



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **173995**

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 D 487/04

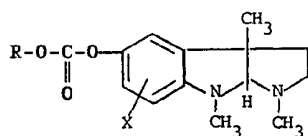
Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	901385	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	26.03.90	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	26.03.90	(30) Prioritet	27.03.89, US, 329171
(41) Alm. tilgj.	28.09.90		
(44) Utlegningsdato	22.11.93		
(71) Patent søker	Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Inc, P.O. Box 2500, Somerville, NJ 08876-1258, US		
(72) Oppfinner	Edward J. Glamkowski, Warren, NJ, US Yulin Chiang, Convent Station, NJ, US Barbara E. Kurys, Elmwood Park, NJ, US		
(74) Fullmektig	Kari O. Hanssen, Bryns Patentkontor AS, Oslo		

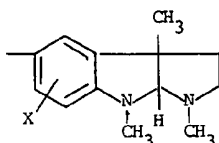
(54) **Benevnelse** Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive pyrrolo(2,3b)indolderivater

(56) **Anførte publikasjoner** EP 253372.

(57) **Sammendrag** Det er beskrevet 1,2,3,3a,8,8a-heksahydro-1,3a,8-trimetylpyrrolo[2,3-b]indol-5-yl karbonat estere av formelen

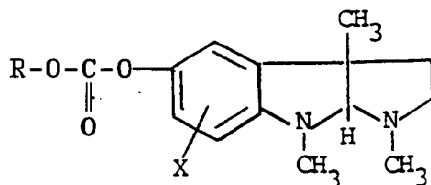


hvor R er laverealkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl eller

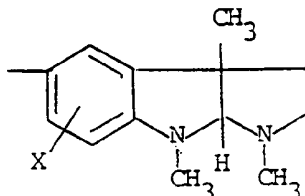


X er hydrogen eller halogen; de farmasøytisk akseptabel syreaddisjonssaltene derav og, om aktuelt, de geometriske og optiske isomerene og racemiske blandinger derav. De omtalte forbindelsene er anvendelige som analgesiske midler.

Foreliggende oppfinnelse vedrører fremstilling av forbindelser med formelen



10 hvori R er C₁-C₄-alkyl, 4-klorfenyl eller

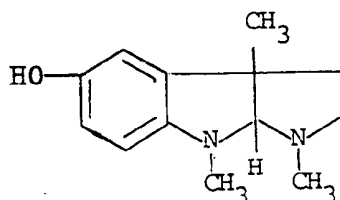


X er hydrogen eller halogen.

20 Gjennom foreliggende beskrivelse og krav skal en gitt kjemisk formel eller et navn omfatte alle geometriske og optiske isomerer derav og racemiske blandinger der hvor slike isomerer og blandinger eksisterer.

25 De ovenfor omtalte forbindelsene fremstilles ifølge oppfinnelsen ved en fremgangsmåte som innbefatter

a) omsetning av en forbindelse med formel II



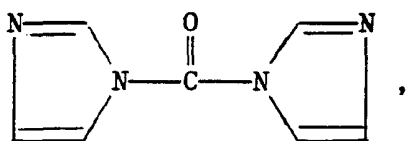
(II),

med et karbonat av formelen

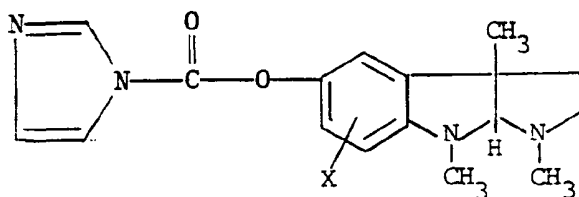
35 $\text{R}_1\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_1$, hvor R₁ er C₁-C₄-alkyl eller 4-klorfenyl,

for dannelse av en forbindelse av formel I hvor R er som definert og X er hydrogen, eller

b) omsetning av en forbindelse av formel II med 1,1'-
 5 karbonyldiimidazol

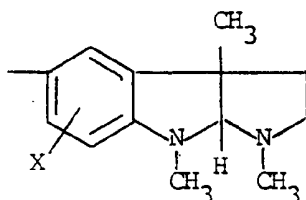


for dannelse av en forbindelse av formelen V



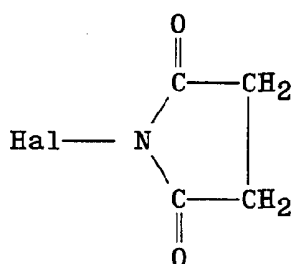
(V),

og omsetning av denne forbindelsen in situ igjen med en
 forbindelse av formel II for dannelse av en forbindelse av
 20 formel I hvor R er



og X er hydrogen, og

c) eventuelt omsetning av en forbindelse av formel I, hvor X
 er hydrogen, med et N-halogensuksinimid av formelen

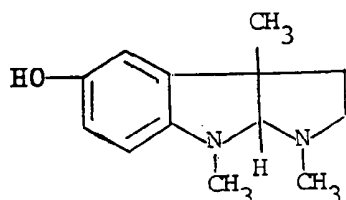


(IV),

hvor Hal er Cl, Br eller I, for fremstilling av en forbindelse av formel I hvor X er halogen.

