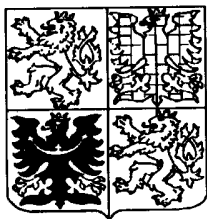


ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 06.06.90  
(32) 06.06.89, 25.04.90  
(31) 89/8907450, 90/9005059  
(33) FR, FR  
(40) 14.04.93

(21) 2804-90.S

(13) A3

(51) C 07 D 471/04  
A 61 K 31/44

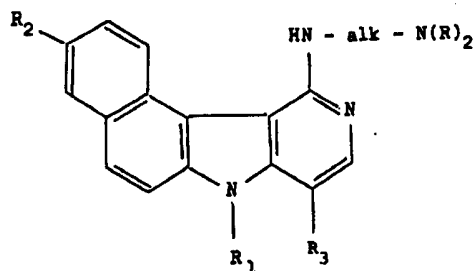
// (C 07 D 471/04,  
C 07 D 207:323, C 07 D 213:74)

(71) RHONE-POULENC SANTE, Antony, FR;

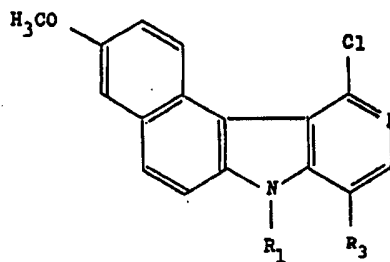
(72) Bisagni Emile, Orsay, FR;  
N' Guyen Chi-Hung, Massy, FR;

(54) **Pyridobenzoindolové deriváty, způsob jejich výroby a farmaceutický přípravek**

(57) Sloučeniny vzorce I, ve kterém R znamená vodík nebo C.sub.1-2.n.-alkyl, " alk" znamená C.sub.2-4.n.-alkylen, R.sub.1 .n.znamená vodík nebo C.sub.1-2.n.-alkyl, R.sub.2 .n.znamená OH nebo -OCH.sub.3 .n.a R.sub.3 .n.znamená C.sub.1-2.n.-alkyl, jakož i adiční soli těchto sloučenin s kyselinami, jejich hydráty, isomerní formy a jejich směsi. Dále se popisuje způsob výroby těchto sloučenin reakcí aminu H.sub.2.n.N- alk-N(R).sub.2 .n.s chlorovaným derivátem vzorce II, načež se získaný methoxyderivát popřípadě může převést na odpovídající 9-hydroxyderivát. Dále se popisuje farmaceutický přípravek obsahující jako účinnou složku sloučeninu obecného vzorce I nebo její adiční sůl s kyselinou.



(I)



(II)

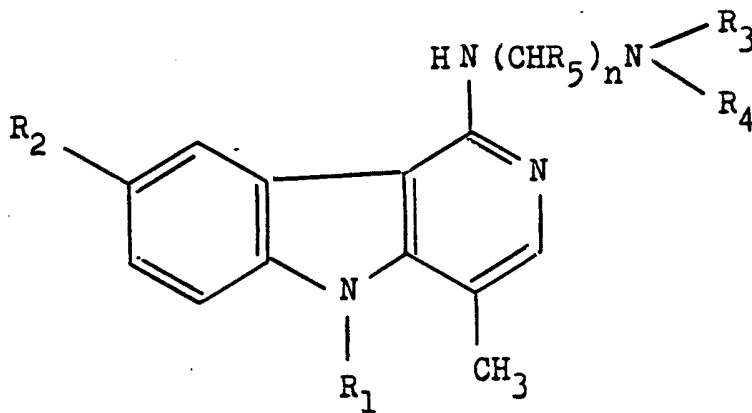
Pyridobenzoindolové deriváty, způsob jejich výroby a farmaceutický přípravek

Oblast techniky

Vynález se týká nových pyridobenzoindolových derivátů, jakož i adičních solí těchto sloučenin s kyselinami. Dále se vynález týká způsobu výroby těchto sloučenin, které mají farmakologické účinky. Vynález se rovněž týká farmaceutického přípravku, který obsahuje tyto nové sloučeniny jako účinnou složku.

Dosavadní stav techniky

V evropském patentovém spisu č. 239 476 jsou popsány  $\gamma$ -karbolinové deriváty obecného vzorce

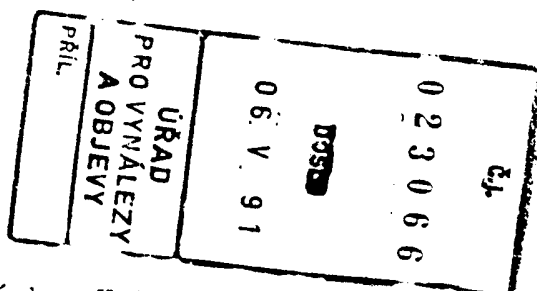


ve kterém

- $R_1$  a  $R_5$  mohou kromě jiných významů znamenat atomy vodíku,
- $R_2$  znamená atom vodíku, hydroxyskupinu nebo alkoxykupinu,
- $R_3$  a  $R_4$  znamenají zejména alkylovou skupinu a
- $n$  znamená celé číslo 2 až 4.

Uvedené sloučeniny mají protinádorový účinek.

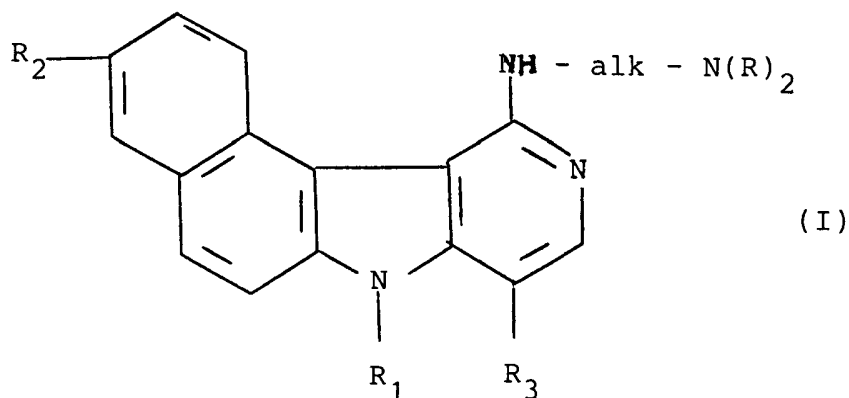
Kromě toho byly v literatuře, například v publikaci C. Ducrocq-a a dalších, J. Het. Chem. 12, (5), 963



(1975) nebo Ch. S. Lee a dalších, Heterocycles 16, (7), 1081 (1981), popsány ještě další deriváty pyroindolu, aniž by pro tyto látky byly uvedena nějaká terapeutická účinnost.

### Podstata vynálezu

Byly nalezeny nové pyridobenzoindolové deriváty obecného vzorce I



ve kterém

R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,

alk znamená alkylenovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem se 2 až 4 atomy uhlíku,

R<sub>1</sub> znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,

R<sub>2</sub> znamená hydroxyskupinu nebo methoxyskupinu a

R<sub>3</sub> znamená alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,

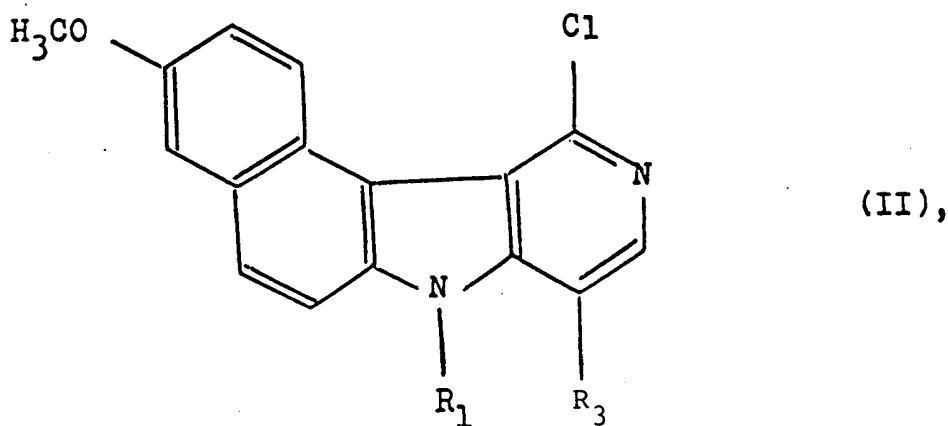
jakož i jejich adiční soli s kyselinami, jejich hydráty, isomerní formy a jejich směsi.

