



Ausschliessungspatent

Erteilt gemaeß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

209 630

Int.Cl.³ 3(51) C 07 D471/04

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2460 751
(31) 331494;334195
425151;425152

(22) 16.12.82
(32) 17.12.81;24.12.81
30.09.82;30.09.82

(44) 16.05.84
(33) US;US
US;US

(71) siehe (73)

(72) MASSETT, STEPHEN S.; WATSON JR., HARRY A.; WELCH JR., WILLARD M., US

(73) PFIZER INCORPORATED, NEW YORK, US

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON FLUTROLIN

(57) 1,1-Di(p-fluorphenyl)harnstoff, 2-Carbobenzoxy-8-fluor-5-(p-fluorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol, ein wirksames Verfahren zur Umwandlung des ersteren in das letztere, ferner die Umwandlung des letzteren in 8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2-[4-(p-fluorphenyl)-4-hydroxybutyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indol (Flutrolin) oder in 8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol (eine alternative Flutrolin-Zwischenstufe) sowie ferner neue Verfahren und Zwischenstufen zum Einsatz bei der Umwandlung des letzteren in Flutrolin.

246075 1

Verfahren und Zwischenstufen zur Herstellung von Flutrolin

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf neue Zwischenstufen und Verfahren, brauchbar zur Herstellung von 8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2-[4-(p-fluorphenyl)-4-hydroxybutyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol, auch als Flutrolin bekannt, ein neuroleptisches Mittel mit wertvoller therapeutischer Aktivität, vgl. Plattner et al., US-PS 4 001 263 und Harbert et al., J. Med. Chem. 23, S. 635-643.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Plattner et al. und Harbert et al. beschreiben auch die früheste Synthese von Flutrolin: p-Fluorphenylhydrazin wird mit N-Carbethoxy-4-piperidon zu 8-Fluor-2-carbethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol kondensiert. Letzteres wird nach der Ullman-Reaktion zu dem 5-(p-Fluorphenyl)-Derivat aryliert und dann unter stark basischen Bedingungen zu 8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol hydrolysiert. Die Synthese von Flutrolin wird durch 2-Alkylierung mit 3-(p-Fluorbenzoyl)-propylchlorid und schließlich Reduktion der Keton-Gruppe zu einer Alkohol-Gruppe abgeschlossen.

Welch hat in der US-PS 4 014 890 eine alternative Synthese der gleichen früheren Zwischenstufe 8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2-

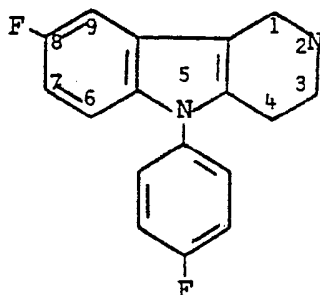
carbethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol beschrieben, nämlich durch Kondensieren von 1,1-Di(p-fluorphenyl)-hydrazin mit N-Carbethoxy-4-piperidon. Im Gegensatz zur derzeitigen 2-Carbobenzoxo-Zwischenstufe ist das frühere 2-Carbetoxy-pyridoindol ein wachsartiger, schwer zu isolierender und durch Kristallisation zu reinigender Feststoff. Ferner muß bei der weiteren Umwandlung in Flutrolin die Carbethoxygruppe unter scharfen, basischen Bedingungen abgespalten werden, was unerwünschte Nebenprodukte entstehen läßt, die die weitere Verarbeitung (insbesondere durch Hydrieren) stören und die Isolierung von Flutrolin in der für seine Verwendung in der Therapie erforderlichen hoch-gereinigten Form schwierig machen.

Welch beschreibt in der US-PS 4 267 331 die Herstellung des verwandten Hexahydropyridoindols durch reduktive Alkylierung von 8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol. Überraschenderweise verlaufen die vorliegenden reduktiven Alkylierungen, die Reduktion der Amid-Seitenkette und die Reduktion der Alkin-Seitenkette, ohne gleichzeitige Reduktion der 4a,9b-Doppelbindung und benzyllischen Hydroxyls.

Murakami et al., Heterocycles 12, S. 1571-1574 (1979) haben die Herstellung von unsymmetrischen Diarylhydrazinen durch Reaktion wässrigen Natriumhypochlorits mit unsymmetrischen Diarylharnstoffen in Ethanol beschrieben. Solche Hydrazine wurden mit Pyruvat zu N-Arylindol-Derivaten kondensiert. Im vorliegenden Falle ergaben die Bedingungen von Murakami nicht das gewünschte 1,1-Di(p-fluorphenyl)hydrazin.

Ziel und Darlegung des Wesens der Erfindung

Die erfindungsgemäß hergestellten 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]-indole werden alternativ als 1,2,3,4-Tetrahydro- γ -carboline bezeichnet. In jedem Falle wird das Ringsystem numeriert wie in der Formel.



die den Rest R definiert, wie nachfolgend verwendet.

Die vorliegende Erfindung umfaßt ein Verfahren zur Herstellung von 2-Carbobenzoxy-8-fluor-5-(p-fluorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol, das folgende Schritte umfaßt:

(a) Chlorieren von 1,1-Di(p-fluorphenyl)harnstoff mit einem Chlorierungsmittel, wie einem (C₁-C₄)Alkylhypochlorit, in einem für diese Stufe (a) reaktionsinerten Lösungsmittel zu einer ersten Zwischenstufe, 3-Chlor-1,1-di(p-fluorphenyl)harnstoff, in situ,

(b) Umlagern der 3-Chlorharnstoff-Zwischenstufe durch Einwirkung eines Alkalimetall (C₁-C₃)alkoxids in einem gegenüber der Reaktion dieser Stufe (b) inerten Lösungsmittel zu einer zweiten Zwischenstufe, 2-(C₁-C₃)carbalkoxy-1,1-di(p-fluorphenyl)hydrazin, in situ,

(c) Hydrolysieren und Decarboxylieren der Carbalkoxyhydrazin-Zwischenstufe mit Wasser in Gegenwart einer Base in einem gegenüber der Reaktion dieser Stufe (c) inerten Lösungsmittel zu einer dritten Zwischenstufe, 1,1-Di(p-fluorphenyl)hydrazin, in situ,

(d) Kondensieren der Zwischenstufe 1,1-Di(p-fluorphenyl)hydrazin mit N-Carbobenzoxy-4-piperidon in Gegenwart einer starken Säure in einem gegenüber der Reaktion der Stufe (d) inerten Lösungsmittel und Gewinnen des 2-Carbobenzoxy-8-fluor-5-(p-fluorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indols.

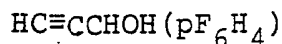
Das bevorzugte (C_1 - C_4) Alkylhypochlorit ist t-Butylhypochlorit. Das bevorzugte Alkalimetall-Alkoxid ist Natriummethylat, wodurch die zweite Zwischenstufe speziell 2-Carbomethoxy-1,1-(p-diphenyl)hydrazin ist. Die bevorzugte starke Säure ist eine Mineralsäure. Am meisten bevorzugt ist Salzsäure.