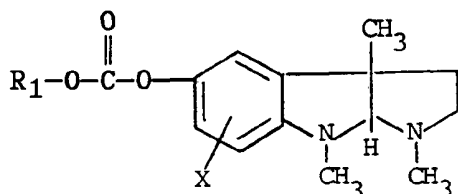
Nedenfor er det gitt en mer detaljert beskrivelse av fremstillingen ifølge oppfinnelsen. Substituentene R og X har betydningene definert ovenfor.

Eserolin av formel II



velges. Eserolin omsettes med et karbonat som har formelen

$$\text{R}_1\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OR}_1$$
 hvor R_1 er C_1 - C_4 -alkyl eller 4-klorfenyl. Slike karbonater er kjente eller kan lett fremstilles ved anvendelse av konvensjonelle teknikker som er velkjente, som de som er beskrevet i "Carbonic and Chloroformic Esters" i Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology (ECT), 3. utgave, bind 4, side 758-771, av E. Abrams. Omsetningen av eserolin og karbonat utføres under konvensjonelle reaksjonsbetingelser, typisk i et inert oppløsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran, kloroform, diklormetan, osv., ved en temperatur fra 0°C til kokepunktet for oppløsningsmidlet, i 10 minutter til 24 timer for fremstilling av forbindelse III som har formelen

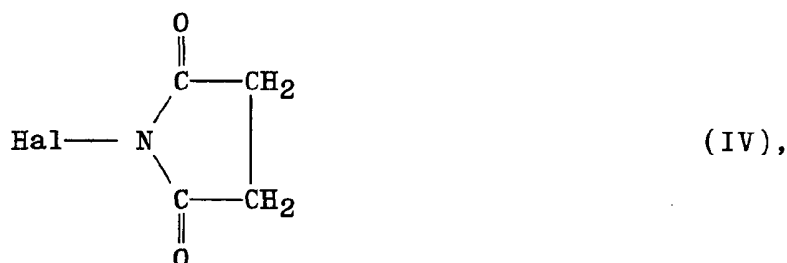


(III),

hvor X er hydrogen.

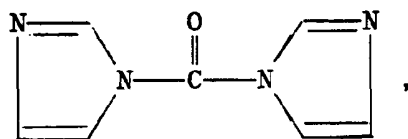
Omsetningen lettes ved tilsats av en base, så som natriumhydrid, dimetylaminopyridin osv., før tilsetningen av karbonatet.

For å danne forbindelse III hvor X er halogen, omsettes forbindelsen III med et N-halogensuksinimid av formelen

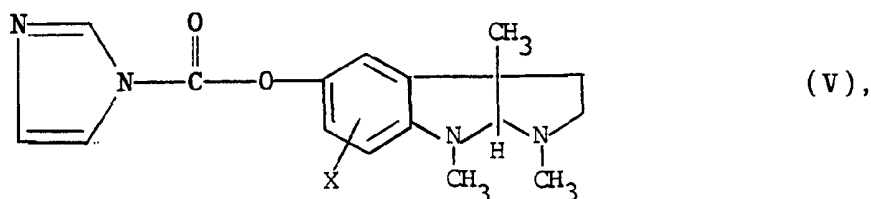


hvor Hal er et halogen valgt fra Cl, Br og I, for å danne forbindelse III hvor X er halogen. Typisk gjennomføres omsetningen i et inert oppløsningsmiddel, f.eks. diklormetan, dimetylformamid, osv., ved en temperatur på 0°C til 50°C i 0,5 til 24 timer.