Tyto nové sloučeniny mají zvláště zajímavé protinádorové vlastnosti a mohou se používat jako účinné složky farmaceutického přípravku.

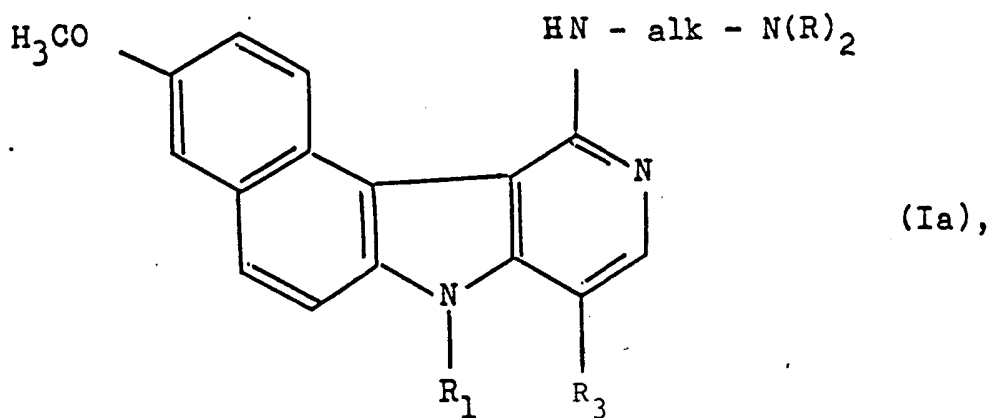
Podle tohoto vynálezu se nové pyridobenzoindolové deriváty obecného vzorce I, jakož i jejich adiční soli s kyselinami, jejich hydráty, isomerní formy a jejich směsi připravují tím, že se nechá reagovat amin obecného vzorce III



ve kterém  
alk a R mají shora uvedené významy,  
s chlorovaným derivátem obecného vzorce II



ve kterém  
 $R_1$  a  $R_3$  mají shora uvedené významy,  
načež se popřípadě takto získaný methoxyderivát obecného  
vzorce Ia



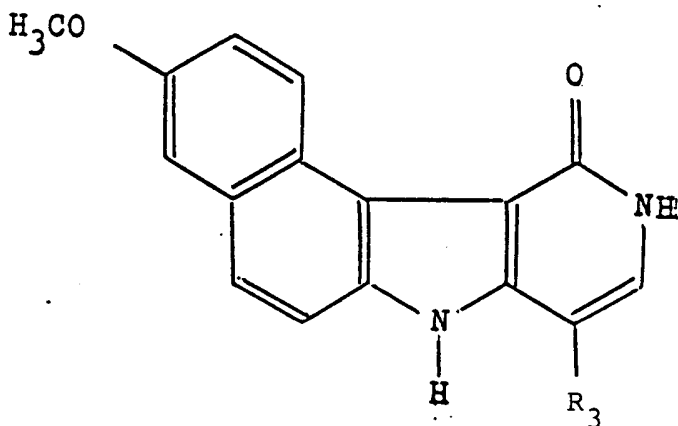
ve kterém

$R$ ,  $R_1$ ,  $R_3$  a alk mají shora uvedené významy, převede na 9-hydroxypyrido[4,3-b]benzo[e]indolový derivát a získaný produkt se popřípadě převede na svou adiční sůl s kyselínou nebo na odpovídající hydrát.

Reakce aminu obecného vzorce III s chlorovaným derivátem obecného vzorce II se provádí v přítomnosti nadbytku aminu, s výhodou pod atmosférou dusíku, popřípadě v inertním organickém rozpouštědle nebo bez rozpouštědla při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem až při teplotě 250 °C v autoklávu.

Demethylace se provádí jakýmkoli vhodným způsobem, který neovlivňuje zbytek molekuly.

Chlorovaný derivát obecného vzorce II, ve kterém  $R_1$  znamená atom vodíku, lze připravit z odpovídajícího pyridonu vzorce IV



ve kterém  $R_3$  má shora uvedený význam, působením chloračního činidla.

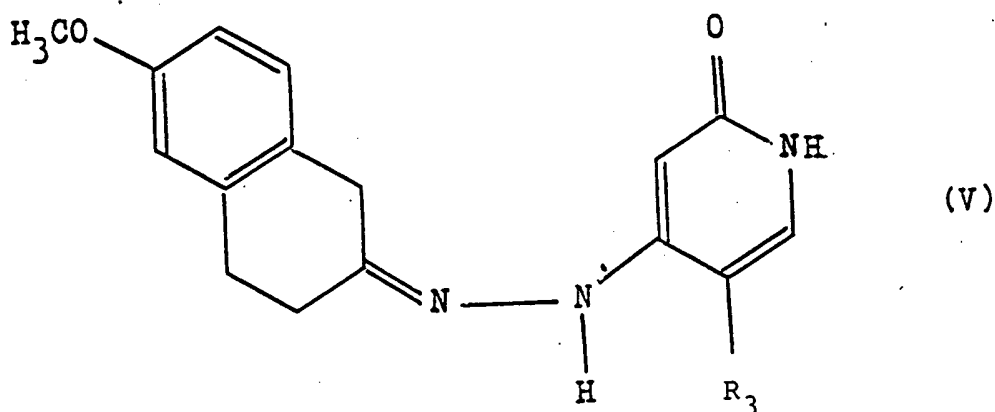
Tento postup se obvykle provádí působením chloračního činidla v prostředí tohoto činidla. Chlorační činidlo se volí ze skupiny tvořené oxychloridem fosforečným a halogenovanými deriváty fosforu, přičemž se pracuje v přítomnosti terciární báze, jako například diethylanilinu nebo dimethylanilinu, v organickém rozpouštědle, například v nitrilu, jako aceton-

trilu, při teplotě 75 až 90 °C, zejména při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Reakce se s výhodou provádí pod atmosférou dusíku.

Sloučeninu obecného vzorce II, ve kterém  $R_1$  znamená alkylovou skupinu, lze získat alkylací odpovídající sloučeniny, ve které  $R_1$  znamená atom vodíku, například působením vhodného halogenovaného derivátu za přítomnosti uhličitanu draselného.

Sloučeninu vzorce IV lze získat z hydrazonu vzorce V



Fischerovou reakcí, která je obdobou reakce popsané v publikaci C.H. Nguyen a E. Bisagni, *Tetrahedron* 42, (8), 2203 (1986).

Hydrazon vzorce V lze připravit kondenzací 4-hydrazino-5-methyl(nebo ethyl)-1H-pyrid-2-onu s 6-methoxy-2-tetralonem. Reakce se obvykle provádí v organickém rozpouštědle, například v alkoholu, jako například v ethanolu, při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

6-methoxytetralon lze získat způsobem popsaným v *J. Am. Chem. Soc.* 82, 2573 (1960).

