Выделенный (\pm)-4-ди(н-пропил)амино-6-карбамоил-1,3,4,5-тетрагидробенз [с, d] индол после перекристаллизации сначала из смеси толуола и гексана, а затем из толуола имеет т.пл. 163-165°C. Выход 54%.

Вычислено, %: С 72,21; Н 8,42; N 14,03.

Найдено, %: С 72,23; Н 8,27; N 13,57.

Пример 5. Получение 4-диметиламино-6-карбамоил-1,3,4,5-тетрагидробенз [с, d] индол цитрата.

100 мг 4-диметиламино-6-карбамоил-1,3,4,5-тетрагидробенз [с, d] индола растворяют в небольшом количестве этилацетата и медленно добавляют при перемешивании раствор 71 мг лимонной кислоты (моногидрат) в 10 мл этилацетата. Полученный осадок отделяют и сушат при 50°C при давлении 0,07 мм рт.ст. в течение ночи.

Выход 151 мг (92%).

Вычислено, %: С 58,64; Н 6,77; N 8,55.

Найдено, %: С 58,50; Н 6,94; N 8,34.

Центральное серотонергическое действие соединения I.

Подавление поглощения меченого серотонина.

Мозговое вещество берут от крыс-самцов вида Вистар весом 150-200 г. Иссекают кору головного мозга и затем гомогенизируют и центрифугируют, используя предварительную инкубацию в буфере без добавления ингибитора фермента моноаминоксидазы, с тем, чтобы подавить эндогенный серотонин. Для связывания рецепторов каждый образец содержит 300-400 мкг белка мембраны и 10 мкг паргиллина в добавок в ^3H -лиганду в 1 мл 0,05 М трис-буфера, pH 7,4. Анализ связующего серотонина осуществляют в соответствии с методом Беннета и Снидера, анализ меченого спиперона в соответствии с методом Пероутка и Снидера. Образцы выдерживают в течение 15 мин при 37°C и затем фильтруют через GF/C стеклянную волокнистую фильтровую подушку, используя Брендел М-24 клеточный аппарат, модифицированный для связующего рецепторов. После двух ополаскиваний (по 5 мл) фильтровые диски помещают в сцинтилляционные пробирки и измерения проводят в 10 мл сцинтилляционной среды Америксам PCS. Неспецифическое связующее ^3H -серотонина (^3H -5HT) определяют в присутствии 10^{-5} М серотонина и ^3H -спиперона в присутствии 10^{-6} М ЛСД. Специфическое связующее подсчитывают как разность между количеством связующего без добавленного нерадиоактивного соединения и несспецифическим связующим. Определяют IC_{50} , т.е. количество вещества, вызывающего 50%-ное подавление специфического связующего, используя 10^{-9} - 10^{-4} М. Концентрации ^3H -лигандов следующие: серотонин (Амершам, 11 Кю/ммоль), 2-3 нМ; ЛСД (Амершам, 1,8 Кю/ммоль), 1,8-2,6 нМ; спиперон (Амершам, 20 Кю/ммоль), 0,6-0,7 нМ.

Полученные результаты сведены в табл. 1

Определение активности центрального серотонинного агониста, а также допаминового агониста по изменению количества метаболитов серотонина в головном мозге и допаминных метаболитов соответственно.

Крысам вида Вистар весом 150-200 г подкожно вводят (\pm)-4-ди(н-

-пропил)амино-6- замещенный тетрагидробенз [с, d]индол (0,3 мг/кг). Затем спустя 60 мин каждую крысу обезглавливают и иссекают гипоталамус и стриатум и экстрагируют. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определяют количество гомованилиновой кислоты (ГВК) и 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) в стриатуме и 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в гипоталамусе, используя при этом электрохимическое детектирование. Измеряют также кортикостеронды сыворотки.

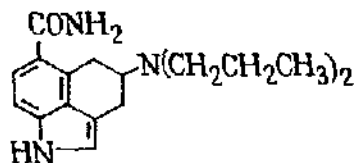
Результаты приведены в табл. 2.

Соединение I не показывает значительной активности как агонист допамина, однако в отличие от цианосоединения обнаруживает значительную активность как агонист серотонина при одинаковых дозировках.

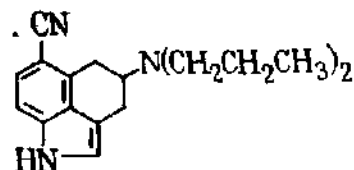
Соединение I можно вводить парентерально в виде изотонического раствора фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительно пероральное введение при каждой схеме лечения лекарства смешиваются с одним или несколькими фармацевтическими наполнителями и загружаются в пустые желатиновые капсулы или прессуются в виде таблеток, причем каждая таблетка или капсула содержит разовую дозу антидепрессанта.

Ф о р м у л а н а о б р е т е н и я

Способ получения (±)-4-ди(н-пропил)амино-6-карбамоил-1,3,4,5-тетрагидробенз [с, d] формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что (±)-4-ди(н-пропил)амино-6-циано-1,3,4,5-тетрагидробенз [с, d]индол формулы



подвергают гидролизу гидроокисью калия в среде трет-бутанола в атмосфере азота в присутствии диметилсульфоксида с выделением целевого продукта хроматографическим разделением и при необходимости переводят в фармацевтически приемлемую соль кислоты.

Т а б л и ц а 1

Соединения	IC ₅₀ , нМ	
	³ H-5HT	³ H-SPIP
(±)-4-Ди(н-пропил)амино-6-аминокарбонил-1,3,4,5-тетрагидробенз [с, d]индол	60	4980
(±)-4-Ди(н-пропил)амино-6-циано-1,3,4,5-тетрагидробенз [с, d]индол	90	390
(±)-4-Диметиламино-1,3,4,5-тетрагидробенз [с, d]индол	120	730

Т а б л и ц а 2

Соединение	50ИУК в гипоталамусе нМ/г	Метаболиты допамина в стриатуме, нМ/г		Кортикостерон сыворотки, мкг/100 мл
		ДОФУК	ГВК	
II	2,34±0,07	4,25±0,25*	2,27±0,16*	47 ± 4*
I	1,58±0,03*	6,23±0,56	4,12±0,27	49 ± 2*
Контроль	2,59±0,11	5,58±0,38	4,24±0,27	7 ± 1

* Статические величины.

Составитель Н.Нарышкова

Редактор Л.Веселовская Техред Л.Сердюкова

Корректор М.Максимишинцев

Заказ 621/57

Тираж 370

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4