Das obige Verfahren umfaßt ferner die Hydrierung des 2-Carbobenzox-8-fluor-5-(p-fluorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indols über einem Edelmetallkatalysator zu 8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido/4,3-b/indol (R-H, einer alternative Zwischenstufe, die auch bei der Herstellung von Flutrolin brauchbar ist), oder eine ähnliche Hydrierung, aber in Gegenwart von praktisch einem Moläquivalent eines Lactols, 2-(p-Fluorphenyl)-5-hydroxytetrahydrofuran, zur Bildung von Flutrolin. In jedem Falle ist das bevorzugte Edelmetall Palladium und der bevorzugte Wasserstoffdruck 2-8 bar (at).

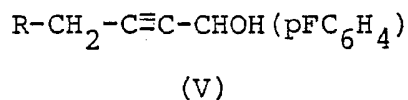
Von der vorliegenden Erfindung umfaßt wird auch die getrennte Verfahrensstufe für die Umwandlung von 8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2-carbobenzox-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol in Flutrolin als solcher, wie oben ausgeführt; und die erfindungsgemäßen neuen und wertvollen Flutrolin-Zwischenstufen 1,1-Di-(p-fluorphenyl)harnstoff und 2-Carbobenzox-8-fluor-5-(p-fluorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol.

Die Erfindung umfaßt ferner die Herstellung von Flutrolin durch Zusammenbringen von R-H (wie oben definiert) mit wenigstens einer äquimolaren Menge 2-(p-Fluorphenyl)-5-hydroxytetrahydrofuran in einem reaktionsinerten Lösungsmittel. Bevorzugte Reduktionsmittel sind (1) Alkalicyanoborhydride, vorzugsweise Natriumcyanoborhydrid, und (2) Wasserstoff, bei einem Druck von etwa 1 - 3 bar (at) und einer katalytisch wirksamen Menge eines Edelmetallkatalysators, wie Palladium oder Platin, vorzugsweise Palladium, bei einer Temperatur von etwa -10 bis 50°C. Bevorzugte Lösungsmittel für diese Umsetzung umfassen (C_1 - C_3)-Niederalkylacetate, z.B. Ethylacetat.

Die Erfindung umfaßt auch die Herstellung von Flutrolin nach der zweistufigen Folge zuerst des Kondensierens von R-H in einem reaktionsinerten polaren organischen Lösungsmittel mit wenigstens einer äquimolaren Menge einer acetylenischen Verbindung der Formel



und (bezüglich der acetylenischen Verbindung) einer äquimolaren Menge Formaldehyd in Gegenwart einer katalytisch wirksamen Menge Kupfer(I)chlorid oder Kupfer(I)bromid und des anschließenden Hydrierens des anfallenden Kondensationsprodukts der Formel

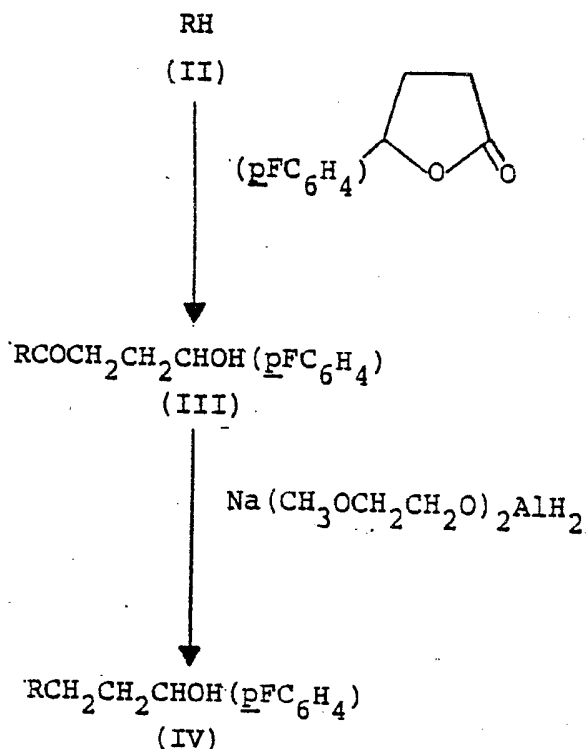


in einem reaktionsinerten Lösungsmittel bei etwa 15-75 °C und einem Wasserstoffdruck von bis zu etwa 5,25 bar (75 psig) Überdruck in Gegenwart einer katalytisch wirksamen Menge eines Edelmetallkatalysators.

Die Erfindung umfaßt auch die neue Zwischenstufe 8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2-[4-(p-fluorphenyl)-4-hydroxy-2-butylnyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol.

Die Erfindung bietet eine weitere bequeme Methode zur Herstellung von Flutrolin aus der Zwischenstufe R-H (worin R wie oben definiert ist) und leicht zugänglichen Reaktionskomponenten über eine neue, leicht zu reinigende Zwischenstufe. Diese Zwischenstufe eignet sich besonders gut zur Herstellung von Flutrolin in dem für seine Verwendung als Therapeutikum erforderlichen Reinheitszustand.

Die erfindungsgemäß beteiligten Umsetzungen und Zwischenstufen sind nachfolgend schematisch dargestellt:



worin R wie oben definiert ist.

Ein herausragendes Merkmal der Erfindung ist ein Verfahren für Flutrolin (IV), das die Reduktion von 8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2-[4-hydroxybutyryl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol (III) mit Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid bei 80 - 110°C in einem reaktionsinerten Lösungsmittel umfaßt. Überraschend ist, daß dieses Hydrid-Reduktionsmittel selektiv das Carbonyl der primären Amidgruppe zu Methylen reduziert, ohne gleichzeitige störende Reduktion der 4a,9b-Doppelbindung der Gruppe R zu 4a,9b-Dihydro und/oder der Seitenketten-benzylischen Hydroxylgruppe zu Wasserstoff.

Das obige Verfahren umfaßt ferner die Herstellung der Verbindung (III) durch Reaktion von R-H (II) mit 5-(p-Fluorphenyl)-tetrahydro-2-furanon bei 65 - 125°C in einem reaktionsinerten Lösungsmittel.

5-(p-Fluorphenyl)tetrahydro-2-furanon wird alternativ als ein 5-substituiertes Dihydro-2(3H)-furanon, als 4-substituiertes 4-Butanolid oder als 4-substituiertes 4-Hydroxybutyrolacton bezeichnet.

Der hier verwendete Ausdruck "reaktionsinertes Lösungsmittel" bezieht sich auf ein Lösungsmittel, das nicht mit den Reaktionskomponenten, Zwischenstufen oder Produkten so in Wechselwirkung tritt, daß es die Umwandlung in die gewünschte Zwischenstufe oder die Ausbeute oder Qualität des gewünschten Produkts in nachteiliger Weise beeinflußt. In allen Fällen werden geeignete reaktionsinerte Lösungsmittel offenbart und nachfolgend beispielhaft angegeben.

Die erfindungsgemäße Flutrolin-Zwischenstufe, 2-Carbobenzoxy-8-fluor-5-(p-fluorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol, wird gemäß den oben definierten vier Stufen (a) bis (d) hergestellt. Die Zwischenstufen der verschiedenen Stufen können, wenn gewünscht, isoliert werden. Es ist jedoch eines der Merkmale des erfindungsgemäßen, hochwirksamen Verfahrens, diese Zwischenstufen einfach in situ einzusetzen, womit die zeitaufwendige Isolierung und der unvermeidlich Verlust dieser wertvollen Zwischenstufen vermieden wird, während zugleich die obige Flutrolin-Zwischenstufe in hoher Reinheit erhalten wird, geeignet für weitere Verarbeitung (insbesondere Hydrierung umfassende Verarbeitung) und schließlich Flutrolin in hohem, für seine Verwendung in der Therapie erforderlichem Reinheitszustand anfällt.