4-hydrazino-5-methyl-1H-pyrid-2-on lze získat způsobem,

který popsali C.H. NGUYEN a E. BISAGNI v Tetrahedron, 42 (8), 2203 (1986).

Pyridobenzoinolové deriváty obecného vzorce I je možno čistit krystalizací nebo chromatografií.

Nové deriváty pyridobenzoinolu, získané způsobem podle vynálezu, je možno převádět na adiční soli s kyselinami působením kyselin v organickém rozpouštědle. Sůl se vysráží po případném zahuštění roztoku a oddělí se filtrací nebo dekantací.

Ze solí, přijatelných z farmaceutického hlediska, je možno uvést adiční soli s anorganickými kyselinami, například hydrochloridy, hydrobromidy, sírany, dusičnany, fosforečnany, nebo soli s organickými kyselinami, jako acetáty, propionáty, sukcináty, maleáty, fumaráty, methansulfonáty, p-toluensulfonáty, isethionáty nebo substituční deriváty těchto sloučenin.

Pyridobenzoinolové deriváty, získané způsobem podle vynálezu a jejich soli se mohou vyskytovat také jako hydráty. Pod rozsah předmětu vynálezu spadají rovněž hydratované formy.

V případě, že "alk" znamená rozvětvený alkylenový zbytek, tvoří uvedené deriváty isomerní formy. Tyto formy spadají rovněž pod rozsah předloženého vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou vhodné při použití zejména jako protinádorové látky.

Předmětem předloženého vynálezu je rovněž farmaceutický přípravek, který spočívá v tom, že jako účinnou složku obsahuje pyridobenzoinolový derivát obecného vzorce I, tak jak byl definován shora, popřípadě s kompatibilním a farmaceuticky použitelným ředidlem či pomocnou látkou.

Protinádorové vlastnosti sloučenin podle vynálezu je možno prokázat v koncentraci přibližně 15  $\mu\text{g}$ /kotouč při

zkouškách na diferenciální cytotoxicitu způsobem, který popsali T.H. Corbett a další, *Investigational new drug*, 4, 207 až 220 (1986) a na nádorech, naroubovaných na myš; zejména jde o leukémii P388. Zkoumané látky jsou účinné v dávkách 5 až 20 mg/kg při intraperitoneálním podání.

Toxicita u myší, vyjádřená jako maximální tolerovaná dávka, se pohybuje v rozmezí 10 až 20 mg/kg při intraperitoneálním podání.

Zvláště vhodnými sloučeninami obecného vzorce I z hlediska protinádorové účinnosti jsou ty látky, ve kterých R znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, "alk" znamená alkylenovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem se 2 až 4 atomy uhlíku,  $R_1$  znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,  $R_2$  znamená hydroxyskupinu a  $R_3$  znamená methylovou nebo ethylovou skupinu, jakož i soli těchto sloučenin a popřípadě jejich hydráty.

Ze shora uvedených sloučenin jsou zvláště zajímavé ty sloučeniny vzorce I, ve kterém R znamená methylovou skupinu, "alk" znamená alkylenovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem se 2 až 4 atomy uhlíku,  $R_1$  znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,  $R_2$  znamená hydroxyskupinu a  $R_3$  znamená methylovou skupinu, jakož i soli těchto sloučenin a popřípadě jejich hydráty.

Zvláštní význam mají následující sloučeniny:



- [(3dimethylamino)propyl]-1-amino-9-hydroxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indol, soli této látky a hydratované formy,
- (3-dimethylamino-2-methylpropyl)-1-amino-9-hydroxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indol, soli této látky a hydratované formy.

Praktické provedení způsobu podle vynálezu bude osvětleno následujícími příklady.

#### P ř í k l a d 1

8,7 g [(3-dimethylamino)propyl]-1-amino-9-methoxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indolu se vloží do reakční baňky o objemu 500 ml, opatřené míchadlem, v argonové atmosféře spolu s 220 ml 47% kyseliny bromovodíkové s hustotou 1,47.

Směs se zahřeje na teplotu varu, čímž se stane homogenní a pak se zahřívá 4 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem, načež se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Pevný odparek se rozpustí v 800 ml vody, roztok se alkalizuje 85 ml 28% roztoku amoniaku, který se přidává po kapkách, čímž se vytvoří pryžovitá sráženína.

K výsledné směsi se přidá 800 ml ethylacetátu. Směs se 1 hodinu míchá a pak se zfiltruje k odstranění malého množství nerozpustného podílu. Organická fáze se slije a matečný lóuh se dvakrát extrahuje 400ml ethylacetátu. Organická fáze se vysuší síranem sodným, zfiltruje, přidá se 16 až 20 g aktivního uhlí k odbarvení, pak se směs zfiltruje a filtrát se odpaří do sucha.

Pevný odparek se rozpustí v 80 ml acetonu, roztok se 1 hodinu míchá, pak se zfiltruje a filtrát se dvakrát promyje 15 ml chladného acetonu. Promytí acetonem se ještě jednou opakuje, čímž se získá 6,3 g žlutobéžového krystalického prášku s teplotou tání 216 až 218 °C, jde o [(3-dimethylamino)propyl]-1-amino-9-hydroxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indol.

7,5 g [(3-dimethylamino)propyl]-1-amino-9-hydroxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indolu se rozpustí v 650 ml vroucího methylethylketonu a roztok se přidá k vroucímu roztoku 6,4 g, 3 ekvivalenty kyseliny methansulfonové ve 300 ml methylethylketonu a směs se ještě 5 minut vaří pod zpětným chladičem. Vytvoří se nerozpustná pryžovitá hmota, která se postupně rozpadá na šedivý prášek v průběhu 18 hodin míchání. Pevný podíl se odfiltruje, promyje se methylethylketonem a uloží do desikátoru s obsahem oxidu fosforečného. Po 18 hodinách za sníženého tlaku 1945 Pa se tímto způsobem ve výtěžku 97 %

získá 11,7 g [(3-dimethylamino)propyl]-1-amino-9-hydroxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indoldimethansulfonátu s teplotou tání 245 až 255 °C.

670 mg [(3-dimethylamino)propyl]-1-amino-9-hydroxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indolu v roztoku ve 150 ml vroucího methanolu se vlije do 100 ml methanolu, nasyceného kyselinou chlorovodíkovou. Roztok se odpaří na objem 30 ml a přidá se 60 ml acetonu. Po 15 minutách se sraženina odfiltruje, promyje se acetonem a uloží do desikátoru za sníženého tlaku. Ve výtěžku 72 % se tímto způsobem získá 620 mg [(3-dimethylamino)propyl]-1-amino-9-hydroxy-4-methyl-5H-pyrido-[4,3-b]benzo[e]indoldihydrochloridu v hydratované formě (1,5 molekuly vody), teplota tání 250 až 260 °C za rozkladu.

350 mg [(3-dimethylamino)propyl]-1-amino-9-hydroxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]-indolu v roztoku ve 100 ml vroucího acetonu se vlije do vroucího roztoku 350 mg 3 ekvivalenty kyseliny maleinové v acetonu a směs se nechá stát v uzavřené nádobě přes noc při teplotě místnosti. Vzniklý pevný podíl se odfiltruje, promyje se acetonem a uloží na 18 hodin ve vakuu, čímž se získají béžově zbarvené mikrokrystalky [(3-dimethylamino)propyl]-1-amino-9-hydroxy-4-methyl-5H-pyrido[4,4-b]benzo[4]indoldimaleátu s teplotou tání 204 až 206 °C.

[(3-dimethylamino)propyl]-1-amino-9-methoxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indol je možno připravit následujícím způsobem.