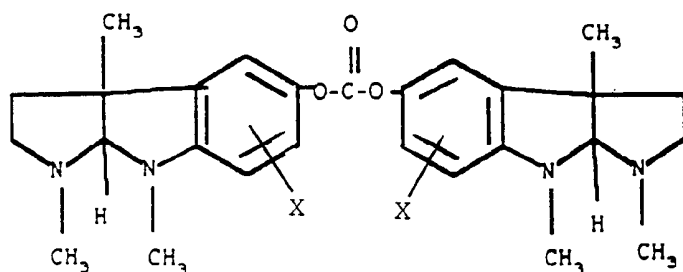
I en annen utførelse omsettes eserolin med 1,1'-karbonyldiimidazol



for å danne forbindelse V av formelen



hvor X er hydrogen. Denne omsetningen utføres typisk i et inert oppløsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran, kloroform, diklormetan, osv., ved en temperatur på 0°C til kokepunktet for oppløsningsmidlet i 0,25 til 24 timer. Forbindelse V omsettes i sin tur in situ igjen med tilsvarende molare mengder eserolin, under de samme reaksjonsbetingelsene, for å danne forbindelse VI ifølge oppfinnelsen



(VI),

hvor X er hydrogen.

Forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse er nyttige som analgesiske midler på grunn av deres evne til å lette smerte hos pattedyr. Aktiviteten av forbindelsene demonstreres ved 2-fenyl-1,4-benzokinon-indusert krampetest i mus, en standardanalyse for analgesi [Proc. Soc. Exptl. biol. Med. 95, 729 (1957)]. Den analgetiske aktiviten av noen av forbindelsene, uttrykt ved ED₅₀-verdier for inhibering av kramper er angitt i tabell I.

TABELL I

<u>Forbindelse</u>	<u>Inhibering av krampe</u> <u>ED₅₀ (mg/kg)</u>
5 4-klorfenyl-(3aS-cis)- 1,2,3,3a,8,8a-heksahydro- 1,3a,8-trimetylpyrrolo[2,3-b] indol-5-yl karbonatfumarat	0,74 (subkutan)
10 (3aS-cis)-7-brom-1,2,3,3a,8,8a- heksahydro-1,3a,8-trimetylpyrrolo [2,3-b]indol-5-yl karbonat, sesquifumarat	0,16 (subkutan) 0,40 (oralt)
15 eserolin salicylat (standard)	0,52 (subkutan)

Den analgesiske lettelsen av smerte oppnås når forbindelsen administreres til et objekt som har behov for slik behandling ved en effektiv oral, parenteral eller intravenøs dose på fra 0,1 til 25 mg/kg kroppsvekt pr. dag. En foretrukket effektiv dose innenfor dette området er fra 1 til 10 mg/kg kroppsvekt pr. dag. Det skal imidlertid understrekes at for ethvert spesielt behandlingsobjekt bør det spesifikke doseringsopplegget reguleres i samsvar med de individuelle behovene. Det skal videre understrekes at dosene som her er angitt er eksempler og at de ikke i noen grad reduserer omfanget av utførelsen av oppfinnelsen.

De følgende eksemplene illustrerer oppfinnelsen nærmere.

Eksempel 1

4-klorfenyl-(3aS-cis)-1,2,3,3a,8,8a-heksahydro-1,3a,8-trimetylpyrrolo[2,3-b]indol-5-yl karbonatfumarat

En avgasset oppløsning av eserolin (4 g, 18,3 mmol) i 250 ml tetrahydrofuran (THF) ble behandlet i en porsjon med NaH (1,1

ekv., 0,97 g av en 50 % dispersjon i olje) og omrørt ved romtemperatur i 20 minutter. Bis(4-klorfenyl)karbonat (2,5 ekv., 13,03 g) ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp over natten. Reaksjonen ble avkjølt til romtemperatur og 2 ml 95 % etanol ble tilsatt. Blandingene ble omrørt i 5 minutter og deretter filtrert og fordampet til olje. Denne resten ble kromatografert (elueringsmiddel: 2 % etanol/diklormetan) slik at man fikk 3,4 g (49,8 %) av en renset olje. Fumaratet ble fremstilt ved å kombinere en oppløsning av oljen i metanol med 1 ekvivalent fumarsyre oppløst i metanol, og deretter tilsette eter etterfulgt av pentan for å indusere krystallisasjon av produktsaltet. Dette ga 1,7 g av rent 4-klorfenyl-(3aS-cis)-1,2,3,3a,8,8a-heksahydro-1,3a,8-trimetylpyrrolo[2,3-b]indol-5-yl karbonatfumarat, smeltepunkt 91-93°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{20}H_{21}ClN_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$: 58,95 %C 5,16 %H 5,73 %N

Funnet: 58,66 %C 5,27 %H 5,8 %N

Eksempel 2

t-butyl(3aS-cis)-1,2,3,3a,8,8a-heksahydro-1,3a,8-trimetylpyrrolo[2,3-b]indol-5-yl karbonatfumarat hemihydrat