Stufe a) des erfindungsgemäßen Verfahrens, die Chlorierung von 1,1-Di(p-fluorphenyl)harnstoff, kann durch Einwirkung praktisch eines Äquivalents eines (C_1 - C_4)-Alkylhypochlorits oder eines ähnlichen Chlorierungsmittels erfolgen. Aus Gründen der beiderseitigen Löslichkeit in einem üblichen Lösungsmittel wird ein Alkylhypochlorit bevorzugt; aus Gründen der leichten Verfügbarkeit und Löslichkeitseigenschaften wird t-Butylhypochlorit am meisten bevorzugt. Tieferen Temperaturen werden im allgemeinen für die Chlorierungsstufe verwendet, z.B. -10 bis 10°C , bequemerweise 0 bis 5°C , zu erreichen durch ein Eis/Wasser-Bad. Die bevorzugten reaktionsinerten Lösungsmittel sind mit Wasser mischbar, lösen leicht beide Reaktionskomponenten und eignen sich für die weiteren Stufen (b) bis (d). Besonders gut geeignet sind (C_1 - C_3)Alkanole, ins-

besondere Methanol.

Stufe (b) umfaßt die Umlagerung unter Verlust von HCl und Aufnahme der Bestandteile des (C₁-C₃)Alkanols unter Bildung der Carboalkoxyhydrazin-Zwischenstufe. Dieser Schritt ist leicht durch einfache Zugabe von praktisch zwei Äquivalenten eines Alkalimetall-(C₁-C₃)alkoxids, bequemerweise Natriummethylat, unter Beibehaltung des gleichen reaktionsinerten Lösungsmittels, wie in Stufe (a) verwendet, zu bewerkstelligen. Das Alkoxid wird bequemerweise bei der für Stufe (a) angewandten Temperatur zugesetzt. Stufe (b) verläuft leicht bei mäßigen Temperaturen, z.B. 0 bis 50°C, und wird bequemerweise bei Raumtemperaturen, gewöhnlich im Bereich von etwa 17 bis 27°C, durchgeführt.

Stufe (c), die die Basen-katalysierte Hydrolyse und Decarboxylierung umfaßt, erfolgt leicht durch einfache Zugabe überschüssigen Wassers zum Reaktionsgemisch, wobei ansonsten das gleiche reaktionsinerte Lösungsmittel beibehalten wird, wie es in den Stufen (a) und (b) verwendet wird. Stufe (c) verläuft am leichtesten bei etwas höherer Temperatur als die Stufen (a) und (b), z.B. 50 bis 100°C, vorzugsweise bei etwa 60 bis 75°C. Wenn das Lösungsmittel unter der gewünschten Reaktionstemperatur siedet, wird das Lösungsmittel teilweise abdestilliert, gegebenenfalls unter Zugabe von weiterem Wasser. Alternativ wird die Reaktion unter Druck ausgeführt.

Stufe (d), die Bildung des gewünschten Carbobenzoxypyridoindols aus dem Hydrazin der Stufe (c) und N-Carbobenzoxy-4-piperidon, umfaßt zunächst die Bildung eines Hydrazons, gefolgt von einer Cyclisierung. Wenn gewünscht, erfolgt die Anfangsphase einfach durch Zugabe des Pyridins und eines Überschusses an einer (C₁-C₄)Alkansäure, vorzugsweise und bequemerweise Essigsäure, zum Hydrazin-Produkt der Stufe (c) und Erwärmen auf etwa 60 bis 110°C, bequemerweise auf Rückfluß (etwa 65 bis 100 °C, je nach der genauen Zusammensetzung der Lösungsmittel im Reaktionsgemisch). Die Cyclisierung erfolgt dann durch Zugabe eines Überschusses einer starken Säure, vorzugsweise einer starken Mineralsäure, wie

konz. Salzsäure, worauf im gleichen erhöhten Temperaturbereich weiter erwärmt wird. Alternativ und vorzugsweise erfolgt sowohl die Hydrazon-Bildung als auch die Cyclisierung durch Erwärmen in der starken Säure, womit die separate Stufe in schwacher Säure entfällt. Das Zwischenprodukt, 2-Carbobenzoxo-8-fluor-5-(p-fluorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol, wird leicht nach Standardmethoden der Lösungsmittelverdrängung, Extraktion, Konzentration und Kristallisation gewonnen.

Im allgemeinen wird das obige Zwischenstufen-Produkt durch eine Hydrierung weiter verarbeitet, entweder eine Hydrierung zu 8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol (das dann nach einer Reihe von Methoden in Flutrolin umgewandelt werden kann, z.B., wie ferner hier offenbart oder nach den obigen Zitaten) oder durch Hydrieren in Gegenwart praktisch eines Äquivalents des Flutrolin-bildenden Lactols, 2-(p-Fluorphenyl)-5-hydroxytetrahydrofuran.

In jedem Falle erfolgt die Hydrierung in einem reaktionsinerten Lösungsmittel unter einer Wasserstoff-atmosphäre in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, wie Nickel, oder eines Edelmetalls. Solche Katalysatoren werden in zum Katalysieren des Verfahrens ausreichender Menge eingesetzt. Wie auf dem Gebiet katalytischer Hydrierung gut bekannt, variiert die Menge des erforderlichen Katalysators mit der Art des Katalysators, der Aktivität einer bestimmten Katalysatorcharge und den genauen Bedingungen der Hydrierung (z.B. Reaktor, Art und Ausmaß der Bewegung, Temperatur, Druck, Lösungsmittel). Während die Katalysatormenge im allgemeinen etwa den Mengen entsprechen, die in den Beispielen später veranschaulicht sind, legen Routineversuche in speziellen Fällen optimale Mengen fest.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Edelmetallkatalysatoren umfassen Platin, Palladium, Rhenium, Rhodium und Ruthenium, entweder des Trägertyps oder des trägerfreien Typs, sowie die bekannten katalytischen Verbindungen von ihnen, wie die Oxide, Chloride usw. Beispiele für geeignete Katalysatorträger umfassen Kohlen-

stoff, Siliciumdioxid und Bariumsulfat. Die Katalysatoren können vorgebildet oder in situ durch Reduzieren eines geeigneten Salzes der katalytischen Verbindung gebildet werden. Beispiele für bevorzugte Katalysatoren sind 5 % Pd/C, 5 % Pt/C, 5 % Rh/C, Platinchlorid, Palladiumchlorid, Platinoxid und Rutheniumoxid. Der am meisten bevorzugte Katalysator aus Gründen der Wirtschaftlichkeit und Leistungsfähigkeit ist Palladium, insbesondere Palladium auf Kohlenstoff als Träger.