7,2 g, 24 mmol 1-chlor-9-methoxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indolu se uloží do baňky o objemu 500 ml s obsahem 120 ml (velký přebytek) 3-dimethylaminopropylaminu a směs se zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem za míchání v dusíkové atmosféře na 72 hodin, čímž dojde k úplnému rozpadu chlorovaného derivátu, jak je možno prokázat na tenké vrstvě oxidu křemičitého.

Přebytek diaminu se odpaří na vodní lázni za sníženého tlaku a odparek se rozpustí ve vodě a roztok se alkalizuje amoniakem. Vytvořená pevná látka se zfiltruje, promyje se vodou, smísí s methylenchloridem a promyje se 150 ml vody s 10 ml amoniaku.

Organický roztok se vysuší, zfiltruje a odpaří, čímž se jako pevný odparek získá 8,7 g [(3-dimethylamino)propyl]-1-amino-9-methoxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indolu, který je čistý při chromatografii na tenké vrstvě.

1-chlor-9-methoxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indol je možno získat následujícím způsobem:

Do baňky s objemem 1 litr, opatřené magnetickým míchadlem, nálevkou pro přidávání, chladičem a přívodem pro dusík se vloží 12,2 g, 43 mmol 9-methoxy-

-4-methyl-2H,5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indol-1-onu, 10,4 g  
172 mmol acetamidu, 40 g 172mmol benzyltriethylamoniumchloridu, 110 ml acetonitrilu a 28 ml, 172 mmol čerstvě rektifikovaného diethylanilinu.

Pak se nálevkou postupně přidá 200 ml rektifikovaného oxychloridu fosforečného, čímž dojde k exothermní reakci. Směs se 10 hodin zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, po vzniku homogenní fáze se počne tvořit sraženina. Po potřebné době se směs odpaří do sucha na vodní lázni, zahřáté na 70 °C za sníženého tlaku 1945 Pa.

K získanému odparku se přidá 300 ml směsi vody a ledové drti, směs se energicky míchá 2 minuty a pak se zahřeje na teplotu varu. Vznikne žlutá sraženina, která se po zchladnutí směsi zfiltruje a promyje se uhladnou vodou. Pak se sraženina smísí s 300 ml destilované vody a směs se za studena alkalizuje amoniakem. Pak se směs nechá stát 1 hodinu za míchání a vzniklá sraženina se odfiltruje a promyje vodou. Při chromatografii na tenké vrstvě je možno prokázat očekávaný výsledný produkt, jehož R<sub>f</sub> je 0,5 a stopy výchozí látky o R<sub>f</sub> 0,36, jako rozpouštědlo se užije směs methyldichloridu a ethanolu v poměru 9 : 1, postup se provádí na silikagelu. Výsledný produkt krystalizuje z alkoholu, v němž je velmi málo rozpustný, čímž se ve výtěžku 92 % získá 12 g žlutých jehličkovitých krystalků s teplotou tání vyšší než 270 °C, R<sub>f</sub> = 0,58 na silikagelu při použití čistého ethylacetátu.

9-methoxy-4-methyl-2H,5H-pyrido[4,3-b]-benzo[e]indol-1-on je možno získat následujícím způsobem:

Do baňky se třemi hrdly a objemem 4 litry se vloží 31 g, 0,1 molu 4-(5-methyl-1H-pyrid-2-onyl)N'-2-(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalenyliden)-hydrazinu a 1 litr difenyletheru, směs se zahřívá 40 minut na teplotu varu pod zpětným chladičem za energického míchání v dusíkové atmosféře, čímž se směs stane homogenní a odbarví se. Zahřívání se pak přeručí, směs se nechá zchladnout na 200 °C a sleduje se přeměna výchozí látky. Za dalšího míchání se přidá 5 g 10% paladia na aktivním uhlí jako suspenze ve 100 ml difenyletheru a pak se postupně a opatrně (počne se vyvíjet vodík) směs opět zahřívá 40 minut na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se přidají 2 litry hexanu po zchladnutí směsi, vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje hexanem, smísí s 1 litrem vroucí kyseliny octové, roztok se zfiltruje k odstranění paladia na aktivním uhlí a paladium na aktivním uhlí se promyje nejprve 50 a pak 100 ml vroucí kyseliny octové. Filtrát se odpaří na objem 500 ml, promyje se vroucím acetonem a suší, čímž se ve výtěžku 75 % získá 22 g bleděžlutých krystalků s teplotou tání 260 °C. Jde o očekávaný 9-methoxy-4-methyl-2H,5H-pyrido[4-3-b]benzo[e]indol-1-on, mírně hydratovaný, R<sub>f</sub> = 0,36 na tenké vrstvě silikagelu, užije se směsí methyldichloridu a ethanolu v poměru 9 : 1.

N-4-(5-methyl-1H-2-pyridon-yl)-N'-2-(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naftalinylden)-hydrazin je možno připravit následujícím způsobem:

13,9 g, 0,1 mol 4-hydrazin-5-methyl-1H-2-pyridonu v 600 ml absolutního ethanolu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Roztok se stane homogenním. Přidá se 11,3 g, 0,12 mol 6-methoxy-2-tetralonu, směs se okamžitě stane heterogenní a pak se zahřívá 4 hodiny a 30 minut na teplotu varu pod zpětným chladičem. Vzniklá sraženina se odfiltruje, smísí se se 400 ml vroucího ethanolu, v němž je hydrazon velmi málo rozpustný, načech se směs zfiltruje za studena, čímž se ve výtěžku 98 % získá 15,7 g bezbarvých nepatrných krystalků výsledného produktu s teplotou tání 240 až 250 °C za rozkladu.

#### P ř í k l a d 2

3 g (3-dimethylamino-2-methylpropyl)-1-amino-9-methoxy-4-methyl-5H-pyridon[4,3-b]benzo[e]indol dimaleátu (R,S) se rozpustí ve vodě a přidá se amoniak. Pak se směs třikrát extrahuje vždy 100 ml methylenchloridu, vysuší se a odpaří do sucha, čímž se získá odpovídající volná látka, která se užije jako taková v dalším stupni.

(3-dimethylamino-2-methylpropyl)-1-amino-9-methoxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indol-(R,S), získaný tímto způsobem se smísí se 120 ml 47% kyseliny bromovodíkové s hustotou 1,47 a dále se postupuje jako v příkladu 1.

Po zahřívání 4 hodiny na teplotu pod zpětným chladičem a po zchlazení se vytvoří sraženina. Reakční směs se odpaří do sucha za sníženého tlaku, k odparce se přidá 200 ml vody a získaný roztok se zfiltruje k odstranění malého množství nerozpustného podílu. K filtrátu se přidá 20 ml triethylaminu, 30 ml koncentrovaného amoniaku a pak ještě 200 ml methylenchloridu. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se směs čtyřikrát extrahuje vždy 100 ml methylenchloridu, vysuší a odpaří do sucha.

Pevný odparek se chromatografuje na oxidu hlinitém, který se postupně promývá 500 ml methylenchloridu, 1 litrem směsi methylenchloridu a ethanolu v poměru 97 : 3 a 1 litrem směsi methylenchloridu a ethanolu v poměru 80 : 20. Odpovídající frakce se spojí a odpaří do sucha. Tímto způsobem se získá 2,1 g surového (3-dimethylamino-2-methylpropyl)-1-amino-9-hydroxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indolu (R,S).

Získaný produkt se rozpustí ve 200 ml acetonu a zahřeje na teplotu varu, pak se přidá 2,1 g



3 ekvivalenty kyseliny maleinové v roztoku v 50 ml vroucího acetonu. Směs se odpaří na polovinu svého objemu a nechá se zchladnout. Tímto způsobem se získá 2,25 g (3-dimethylamino-2-methylpropyl)-1-amino-9-hydroxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indoldimaleátu (R,S) s teplotou tání 215 až 220 °C.