Der Druck für die erfindungsgemäße Hydrierung ist unkritisch und kann im Bereich von unteratmosphärischem Druck bis zu 100 bar (at) oder darüber liegen. Mäßige Drücke von etwa 2 bis 8 bar (at) sind bevorzugt, da die Hydrierung im allgemeinen mit vernünftiger Geschwindigkeit bei diesen Drücken abläuft und die aufwendige und kostspielige Ausstattung, wie für die Hydrierung bei höherem Druck erforderlich ist, vermieden wird.

Die Hydriertemperatur ist auch unkritisch. Temperaturen im Bereich von 0 bis 75°C sind im allgemeinen zufriedenstellend. Bequemerweise werden gewöhnlich Raumtemperaturen (etwa 17 bis 27°C) bevorzugt, womit die Kosten für Kühlen oder Heizen vermieden werden.

Für die erfindungsgemäßen Hydrierprozesse sind Beispiele geeigneter Lösungsmittel (C₁-C₃)Alkylacetate, (C₁-C₄)Alkanole, Ether, wie Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Dioxan, oder Isopropylether, Glykol oder Glykolmonoether, wie 2-Methoxyethanol, Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol und Xylol, Halogenkohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid oder Chloroform, Wasser oder Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Lösungsmittel. Das bevorzugte Lösungsmittel ist entweder Ethylacetat oder ein Gemisch aus Ethylacetat und (C₁-C₃)Alkanol.

Flutrolin (als solches oder als pharmazeutisch annehmbares Salz) sowie die erfindungsgemäße alternative Flutrolin-Zwischenstufe, die auch aus der Hydrierung stammt, werden nach Standardmethoden der Lösungsmittelverdrängung, Extraktion, Konzentration und Kristallisation gewonnen, die alle auf dem Fachgebiet gut bekannt

sind.

Der erforderliche 1,1-Di-(p-fluorphenyl)harnstoff wird bequem aus Di-(p-fluorphenyl)amin durch Einwirkung von Natriumcyanat in Gegenwart von Trifluoressigsäure nach der Methode von Murakami (s.o.) hergestellt. Das Di-(p-fluorphenyl)amin wird bequem nach einer verbesserten Ullman-Methode hergestellt, vgl. J. Org. Chem. 26, S. 2721 (1961). Das erforderliche N-Carbobenzoxo-4-piperidon steht leicht durch Umsetzung von Carbobenzoxychlorid mit 4-Piperidon unter auf dem Fachgebiet gutbekannten Bedingungen oder aus N-Benzyl-4-piperidon, wie im einzelnen nachfolgend beschrieben, zur Verfügung. Schließlich erfolgt die Herstellung des benötigten Lactons entsprechend den in der US-PS 4 267 331 offenbarten Methoden (s.o.).

Flutrolin wird gegebenenfalls aus der Verbindung R-H unter typischen reduktiven Alkylierungsbedingungen hergestellt. Verfahren zur Durchführung solcher Reaktionen wurden zusammengestellt z.B. von Emerson, Organic Reactions 4, 174 (1948) und von Rylander in "Catalytic Hydrogenation Over Platinum Metals", Academic Press, New York, 1967, S. 291-303. Die Umsetzung kann mit einer großen Vielfalt von Reduktionsmitteln erfolgen, die bekanntlich für die reduktive Alkylierung sekundärer Amine mit Aldehyden und Ketonen brauchbar sind, wie z.B. Wasserstoff in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Edelmetallkatalysators, wie Platin, Palladium, Rhodium, Ruthenium oder Nickel, verschiedene Metallhydride als Reduktionsmittel, wie Natriumcyanoborhydrid, Natriumborhydrid und Lithiumborhydrid, und Ameisensäure. Bevorzugte Reduktionsmittel sind (1) Natriumcyanoborhydrid oder (2) Wasserstoff in Gegenwart von Edelmetallkatalysatoren. Besonders bevorzugte Edelmetalle sind Platin und Palladium und am meisten bevorzugt ist Palladium aus Gründen der Wirtschaftlichkeit und Leistungsfähigkeit.

Bevorzugt wird das Amin (R-H) mit einer äquimolaren Menge des Lactols, 2-(p-Fluorphenyl)-5-hydroxytetrahydrofuran, und einem der oben erwähnten bevorzugten Reduktionsmittel in Gegenwart eines reaktionsinerten organischen Lösungsmittels bei einer Temperatur

von etwa -10 bis 50°C zusammengebracht. Wenn das bevorzugte Reduktionsmittel Natriumcyanoborhydrid ist, wird wenigstens eine äquivalente Menge eingesetzt. Wenn die bevorzugten Edelmetallkatalysatoren eingesetzt werden, erfolgt die Umsetzung in Gegenwart eines molaren Überschusses an Wasserstoff.

Wie oben erwähnt, wird der Edelmetallkatalysator in einer "katalytischen Menge" eingesetzt, ein Ausdruck, der vom Fachmann auf dem Gebiet gut verstanden wird. Wenn die Edelmetallkatalysatoren und Wasserstoff eingesetzt werden, kann die Reaktion bei atmosphärischem Druck oder bei hohen Drücken bis zu etwa 3 bar (at) oder darüber ebenso leicht durchgeführt werden. Der Faktor, der gewöhnlich bestimmt, ob die Reaktion bei atmosphärischem Druck oder höherem Druck durchgeführt wird, ist der Maßstab, in dem die Reaktion durchgeführt wird. Beispielsweise ist atmosphärischer Druck bequemer, wenn die Reaktion mit einigen wenigen Gramm oder weniger an Reaktionskomponenten durchgeführt wird; in kommerziellem Maßstab jedoch ist die Anwendung höherer Drücke gewöhnlich vorzuziehen.

Beispiele für geeignete reaktionsinerte Lösungsmittel sind Niederalkylacetate mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Ethylacetat, Niederalkanole, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol und n-Butanol, Ether, wie Dimethoxyethan, Diethylenglykoldimethylether, Ethylether und Isopropylether, Glykole, wie Ethylenglykol und Diethylenglykol, und Glykolmonoether, wie 2-Methoxyethanol und Diethylenglykolmonomethylether.

Während die Reaktion bei Temperaturen von etwa -50° bis zur Rückflußtemperatur des Lösungsmittels durchgeführt werden kann, ist die bevorzugte Reaktionstemperatur von etwa -10 bis 50°C aus Gründen der Einfachheit und Effizienz. Das Produkt wird dann nach Standardmethoden isoliert und, wenn gewünscht, gereinigt, z.B. durch Kristallisation oder Chromatographie.