Výchozí dimaleát je možno získat následujícím způsobem:

2,1 g 1-chlor-9-methoxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indolu se zahřívá 16 hodin v autoklávu na teplotu 180 °C s 3-dimethylamino-2-methylpropylaminem.

Reakce se provádí za podmínek, které byly popsány v příkladu 1, alkalizovaná směs se extrahuje methylenchloridem a chromatografuje na oxidu hlinitém, jako eluční činidlo se užije 1,5 litru methylenchloridu. Příslušné frakce se odpaří do sucha, odparek se rozpustí v 60 ml acetonu a 2 minuty se zahřívá s 2,5 g, 3 ekvivalenty kyseliny maleinové v roztoku v 50 ml acetonu. Po zchlazení a vysrážení se tímto způsobem získá 3,2 g (3-dimethylamino-2-methylpropyl)-1-amino-9-methoxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indoldimaleátu (R,S) s teplotou tání 180 °C.

### P ř í k l a d 3

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 2, avšak vychází se z [(3-dimethylamino)propyl]-1-amino-9-methoxy-4,5-dimethylpyrido[4,3-b]benzo[e]indol-trimethansulfonátu v hydratované formě ( $2\text{H}_2\text{O}$ ), čímž se získá [(3-dimethylamino)-propyl]-1-amino-9-hydroxy-4,5-dimethylpyrido[4,3-b]benzo[e]indol v hydratované formě ( $1,5\text{H}_2\text{O}$ ) ve výtěžku 95 %, teplota tání 135 až 150 °C.

Výchozí trimethansulfonát je možno získat obdobným způsobem jako v příkladu 2, avšak jako výchozí produkt je nutno užít 1-chlor-9-methoxy-4,5-dimethylpyrido[4,3-b]benzo[e]indol, produkt se získá ve výtěžku 86 %, teplota tání 115 až 125 °C.

Výchozí 1-chlor-9-methoxy-4,5-dimethylpyrido[4,3-b]benzo[e]indol je možno získat následujícím způsobem:

15 mmol 1-chlor-9-methoxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indolu se rozpustí ve 100 ml dimethylformamidu a za míchání se při teplotě místnosti přidá 1,15 ml, 18 mmol methyljodidu a 16,6 g, 120 mmol uhličitanu draselného a směs se míchá celkem 15 hodin. Pak se reakční směs odpaří do sucha za sníženého tlaku.

Odparek se smísí s vodou a roztok se extrahuje methylenchloridem, vysuší síranem hořečnatým a odpaří do sucha. Pevný odparek se nechá překrystalovat z ethanolu, čímž se ve výtěžku 86 % získá výsledný 1-chlor-9-methoxy-4,5-dimethylpyrido[4,3-b]benzo[e]indol ve formě bílých jehliček s teplotou tání 185 až 187 °C.

#### P ř í k l a d 4

[(2-dimethylamino)ethyl]-1-amino-9-methoxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indol se vloží do reakční baňky s objemem 250 ml, opatřené míchadlem a udržované v argonové atmosféře spolu s 80 ml 47% kyseliny bromovodíkové s hustotou 1,47.

Směs se zahřeje na teplotu varu, čímž se stane homogenní a pak se vaří 5 hodin pod zpětným chladičem, načež se odpaří za sníženého tlaku. Pevný odparek se rozpustí ve 400 ml vody, roztok se alkalizuje 18 ml 28% amoniaku, který se přidává po kapkách, čímž se vytvoří pryžovitá staženina.

Ke vzniklé směsi se přidá 200 ml ethylacetátu, směs se míchá přes noc a pak se zfiltruje. Organická fáze se slije a matečný louh se extrahuje dvakrát 100 ml ethylacetátu. Organická fáze se vysuší síranem

sodným, zfiltruje se, přidají se 4 g aktivního uhlí k odbarvení, směs se znovu zfiltruje a odpaří do sucha.

Pevný odparek se smísí s 30 ml acetonu a 50 ml absolutního ethanolu a homogenní směs se za tepla zfiltruje do roztoku tří ekvivalentů kyseliny maleinové ve 30 ml absolutního ethanolu, rozpouštědlo se odpaří a odparek se smísí s acetonem, čímž se získá [(2-dimethylamino)ethyl]-1-amino-9-hydroxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indoldimaleátu s teplotou tání 210 °C. Výtěžek pro všechny tři stupně, a to substituci, demethylaci a tvorbu soli je 76 %.

Výchozí látku je možno získat následujícím způsobem:

2 g 1-chlor-9-methoxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indolu se vloží do baňky s objemem 50 ml a obsahem 20 ml (velký přebytek) 2-dimethylaminoethylaminu a směs se zahřeje na teplotu varu 120 °C pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře a za míchání na 16 dnů, čímž dojde k úplné přeměně chlorovaného derivátu, jak je možno prokázat chromatografií na tenké vrstvě.

Přebytek diaminu se odpaří na vodní lázni za sníženého tlaku a odparek se rozpustí ve vodě, roztok se alkalizuje amoniakem, vzniklá pevná látka se odfiltruje, promyje se vodou, smísí se methylenchloridem

a vzniklá směs se promyje 150 ml vody s obsahem 10 ml amoniaku.

Organický roztok se vysuší, zfiltruje a odpaří do sucha, čímž se získá pevný odparek [(2-dimethylamino)ethyl]-1-amino-9-methoxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indolmaleátu s teplotou tání 184 °C.

#### P ř í k l a d 5

1,9 g [(3-amino)propyl]-1-amino-9-methoxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indolu se vloží do reakční baňky s objemem 250 ml, opatřené míchadlem a udržované v argonové atmosféře spolu se 70 ml kyseliny bromovodíkové s koncentrací 47 % a hustotou 1,47.

Směs se zahřeje na teplotu varu, čímž se stane homogenní a pak se zahřívá 5 hodin a 30 minut na teplotu varu pod zpětným chladičem, načež se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Získaný pevný odparek se rozpustí ve 200 ml vody, alkalizuje se 20 ml 28% amoniaku, který se přidává po kapkách, čímž vznikne pryžovitá sraženina.

Ke vzniklé směsi se přidá 200 ml ethylacetátu a 50 ml ethanolu, směs se ještě 1 hodinu míchá a pak se zfiltruje k odstranění malého nerozpustného

podílu. Organická fáze se slije a matečný louh se dvakrát extrahuje 100 ml ethylacetátu. Organická fáze se vysuší síranem sodným, zfiltruje, přidají se 4 g aktivního uhlí k odbarvení, směs se znovu zfiltruje a odpaří do sucha.

Pevný odparek se smísí s 300 ml acetonu, míchá se 15 minut, zfiltruje a dvakrát se promyje 10 ml chladného acetonu, čímž se ve výtěžku 80 % získá 1,5 g pevné látky, odpovídající [(3-amino)propyl]-1-amino-9-hydroxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indolu, který je hydratován 1,3 molekulami vody, bimaleát této látky má po překrytlování ze směsi ethanolu a acetonu teplotu tání 132 až 136 °C.

Výchozí látky je možno získat následujícím způsobem:

2,5 g chlorovaného derivátu se uloží do baňky s objemem 250 ml a směs se zahřívá na teplotu 160 °C spolu s 250 ml 3-aminopropylaminu (velký přebytek) za míchání pod dusíkem celkem 18 hodin, čímž dojde k úplné přeměně chlorovaného derivátu, jak je možno prokázat na tenké vrstvě oxidu křemičitého.

Přebytek diaminu se odpaří na vodní lázni za sníženého tlaku a odparek se smísí s vodou a směs se alkalizuje amoniakem. Vytvořená pevná látka se odfiltruje, promyje se vodou, usuší, čímž se získá 2,8 g pevného výsledného produktu.