Gemäß einem weiteren Verfahren nach der Erfindung werden praktisch äquimolare Mengen des unsubstituierten Amin-Ausgangsmaterials

(R-H), der acetylenischen Reaktionskomponente und Formaldehyd eingesetzt, um die Kondensationsreaktion zu bewirken, die normalerweise innerhalb von etwa 1 bis etwa 24 h erfolgt. Die Umsetzung erfolgt normalerweise in einem reaktionsinerten polaren organischen Lösungsmittel, wie in einem mit Wasser mischbaren niederen Alkanol, wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol usw., oder in einem cyclischen Ether der Dioxan und Tetrahydrofuran umfassenden Klasse usw. In der Praxis werden gewöhnlich Gemische der beiden Lösungsmittelarten eingesetzt. Jede geeignete Quelle für Formaldehyd, wie Paraformaldehyd, kann für die Umsetzung verwendet werden, in der Praxis ist es aber bevorzugt, den 37%igen wässrigen Formaldehyd des Handels zu verwenden, der gewöhnlich als Formalin bekannt ist. Formaldehyd kann jedoch im Reaktionsgemisch in situ erzeugt werden, indem zuerst der leicht erhältliche Paraformaldehyd mit konzentrierter Salzsäure depolymerisiert wird. Nach beendeter Umsetzung wird die gewünschte 2-ungesättigte Zwischenstufe aus dem Reaktionsgemisch leicht gewonnen, indem die Lösungsmittel zuerst durch Abziehen unter vermindertem Druck entfernt und dann der anfallende Rückstand in einem halogenierten Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, gelöst, darauf mit verdünnter Säure und Base gewaschen und dann der getrocknete organische Extrakt unter vermindertem Druck eingeengt wird. So wird ein Rückstandsprodukt erhalten, das leicht mit einem geeigneten Lösungsmittel, wie Aceton, verrieben und, wenn nötig, durch Umkristallisieren in üblicher Weise aus einem geeigneten Lösungsmittelsystem weiter gereinigt werden kann.

Das anfallende acetylenische Kondensationsprodukt (V) wird dann der katalytischen Hydrierung unterworfen, vorzugsweise unter Einsatz eines Edelmetallkatalysators, wie Palladium, gewöhnlich suspendiert auf einem geeigneten Katalysatorträger, wie Kohlenstoff oder Bariumsulfat und dergleichen. Das bevorzugte Lösungsmittel für diese Umsetzung ist das gleiche, das bei der Kondensation eingesetzt wurde, nämlich ein niederes Alkanol, wie Methanol, oder ein cyclischer Ether, wie Tetrahydrofuran, oder Gemische hiervon. Nach Ende der Reduktion wird der Katalysator leicht vom Reaktionsgemisch durch Filtration abgetrennt und das Lösungsmittel

danach vom anfallenden Filtrat unter vermindertem Druck abgezogen. So wird ein Rückstandsrohprodukt erhalten, das dann leicht Standard-Reinigungstechniken unterworfen werden kann, wie dem Lösen in heißem Ethylacetat, gefolgt von einer Zugabe von n-Hexan usw., um das gewünschte Endprodukt (nämlich Flutrolin) in praktisch reiner Form zu liefern.

Die erforderlichen acetylenischen Reagentien sind bekannte Verbindungen, die leicht durch Behandeln der geeigneten Benzaldehyd-Verbindung mit Acetylen in Gegenwart von n-Butyllithium nach der allgemeinen Arbeitsweise, beschrieben von M.M. Midland im Journal of Organic Chemistry, Band 40, Nr. 15, S. 2250 (1975), synthetisiert werden können, um das gewünschte 1-Hydroxy-1-phenyl-2-propin zu liefern.

Die weitere Umwandlung und bei den erfindungsgemäßen Verfahren beteiligte Zwischenstufen sind oben schematisch dargestellt und zusammengefaßt, d.h. (II) $\longrightarrow$ (III) $\longrightarrow$ (IV).

Für die Natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid-Reduktion eignen sich aromatische Kohlenwasserstoffe (wie Benzol, Toluol, Xylole, Chlorbenzol) gut als reaktionsinerte Lösungsmittel. In der Tat ist dieses Hydrid in einem solchen Lösungsmittel im Handel erhältlich. Das bevorzugte Lösungsmittel ist Toluol oder ein Benzol/Toluol-Gemisch. Die Reduktion erfolgt bei erhöhter Temperatur (z.B. 80-110°), bequemerweise bei der Temperatur auf einem Dampfbad. Wenigstens 3 Äquivalente des Hydrids (1,5 Mol/Mol) sind erforderlich. Die Reaktion wird jedoch nicht in nachteiliger Weise durch die Verwendung eines Hydrid-Überschusses (z.B. 4 Äquivalente) beeinträchtigt. Tatsächlich verhilft ein gewisser Überschuß der Reaktion zum Abschluß in einer vernünftigen Zeitspanne. Die erfindungsgemäße selektive Reduktion von Amid unter Erhalt der 4a,9b-Doppelbindung und benzyllischen Hydroxyls ist besonders überraschend im Hinblick auf die Tatsache, daß solch ein Überschuß an Hydrid-Reduktionsmittel gewöhnlich angewandt wird.

Für die Reaktion von R-H (II) mit 5-(p-Fluorphenyl)tetrahydro-2-furanon wird ersteres einfach mit letzterem erwärmt. Wenigstens 1 Mol-Äquivalent des Furanons wird eingesetzt, gewöhnlich ist es aber bequemer, einen Überschuß zu verwenden, um die vollständige Umwandlung des wertvolleren R-H in vernünftiger Zeit zu erzwingen. Geeignete Lösungsmittel umfassen aromatische Kohlenwasserstoffe, chlorierte Kohlenwasserstoffe und Ether, wie oben definiert. Wieder ist das bevorzugte Lösungsmittel Toluol.

8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]-indol (R-H, II), das für die obigen Verfahrensvarianten erforderlich ist, steht nach einer Reihe von Methoden (s.o.) zur Verfügung, vorzugsweise nach der nachfolgend beispielhaft ausgeführten Methode.

5-(p-Fluorphenyl)-2-furanon wird leicht durch Säure-katalysierte Lactonbildung aus 4-(p-Fluorphenyl)-4-hydroxybuttersäure hergestellt. Letztere wird bequem durch Natriumborhydrid-Reduktion von 3-(p-Fluorbenzoyl)propionsäure hergestellt, die wiederum bequem aus Fluorbenzol und Bernsteinsäureanhydrid nach der Friedel-Craft-Reaktion hergestellt wird.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht. Es sollte jedoch klar sein, daß die Erfindung nicht auf die speziellen Einzelheiten dieser Beispiele beschränkt ist.

Ausführungsbeispiele

Herstellung 1

N-Carbobenzoxy-4-piperidon

N-Benzyl-4-piperidon (122,2 g, 0,645 Mol) in 500 ml Toluol wurde auf 45 °C erwärmt. Benzylchlorformiat (130 ml, 155 g, 0,915 Mol) wurde in einem dünnen, stetigen Strom zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h auf Rückfluß erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt, mit 250 ml H₂O verdünnt und 0,5 h kräftig gerührt. Die organische

Schicht wurde abgetrennt, einmal mit 400 ml 6 n HCl und dann einmal mit 100 ml gesättigter NaCl gewaschen, (über MgSO_4) getrocknet, mit Aktivkohle behandelt und zu einem Öl eingeeengt. Das Öl wurde zwischen 400 ml Ethylacetat und 400 ml H_2O , das 67,0 g NaHSO_3 enthielt, verteilt, 0,5 h gerührt und die wässrige Schicht abgetrennt, mit drei Portionen Ether gewaschen, mit wässriger NaOH basisch gemacht und mit frischem Ether extrahiert. Die Etherschicht wurde getrocknet und wieder eingeeengt, um gereinigtes Titelprodukt als Öl, 136,1 g, zu ergeben.

Herstellung 2

3-(p-Fluorbenzoyl)propionsäure

Eine Suspension von 170 g wasserfreiem Aluminiumchlorid und 266 g Fluorbenzol wurde unter Stickstoff bei 10°C gerührt, während Bernsteinsäureanhydrid (54,4 g) in kleinen Anteilen zugesetzt wurde. Das Gemisch wurde 1,5 h bei 10 bis 20°C gerührt und dann auf einem Dampfbad 45 min erwärmt. Das Gemisch wurde auf 1,2 kg Eisbruch, 280 ml 6 n HCl enthaltend, gegossen. Das Produkt wurde in Methylenchlorid extrahiert, das mit H_2O gewaschen und dann in 2 n NaOH rückextrahiert wurde. Der basische Extrakt wurde mit Aktivkohle behandelt und mit HCl angesäuert, um Titelprodukt auszufällen, 94 g, Schmp. $98,5$ bis 101°C . Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Hexan ergab 90,6 % Ausbeute, Schmp. 99 - 101°C .

Herstellung 3

5-(p-Fluorphenyl)tetrahydro-2-furanon

Zu dem basischen Extrakt der vorangehenden Herstellung wurden 0,55 Mol-Äquivalent Natriumborhydrid portionsweise über 45 min gegeben, wobei die Temperatur auf 41°C stieg. Das Reaktionsgemisch konnte sich über 3 h auf Raumtemperatur abkühlen und wurde dann mit konzentrierter HCl angesäuert. Die Zwischenstufe 4-(p-Fluorphenyl)-4-hydroxybuttersäure wurde in Methylenchlorid extra-

hiert. Ein halbes Volumen 6 n Salzsäure wurde zu dem organischen Extrakt gegeben und das Gemisch 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und vakuumdestilliert, um Titelprodukt als wachsartigen, tiefschmelzenden Feststoff zu ergeben. Ausbeute 82 %, Sdp. $120^{\circ}\text{C}/0,05\text{ mm}$.

Herstellung 4

200 ml trockenes Tetrahydrofuran wurden auf -60°C in einem Trockeneis/Aceton-Bad gekühlt und dann Acetylengas in das Lösungsmittel eingeleitet, bis 8,0 g (0,307 Mol) sich gelöst hatten. Die anfallende Lösung wurde dann zu einer zweiten 200 ml-Menge trockenen Tetrahydrofurans, auf -70°C gekühlt, in einem ausgeflämmten 1 l-Dreihals-Rundkolben, ausgestattet mit Magnetührer, Zugabetrichter und Stickstoffeinleitungsrohr für die Schaffung einer trockenen Stickstoffatmosphäre, gegeben. Zu dieser Lösung wurden dann langsam 99 ml einer 2,22 m Lösung von n-Butyllithium (0,22 Mol) mit solcher Geschwindigkeit gegeben, daß die Innentemperatur unter -65°C blieb. Nach beendeter Zugabe wurde eine Lösung aus 24,82 g (0,20 Mol) p-Fluorbenzaldehyd, gelöst in 80 ml Tetrahydrofuran, mit solcher Geschwindigkeit zugesetzt, daß die Innentemperatur wieder unter -65°C blieb. Das Reaktionsgemisch wurde dann bei -72°C 30 min gerührt und konnte sich dann über weitere 30 min auf $+5^{\circ}\text{C}$ erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 80 ml Wasser abgeschreckt, dann mit wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt, um eine pastenartige Masse und eine überstehende organische Flüssigkeit zu bilden. Die organische Schicht wurde dekantiert und mit zwei nachfolgenden Etherwäschen der Kaliumcarbonatmasse vereinigt. Die anfallende orange-farbene Lösung wurde dann über frischem, wasserfreiem Kaliumcarbonat etwa 16 h (über Nacht) getrocknet und anschließend im Vakuum destilliert, um 20,5 g (68 %) reines 1-Hydroxy-1-(p-fluorphenyl)-2-propin, Sdp. $98-101^{\circ}\text{C}/1067\text{ Pa}$ (8 mm Hg) zu ergeben. Eine zweite Herstellung ergab 92 % Ausbeute an Reinprodukt, Sdp. $104^{\circ}\text{C}/1200\text{ Pa}$ (9 mm Hg).

Analyse berechnet für C_9H_7FO : C 71,98; H 4,70; F 12,65
gefunden: C 71,71; H 4,99; F 12,70

Beispiel 1

1,1-Di(p-fluorphenyl)harnstoff

Di(p-fluorphenyl)amin (102,5 g, 0,5 Mol) und NaOCN (65 g, 1,0 Mol) wurden in 700 ml CH_2Cl_2 bei 16°C gerührt. F_3CCOOH (84,5 ml, 117 g, 1,025 Mol) wurde als dünner Strom über 5 min zugegeben, wobei sich das Reaktionsgemisch exotherm auf 28°C erwärmte. Die exotherme Erscheinung gipfelte bei 32°C kurz nach beendeter Zugabe. Das Reaktionsgemisch wurde bei 23-25°C 21 h gerührt, mit 350 ml H_2O verdünnt und 0,5 h gerührt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und 0,25 h mit 40 g NaOH in 500 ml H_2O gerührt. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht mit 100 ml CH_2Cl_2 rückgewaschen. Die vereinigte organische Schicht und Rückwaschlösung wurden (über $MgSO_4$) getrocknet, auf 600 ml eingeeengt, mit 600 ml Isopropanol verdünnt, erneut auf 600 ml eingeeengt, erneut mit 600 ml frischem Isopropanol verdünnt, erneut auf 800 ml eingeeengt, erneut mit 400 ml frischem Isopropanol verdünnt und wieder auf 800 ml eingeeengt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur (Produkt begann zu kristallisieren) und auf 0 bis 5°C gekühlt. Titelprodukt wurde durch Filtrieren gewonnen, 104,9g, Schmp. 150-153°C.

Beispiel 2

Stufe (a) 1,1-Di(p-fluorphenyl)-3-chlorharnstoff

t-Butylhypochlorit (7,5 g, 0,070 Mol) wurde zu 1,1-Di(p-fluorphenyl)harnstoff (17,5 g, 0,071 Mol) in 440 ml Methanol bei 0 bis 5°C gegeben und das Gemisch 1 h bei dieser Temperatur gerührt, um eine Lösung zu ergeben, die das Titelprodukt der Stufe (a) enthielt.

Stufe (b) 1,1-Di(p-fluorphenyl)-2-carbomethoxyhydrazin

Bei 0 bis 5°C wurde Natriummethylat (7,55 g, 0,14 Mol) in 100 ml Methanol zu der Lösung des Produkts der Stufe (a) gegeben. Das Gemisch wurde 0,5 h bei 0 bis 5°C und 2 h bei Raumtemperatur gerührt, um eine Lösung des Titelprodukts der Stufe (b) zu ergeben.

Stufe (c) 1,1-Di(p-fluorphenyl)hydrazin

Wasser (100 ml) wurde zu der Lösung des Produkts der Stufe (b) gegeben und Methanol abdestilliert, bis die Topftemperatur 74°C war. Das Gemisch wurde dann 16 h rückflußgekocht und schließlich auf Raumtemperatur gekühlt, um eine Lösung des Titelprodukts der Stufe (c) zu ergeben.