Bimaleát této látky je možno získat v absolutním ethanolu za přítomnosti přebytku kyseliny maleinové se následným promytím acetone, monohydratovaná forma tohoto bimaleátu má teplotu tání 170 °C.

#### P ř í k l a d 6

[(3-dimethylamino)propyl]-1-amino-4-ethyl-9-methoxy-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indolu ve volné formě se vloží do reakční baňky s objemem 250 ml, opatřené míchadlem, v argonové atmosféře spolu se 66 ml 47% kyseliny bromovodíkové s hustotou 1,47.

Směs se zahřeje na teplotu varu, čímž se stane homogenní a pak se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 5 hodin, načež se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Pevný odparek se rozpustí ve 200 ml vody, alkalizuje se 15 ml 28% amoniaku, který se přidává po kapkách, čímž vznikne pryžovitá sraženina.

Ke směsi se přidá 200 ml ethylacetátu a směs se ještě 1 hodinu míchá. Organická fáze se slije a matečný loup se dvakrát extrahuje vždy 100 ml ethylacetátu. Organická fáze se vysuší sírnem sodným, zfiltruje, přidá se 5 g aktivního uhlí k odbarvení, směs se zfiltruje a odpaří do sucha.

Pevný odparek se smísí se 40 ml acetonu a přidá se 2,5 g kyseliny maleinové v roztoku ve 40 ml vroucího acetonu. Získá se 2,34 g bimaléátu, výtěžek je 72 % pro všechny tři etapy, substituci, demethylaci a tvorbu soli. Sól se zfiltruje a suší, čímž se získají krémově zbarvené mikrokrystalky s teplotou tání 154 °C.

Výchozí látku je možno získat následujícím způsobem:

2 g 1-chlor-4-ethyl-9-methoxy-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indolu se vloží do baňky s objemem 250 ml, obsahující 40 ml (velký přebytek) 3-dimethylamino-propylaminu a směs se zahřívá 72 hodin za míchání pod dusíkem na teplotu varu pod zpětným chladičem, po této době dojde k úplné přeměně chlorovaného derivátu, jak je možno prokázat na tenké vrstvě silikagelu.

Přebytek diaminu se odpaří na vodní lázni za sníženého tlaku a odparek se rozpustí ve vodě a roztok se alkalizuje amoniakem. Vytvořená pevná látka se odfiltruje, promyje se vodou, rozpustí v methylenchloridu a roztok se promyje 150 ml vody s obsahem 10 ml amoniaku.

Organický roztok se vysuší, zfiltruje a odpaří, čímž se získá pevný odparek očekávaného výsledného [(3-dimethylamino)propyl]-1-amino-4-ethyl-9-methoxy-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indolu.



Odpovídající bimaleát, získaný běžným způsobem taje při teplotě 154 °C.

Výchozí 1-chlor-4-ethyl-9-methoxy-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indol je možno získat následujícím způsobem:

Do baňky s objemem 500 ml, opatřené magnetickým míchadlem, přidávací nálevkou a chladičem, udržované pod dusíkem se vloží 6 g 9-methoxy-4-ethyl-2H, 5H-pyrido[4.3-b]benzo[e]-1-indolonu ve vroucím bezvodém ethanolu, 19,5 g triethylamoniumbenzylchloridu, 5,1 g acetamidu, 60 ml acetonitrilu a 13,2 g čerstvě rektifikovaného diethylanilinu.

Pak se postupně přidá 96 ml rektifikovaného oxychloridu fosforečného, čímž dojde k exothermní reakci. Směs se vaří 6 hodin a 30 minut pod zpětným chladičem, nejprve se vytvoří homogenní fáze a pak se počne tvořit sraženina. Směs se odpaří do sucha na vodní lázni s teplotou 70 °C při tlaku 1945 Pa.

K získanému odparku se přidá 600 ml směsi vody a ledové drti a směs se za energického míchání zahřeje v průběhu 2 hodin na teplotu varu. Po zchlazení vznikne žlutá sraženina, která se za studena zfiltruje a promyje se chladnou vodou, Tato sraženina se smísí s 500 ml destilované vody a směs se alkalizuje za studena amoniakem. Pak se směs míchá 1 hodinu a 30 minut, vzniklá sraženina

se odfiltruje, promyje se vodou a nechá překrystalovat z alkoholu, čímž se ve výtěžku 62 % získá celkem 4,6 g žlutých jehličkovitých krystalů 1-chlor-4-ethyl-9-methoxy-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]indolu s teplotou tání 260 °C.

Výchozí 9-methoxy-4-ethyl-2H,5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]-1-indolon je možno získat následujícím způsobem:

Do baňky s objemem 1 litr, opatřené třemi hrdly se vloží směs 14,5 g N<sup>-4-</sup>6-ethyl-1H-2-pyridonyl)-N'-2-(methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalenyliden)-hydrazinu a 350 ml difenylether a směs se zahřívá 30 minut na teplotu varu pod zpětným chladičem pod dusíkem za energického míchání. Směs se stane homogenní a odbarví se. Zahřívání se skončí, směs se nechá zchladnout na 200 °C a sleduje se přeměna výchozí látky na tenké vrstvě oxidu křemičitého (Merck), jako eluční činidlo se užije směs methylenchloridu a ethanolu v objemovém poměru 8 : 2. Rf pro hydrazon je 0,5 a pro meziproduct 0,8. Za míchání se přidají 2 g 10% paladia na aktivním uhlí v suspenzi ve 20 ml difenyletheru, přidávání se provádí postupně a velmi opatrně vzhledem k vývoji vodíku, směs se pak znovu zahřívá 30 minut na teplotu varu pod zpětným chladičem, po této době vymizí meziproduct, Rf = 0,35 pro čistý ethylacetát a 0,58 pro očekávaný produkt. Ke zchlazené směsi se přidá 400 ml hexanu, vytvořená sraženina se odfiltruje a

promyje se hexanem. Pak se smísí s 350 ml vroucí kyseliny octové, směs se zfiltruje k odstranění paladia na aktivním uhlí, katalyzátor se promyje 2 x 30 ml vroucí kyseliny octové.

Filtrát se odpaří na objem 150 ml a získaná pevná látka se odfiltruje a suší ve vakuu, čímž se v kvantitativním výtěžku získá 13,7 g bleděžlutých mikrokrystalků hydratovaného 9-methoxy-4-ethyl-2H,5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]-1-indolonu s teplotou tání vyšší než 260 °C.

Výchozí N-4-(5-ethyl-1H-2-pyridonyl)-N'-2-(methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalenylden)hydrazin je možno získat následujícím způsobem:

Směs 7 g 4-hydrazin-5-ethyl-1H-2-pyridonu a 250 ml absolutního ethanolu se vaří pod zpětným chladičem. K homogennímu roztoku se přidá 9,3 g 6-methoxy-2-tetralonu, směs se stane heterogenní a zahřívá se ještě 4 hodiny a 30 minut na teplotě varu pod zpětným chladičem, vymizení hydrazinu se kontroluje chromatografií na tenké vrstvě oxidu křemičitého (Merck), jako eluční činidlo se užije směs methylenchloridu a ethanolu v objemovém poměru 7 : 3,  $R_f = 0,75$ . Vzniklá sraženina se odfiltruje, smísí se se 100 ml ethanolu, v němž je hydrazon málo rozpustný a směs se zfiltruje za studena, čímž se ve výtěžku 85 % získá 12,1 g bezbarvých mikrokrystalků výsledného

N-4-(5-ethyl-1H-2-pyridonyl)-N'-2-(methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalenyliden)hydrazinu s teplotou tání 135 až 140 °C za rozkladu.