Stufe (d) 8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2-carbobenzoxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol

Die Lösung aus Stufe (c) wurde mit 35 ml Essigsäure verdünnt, und 16,2 g (0,0695 Mol) N-Carbobenzoxo-4-piperidon wurden zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min auf Rückfluß erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt, mit 60 ml konz. HCl angesäuert und weitere 1,5 h rückflußgekocht. Nach Zugabe von 100 ml Wasser wurde die Lösung 5 min rückflußgekocht und heiß filtriert. Die Feststoffe wurden mit Wasser bei 45°C gewaschen, dann mit 50 ml kaltem Methanol und dann in 400 ml CH₂Cl₂ gelöst. Die anfallende Lösung wurde (über MgSO₄) getrocknet, mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Durch wiederholte Zugabe von Methanol und Destillation bis zu einer Endtopftemperatur von 65°C und einem Endvolumen von 200 ml wurde CH₂Cl₂ durch Methanol verdrängt. Der anfallende Brei des Titelprodukts der Stufe (d) wurde durch Filtrieren gewonnen, 17,8 g, Schmp. 157-160°C.

Analyse berechnet für C₂₅H₂₀N₂O₂F₂: C 71,76; H 4,82; N 6,70; m/e 418
gefunden: C 71,76; H 4,91; N 6,69; m/e 418

Beispiel 3Stufe (a) 1,1-Di(p-fluorphenyl)-3-chlorharnstoff

t-Butylhypochlorit (22,8 g, 0,21 Mol) wurde zu 1,1-Di(p-fluorphenyl)harnstoff (49,4 g, 0,2 Mol) in 750 ml Methanol bei 0 bis 5° gegeben und das Gemisch 0,5 h gerührt, um eine dünne Aufschlammung herzustellen, die das Titelprodukt der Stufe (a) enthält.

Stufe (b) 1,1-Di(p-fluorphenyl)-2-carbomethoxyhydrazin

Bei 0 bis 5°C wurde Natriummethylat (22,7 g) in 250 ml Methanol in einem dünnen Strom über 5 min zu dem Produktgemisch der Stufe (a) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min auf 40 bis 45°C erwärmt, um eine milchige Lösung des Titelprodukts der Stufe (b) zu ergeben.

Stufe (c) 1,1-Di(p-fluorphenyl)hydrazin

NaOH (40 g) in 175 ml H₂O wurde zu dem Produktgemisch der Stufe (b) gegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur destilliert, um das Methanol zu entfernen, und der wässrige Rückstand wurde 25 h rückflußgekocht und auf Raumtemperatur gekühlt, um eine Lösung des Titelprodukts der Stufe (c) zu ergeben.

Stufe (d) 8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2-carbo-benzoxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol

Die Lösung aus Stufe (c) wurde mit 300 ml konz. HCl verdünnt, wobei 35°C oder weniger aufrecht erhalten wurden. N-Carbobenzoxo-4-piperidon (46,6 g, 0,2 Mol) wurde zugesetzt und das Gemisch 1 h auf Rückfluß erwärmt. Die anfallende dicke Aufschlammung wurde heiß mit Wasser filtriert und mit Methanol gewaschen, 64,6 g. Die Feststoffe wurden in 400 ml CH₂Cl₂ aufgenommen, mit Kohle behandelt, (über MgSO₄) getrocknet und das CH₂Cl₂ durch Methanol auf ein Endvolumen von 500 ml verdrängt und gereinigtes Titelprodukt

der Stufe (d) durch Filtrieren gewonnen, 60,9 g, identisch mit Titelprodukt des Beispiels 2.

Beispiel 4

8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2-[4-(p-fluorphenyl)-4-hydroxybutyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol (Flutrolin)

In einer Parr-Flasche wurden 5 % Pd/C (5 g, 50 %, wasserfeucht), 8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2-carbobenzoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol (5,0 g, 0,0119 Mol) in 100 ml Ethylacetat und 5,5 g (0,03 Mol) 5-(p-Fluorphenyl)-2-hydroxytetrahydrofuran in 100 ml Ethylacetat zusammengebracht. Das Gemisch wurde gerührt und bei 2,1-2,8 bar (30-40 psig) Überdruck 20 h hydriert. Die Lösung wurde filtriert, um Katalysator rückzugewinnen, gewaschen wurde mit Ethylacetat und CH_2Cl_2 . Das Filtrat und die Waschflüssigkeit wurden im Vakuum zu einem viskosen Öl eingeeengt. Das Öl wurde in 400 ml Ethylacetat gelöst und filtriert. Die Lösung wurde zu einem Öl eingeeengt, mit 150 ml Ether verdünnt und filtriert, um Titelprodukt zu ergeben, 3,8 g, Schmp. 145-149°C.

Beispiel 5

8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol

In einer Parr-Flasche wurden 5 % Pd/C (10 g, 50%ig wasserfeucht) und 60 g 8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2-carbobenzoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]-indol (60 g, 0,143 Mol) in 400 ml Ethylacetat und 100 ml Methanol zusammengegeben und das Gemisch bei 3,1 - 5,6 bar (44-80 psig) Überdruck 4 h hydriert. Katalysator wurde durch Filtrieren gewonnen und das Filtrat im Vakuum zu Feststoffen eingeeengt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen, mit Kohle behandelt, (über Na_2SO_4) getrocknet und CH_2Cl_2 mit Hexan durch Destillation bis zu einer Endtopftemperatur von 70°C verdrängt. Das weiße, kristalline Produkt wurde durch Filtrieren gewonnen, 35,6 g, Schmp. 126-129°C.

Beispiel 6Flutrolin

6,42 g (20,0 mMol) 8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol-Hydrochlorid, hergestellt gemäß der US-PS 4 001 263 (s.o.), wurde portionsweise zu einem rasch gerührten Gemisch aus 109 ml Ethylacetat, 27 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung und 27 ml Wasser gegeben. Ein klares Zweiphasensystem entstand nach kräftigem Rühren bei Raumtemperatur für etwa 30 min. Die Schichten wurden getrennt und die nasse Ethylacetatschicht zu etwa 25 ml einer Ethylacetatlösung gegeben, die etwa 30 mMol 2-(p-Fluorphenyl)-5-hydroxy-tetrahydrofuran enthielt. Die Lösung der Reaktionskomponenten wurde in eine Druckflasche gebracht, 1,74 g 5% Pd/C (50 % wasserfeucht) wurden zugesetzt und das Gemisch wurde bei 2,1 bar (30 psi) in einer Parr-Apparatur 71 h hydriert. Die Gesamt-Wasserstoffaufnahme betrug etwa 1,54 bar (22 psi). Der Katalysator wurde filtriert, erneut in 50 ml Ethylacetat aufgeschlämmt und erneut filtriert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde die Reaktionslösung unter vermindertem Druck auf etwa 50 ml eingeeengt, 200 ml Hexan wurden zugesetzt und die Lösung nochmals im Vakuum auf etwa 50 ml eingeeengt. Die hellgelbbraune Aufschlammung wurde in einem Eisbad 30 min granuliert, filtriert und mit kaltem Hexan gewaschen, um 8,03 g (82 %) Flutrolin, Schmp. 143,5-145,5°C, zu ergeben.