Výchozí 4-hydrazin-5-ethyl-1H-2-pyridon je možno získat následujícím způsobem:

Do reakční baňky, opatřené magnetickým míchadlem a chladičem se pod dusíkem vloží 12 g 4-hydroxy-5-ethyl-1H-2-pyridonu, 40 ml monoethyletheru ethylenglykolu a 11 ml hydrazinhydrátu.

Směs se vaří pod zpětným chladičem za míchání celkem 4 dny.

Pak se směs nechá stát v chladnu přes noc, pevný podíl se odfiltruje, promyje se 10 ml absolutního chladného ethanolu a pak se usuší, čímž se ve výtěžku 59 % získá 7,8 g 4-hydrazin-5-ethyl-1H-2-pyridonu ve formě monohdrátu s teplotou tání 130 až 132 °C za rozkladu.

Výchozí 4-hydroxy-5-ethyl-1H-2-pyridon byl popsán v publikaci M. Legraverend, C. H. Nguyen, A. Zerial a E. Bisagni, Nucléosides and Nucléotides 5, 125 až 134 (1986).

Účinné látky, získané způsobem podle vynálezu je možno zpracovat na farmaceutické prostředky, které obsahují jako svou účinnou složku alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I ve volné formě nebo ve formě

solí, a to v čistém stavu nebo spolu s běžnými pomocnými látkami pro farmaceutické účely. Uvedené farmaceutické prostředky je možno podávat parenterálně.

Pro parenterální podání může jít o sterilní vodné nebo nevodné roztoky, suspenze nebo emulze. Jako rozpouštědla nebo nosné prostředí je možno užít propylenglykol, polyethylenglykol, rostlinné oleje, zvláště olivový olej a organické estery, vhodné pro injekční použití, například ethyloléat. Farmaceutické prostředky mohou obsahovat různá pomocná činidla, zejména změkčovadla, emulgátory nebo dispergační činidla. Prostředky je možno sterilizovat různým způsobem, například použitím bakteriologického filtru, ozářením, zahřátím nebo přidáním činidel. Je možno je také připravit jako sterilní pevné látky, určené k rozpuštění těsně před použitím ve sterilní vodě nebo jakémkoliv jiném prostředí pro toto použití.

Tyto farmaceutické prostředky je možno použít zejména při léčbě zhoubných nádorů zažívací soustavy, plic, varlat, vaječníků a k léčbě zhoubných nádorů v oblasti hlavy a krku.

Dávky účinných látek závisí na věku, hmotnosti a dalších obvyklých faktorech.

Výhodnou formou podání je nitrožilní podání. Touto cestou se účinné látky, získané způ-

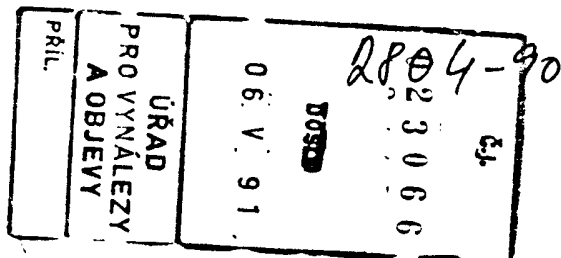
sobem podle vynálezu podávají u lidí nitrožilně v dávce 30 až 200 mg/m<sup>2</sup>.

Dále bude uveden příklad zpracování účinné látky na farmaceutický prostředek.

#### P ř í k l a d

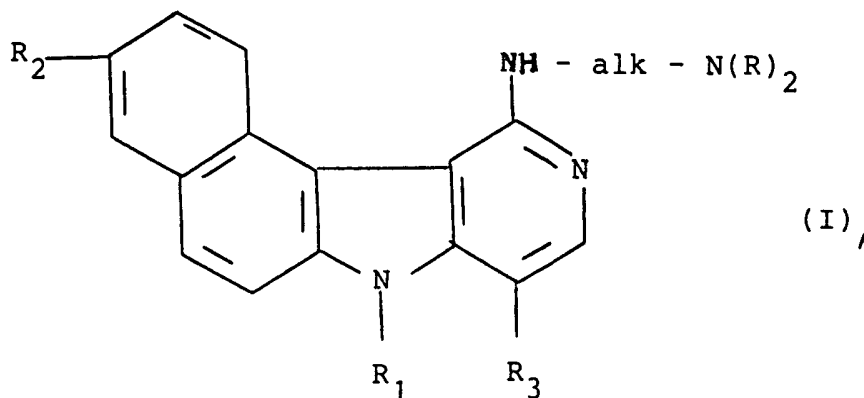
Roztok s obsahem 6,44 g [(3-dimethyl-amino)propyl]1-amino-9-hydroxy-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]-benzo[e]indoldihydrochloridu v hydratované formě (1,5 H<sub>2</sub>O) se připraví rozpuštěním tohoto množství v apyrogenním fyziologickém roztoku, roztok se doplní na 100 ml.

Získaný roztok se dělí za aseptických podmínek do ampulí v množství 2 ml na ampuli. Každá ampule, která se zataví obsahuje 100 mg uvedené účinné látky.



P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Pyridobenzoindolové deriváty obecného vzorce I



ve kterém

R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,

alk znamená alkylenovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem se 2 až 4 atomy uhlíku,

R<sub>1</sub> znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,

R<sub>2</sub> znamená hydroxyskupinu nebo methoxyskupinu a

R<sub>3</sub> znamená alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,

jakož i jejich adiční soli s kyselinami, jejich hydráty, isomerní formy a jejich směsi.

2. Pyridobenzoindolové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém buď

R znamená atom vodíku,

alk znamená alkylenovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem se 2 až 4 atomy uhlíku,

R<sub>1</sub> znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu se 1 až 2 atomy uhlíku,

R<sub>2</sub> znamená hydroxyskupinu nebo methoxyskupinu a

R<sub>3</sub> znamená alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,

nebo

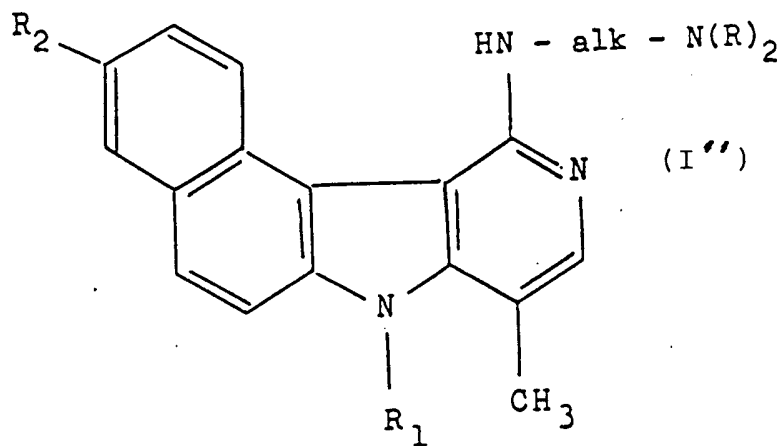
R znamená alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,

$R_1$ ,  $R_2$  a alk mají shora uvedené významy a

$R_3$  znamená ethylovou skupinu,

jakož i jejich adiční soli s kyselinami, jejich hydráty, isomerní formy a jejich směsi.

3. Pyridobenzoindolové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I''



ve kterém

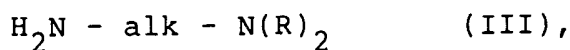
R znamená alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku, alk znamená alkylenovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem se 2 až 4 atomy uhlíku,

$R_1$  znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku a

$R_2$  znamená hydroxyskupinu nebo methoxyskupinu,

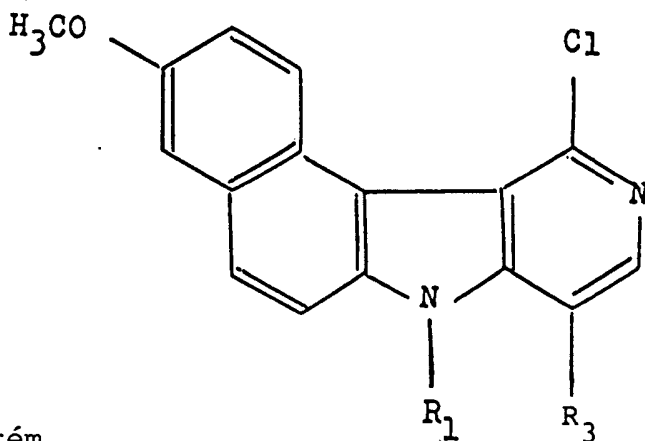
jakož i jejich adiční soli s kyselinami.

4. Způsob výroby pyridobenzoindolových derivátů obecného vzorce I, jakož i adičních solí těchto sloučenin s kyselinami, jejich hydrátů, isomerních forem a jejich směsí podle nároku 1, vyznačující se tím, že se nechá reagovat amin obecného vzorce III





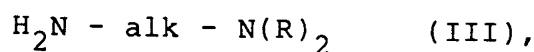
ve kterém  
alk a R mají význam uvedený v nároku 1,  
s chlorovaným derivátem obecného vzorce II



ve kterém  
R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> mají význam uvedený v nároku 1,

načež se popřípadě takto získaný methoxyderivát převede na 9-hydroxypyrido/4,3-b/benzo/e/indolový derivát a získaný produkt se popřípadě převede na svou adiční sůl s kyselinou,

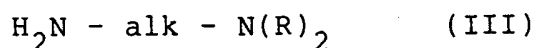
5. Způsob výroby pyridobenzoindolových derivátů obecného vzorce I, jakož i adičních solí těchto sloučenin s kyselinami podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechá reagovat amin obecného vzorce III



ve kterém  
alk a R mají význam uvedený v nároku 2,  
s chlorovaným derivátem obecného vzorce II, ve kterém R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> mají význam uvedený v nároku 2,  
načež se popřípadě takto získaný methoxyderivát převede na 9-hydroxypyrido/4,3-b/benzo/e/indolový derivát a získaný produkt se popřípadě převede na svou adiční sůl s kyselinou.

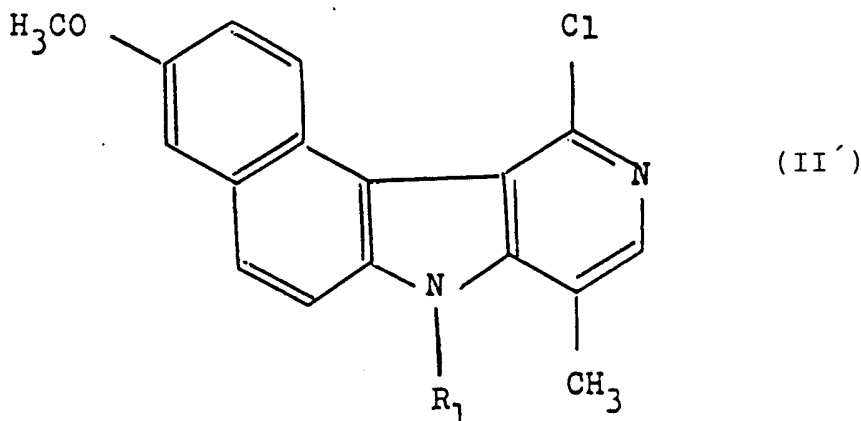
6. Způsob výroby pyridobenzoindolových derivátů obecného vzorce I<sup>a</sup>, jakož i adičních solí těchto sloučenin s kyselinami

podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechá reagovat amin obecného vzorce III



ve kterém

alk a R mají význam uvedený v nároku 3, s chlorovaným derivátem obecného vzorce II'



ve kterém

$R_1$  má význam uvedený v nároku 3, načež se popřípadě takto získaný methoxyderivát převede na 9-hydroxypyrido/4,3-b/benzo/e/indolový derivát a získaný produkt se popřípadě převede na svou adiční sůl s kyselinou.

7. Farmaceutický přípravek. v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako účinnou složku obsahuje pyridobenzoindolový derivát obecného vzorce I podle nároku 1 popřípadě s kompatibilním a farmaceuticky použitelným ředidlem či pomocnou látkou.

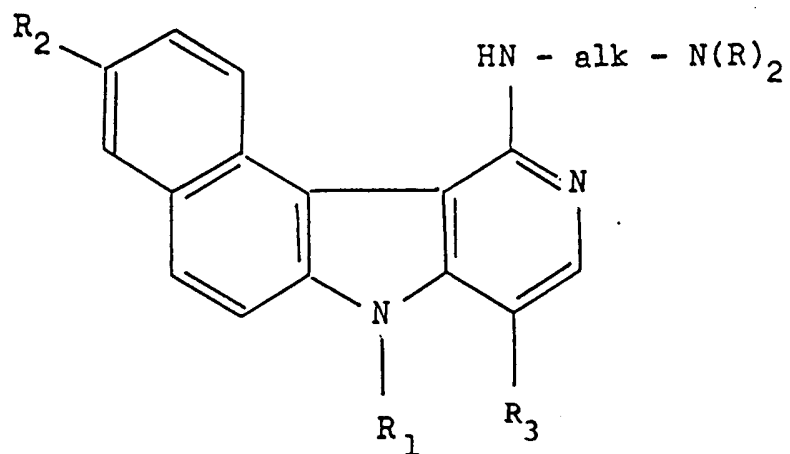
8. Farmaceutický přípravek v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako účinnou složku obsahuje pyridobenzoindolový derivát obecného vzorce I podle nároku 2 popřípadě s kompatibilním a farmaceuticky použitelným ředidlem či pomocnou látkou.

9. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako účinnou složku obsahuje pyridobenzoindolový derivát obecného vzorce I" podle nároku 3 popřípadě s kompatibilním a farmaceuticky použitelným ředidlem či pomocnou látkou.

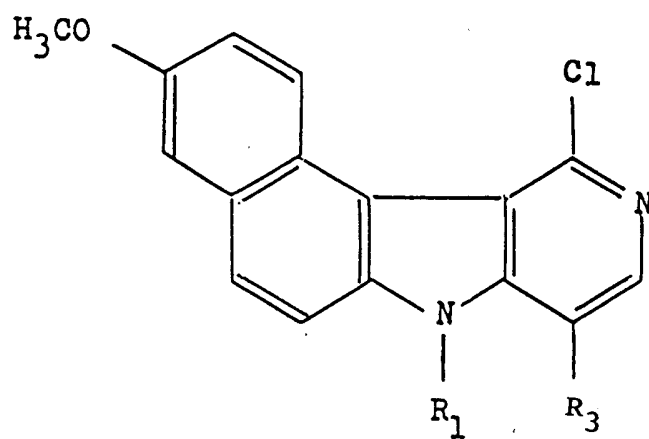
Z a s t u p u j e :

59 318/JT

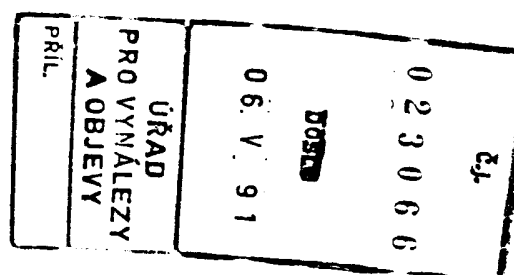
Vzorci pro anotaci (I, II) :



(I)



(II)



1  
Kdy