Beispiel 7Flutrolin-Hydrochlorid-Hydrat

Ein Gemisch aus 333 mg (1,82 mMol) 2-(p-Fluorphenyl)-5-hydroxy-tetrahydrofuran und 500 mg (1,75 mMol) 8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol in 20 ml Methanol in einem 100 ml-3-Halsrundkolben mit Magnetührer, Tropftrichter und N₂-Atmosphäre wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt, und dann wurde eine Lösung von 110 mg (1,75 mMol) Natriumcyanoborhydrid in

5 ml Methanol über 20 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde dann 3 h bei Raumtemperatur gerührt, worauf Dünnschichtchromatographie (4:1 Ethylacetat/Methanol) die Reaktion als im wesentlichen beendet nachwies. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgezogen und die Rückstände zwischen Ether und wässriger Natriumhydroxidlösung verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit einer weiteren Ether-Waschlösung zur wässrigen Phase vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und mit einer Lösung von Chlorwasserstoffgas in trockenem Ether behandelt, um die Titelverbindung, 600 ml (76 % Ausbeute), Schmp. 233-235°C, zu ergeben.

Analyse,

ber.: C 64,22; H 5,34; N 5,54

gef.: C 64,48; H 5,27; N 5,78

Beispiel 8

8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2-[4(p-fluorphenyl)-4-hydroxy-2-butenyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol $[R-CH_2C\equiv CCHOH(PF_6H_4)]$

Eine Lösung aus 9,47 g (0,033 Mol) 8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol, gelöst in 150 ml absolutem Ethanol, wurde in einen 500 ml-Kolben unter trockener Stickstoffatmosphäre gebracht und auf etwa 35°C erwärmt und dann mit 2,78 ml einer 37%igen wässrigen Formaldehydlösung (0,033 Mol) und 1,64 g Kupfer(I)chlorid behandelt. Sobald das Reaktionsgemisch homogen wurde (1-2 min), wurde eine Lösung aus 5,0 g (0,033 Mol) 1-Hydroxy-1-(p-fluorphenyl)-2-propin, gelöst in 80 ml Dioxan, zugegeben. Das anfallende Gemisch wurde dann über Nacht bei Raumtemperatur etwa 16 h gerührt. Danach wurden die Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und die Rückstände anschließend in 300 ml Methylenchlorid gelöst. Nach dem Waschen mit verdünnter Salzsäure und verdünntem Ammoniumhydroxid wurde die organische Phase über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das anfallende Filtrat wurde dann nahezu zur Trockne unter ver-

mindertem Druck eingeengt und der so erhaltene Rückstand anschließend mit 100 ml Aceton behandelt, um eine Aufschlammung zu bilden. Der blaßgelbe Feststoff, der anfiel, wurde anschließend durch Abnutschen gewonnen und darauf aus 400 ml Aceton und 100 ml Methanol umkristallisiert, um 5,8 g (39 %) reines Titelprodukt, Schmp. 194-196°C, zu ergeben.

Analyse berechnet für $C_{27}H_{21}F_3N_2O$: C 72,63; H 4,72; N 6,27
 gefunden: C 72,33; H 4,94; N 6,39

Beispiel 9

Flutrolin

Eine Lösung aus 100 mg (0,245 mmol) Titelprodukt des vorhergehenden Beispiels, gelöst in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran, wurde mit 100 ml 5% Pd/BaSO₄-Katalysator behandelt und in einer Wasserstoffatmosphäre 90 min gerührt. Danach wurde der Katalysator vom Reaktionsgemisch durch Filtrieren abgetrennt und das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck abgezogen, um ein rohes Rückstandsprodukt zu liefern. Letzteres wurde dann in 1,0 ml heißem Ethylacetat gelöst und die anfallende Lösung anschließend mit 15 ml n-Hexan verdünnt, um beim Abkühlen 65 mg (65 %) Flutrolin in Form einer kristallinen Abscheidung zu ergeben. Das Reinprodukt schmolz bei 143-144°C und war in jeder Hinsicht identisch mit einer authentischen Probe, hergestellt nach der in der US-PS 4 001 263 beschriebenen Arbeitsmethode, wie dünnschichtchromatographisch gezeigt.

Beispiel 10

8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2-[4-(p-fluorphenyl)-4-hydroxybutyryl]-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol [R-COCH₂CH₂CHOH(p-FC₆H₄)]

Ein Gemisch von 8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol (0,01 Mol) und 5-(p-Fluorphenyl)tetrahydro-2-

furanon (2,0 g) in Toluol wurde auf einem Dampfbad über Nacht erwärmt. Ein weiteres Gramm 5-(p-Fluorphenyl)tetrahydro-2-furanon wurde zugesetzt und die Lösung weitere 5 h auf dem Dampfbad gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt und in ein gerührtes Gemisch aus 100 ml Wasser und 100 ml Ethylacetat gegossen. Ausgefallene Feststoffe wurden abfiltriert und die Ethylacetatschicht abgetrennt und im Vakuum zu einem Öl eingeeengt. Das Öl wurde an einer kurzen Kieselgelsäule mit Ethylacetat als Elutionsmittel und unter dünn-schichtchromatographischer Überwachung chromatographiert. Saubere Produktfraktionen wurden vereinigt und eingeeengt, um gereinigtes Titelprodukt als ein Öl zu ergeben, 2,7 g, R_f 0,43 bei Kieselgel-Dünn-schichtchromatographie mit 9:1 CHCl_3 :Methanol als Elutionsmittel; PNMR/ CDCl_3 /TMS mit δ -4,4 ppm für $-\text{OH}$; IR (KBr) 1626 cm^{-1} .

Beispiel 11

Flutrolin $[\text{R}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOH}(\text{p}-\text{FC}_6\text{H}_4)]$

Eine Lösung von 1,16 g 8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2-[4-(p-fluorphenyl)-4-hydroxybutyryl]/2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol (0,0025 Mol) in Toluol (35 ml) wurde unter Stickstoff gerührt, während 0,0132 Mol Natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid (70 % in Benzol) zugesetzt wurden. Das anfallende Gemisch wurde auf einem Dampfbad eine Stunde erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt, in Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde im Vakuum eingeeengt. Der anfallende Rückstand wurde an Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel und unter dünn-schichtchromatographischer Überwachung (zwei Lösungsmittelsysteme: 9:1 CHCl_3 :Methanol und Acetonitril) mit authentischem Flutrolin als Kontrolle chromatographiert. Produktfraktionen wurden vereinigt, zur Trockne eingeeengt, der Rückstand mit Diisopropylether verrieben, um Titelprodukt zu ergeben, 175 mg, Schmp. 141,5-144, Misch-Schmelzpunkt mit authentischem Flutrolin ohne Schmelzpunkt-erniedrigung.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Flutrolin (8-Fluor-5-(p-fluorphenyl)-2-[4-(p-fluorphenyl)-4-hydroxybutyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol), gekennzeichnet dadurch, daß es die Hydrierung von 2-Carbobenzoxy-8-fluor-5-(p-fluorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]-indol über einem Edelmetallkatalysator in Gegenwart praktisch eines Mol-Äquivalents 2-(p-Fluorphenyl)-5-hydroxytetrahydrofuran bei 0 bis 75°C in einem reaktionsinerten Lösungsmittel umfaßt.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß das Edelmetall Palladium und der Wasserstoffdruck 2 bis 8 bar (2 bis 8 at) ist.