Til en avgasset oppløsning av eserolin (4,61 g, 21,2 mmol) i 75 ml kloroform ved 0°C ble det tilsatt dimetylaminopyridin (DMAP; 2,6 g, 1,0 ekv.) og en oppløsning av di-t-butylkarbonat (7,8 g, 1,5 ekv.) i 10 ml kloroform. Etter 10 minutter ved 0°C ble oppløsningsmidlet avdampet og resten ble ekstrahert i heksan og uoppløselige bestanddeler ble frafiltrert. Råoljen fra heksan ble renset ved "flash"-kromatografi (60 g SiO_2 , eluert med 0,5 % CH_3OH i diklormetan: 2 l) slik at man fikk en renset olje (6 g, 90 %). En 1,45 g porsjon av oljen ble oppløst i eter og behandlet med en oppløsning av fumarsyre (528 mg, 1,0 ekv.) i etanol. Oppløsningsmidlet ble fjernet til tørrhet. Det gjenværende

5 materialet ble rekrystallisert to ganger fra etanol-isopropyleter (5, :15 ml) og aceton:isopropyleter (4:4 ml) slik at man fikk t-butyl(3aS-cis)-1,2,3,3a,8,8a-heksahydro-1,3a,8-trimetylpyrrolo[2,3-b]indol-5-yl karbonatfumarat hemihydrat: 587 mg, smeltepunkt 132-133°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{18}H_{26}ClN_2O_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5 H_2O$:

59,58 %C 7,05 %H 6,32 %N

10 Funnet:

59,89 %C 6,84 %H 6,28 %N

Eksempel 3

15 (3aS-cis)-7-brom-1,2,3,3a,8,8a-heksahydro-1,3a,8-trimetylpyrrolo[2,3-b]indol-5-yl karbonat sesquifumarat

20 Til en avgasset oppløsning av t-butylkarbonatet av eserolin fra eksempel 2 (2,56 g, 8,05 mmol) i 10 ml diklormetan ble det tilsatt en oppløsning av N-bromsuksinimid (1,53 g, 1,05 ekv.) i diklormetan (25 ml). Etter 30 minutter ved romtemperatur ble oppløsningsmidlet fordampet og resten ble rensset ved "flash"-kromatografi (35 g SiO_2 , eluert med diklormetan:1 l) slik at man fikk en rensset olje (2,9 g, 90 %). Denne oljen ble oppløst i eter og behandlet med en
25 oppløsning av fumarsyre i etanol (850 mg, 1,0 ekv.). Oppløsningsmidlet ble konsentrert til tørrhet. Resten ble oppløst i aceton og filtrert en gang, ble deretter nedkonsentrert til ca. 7 ml hvorpå isopropyleter langsomt ble tilsatt for å tillate krystallisasjon. Krystallene, som ble
30 dannet etter kort tid, ble samlet og tørket slik at man fikk 2,16 g av (3aS-cis)-7-brom-1,2,3,3a,8,8a-heksahydro-1,3a,8-trimetylpyrrolo[2,3-b]indol-5-yl karbonat sesquifumarat, smeltepunkt 146-147,5°C.

35 Analyse:

Beregnet for $C_{18}H_{25}BrN_2O_3 \cdot 1,5C_4H_4O_4$: 50,44 %C 5,47 %H 4,90 %N

Funnet:

50,59 %C 5,34 %H 4,86 %N

Eksempel 4

bis(3aS-cis)-1,2,3,3a,8,8a-heksahydro-1,3a,8-trimetyl-
5 pyrrolo[2,3-b]indol-5-yl karbonat

En avgasset oppløsning av eserolin (2 g, 9,2 mmol) i 50 ml
diklormetan ble behandlet i en porsjon med 1,1'-karbonyldi-
imidazol (1,5 g, 1 ekv.) deretter omrørt ved romtemperatur i
10 1 time. En annen ekvivalent eserolin (2 g, 9,2 mmol) ble
tilsatt til oppløsningen og reaksjonsblandingen ble omrørt
over natten ved romtemperatur under nitrogen. Oppløsningen
ble konsentrert til en rest og renset ved aluminium-
oksydkromatografi (50 % etylacetat/diklormetan) etterfulgt av
15 silisiumoksydgel "flash"-kromatografi (15 % metanol/aceton)
slik at man fikk en olje (1,15 g, ren i henhold til tynn-
sjiktkromatografi). Denne oljen ble krystallisert fra varm
petroleumseter slik at man fikk 0,7 g av bis(3aS-cis)-
1,2,3,3a,8,8a-heksahydro-1,3a,8-trimetylpyrrolo[2,3-b]indol-
20 5-yl karbonat, smeltepunkt 101-102°C.

Analyse:

Beregnet for C₂₇H₃₄N₄O₃: 70,09 %C 7,42 %H 12,11 %N
Funnet: 70,05 %C 7,39 %H 12,20 %N

25

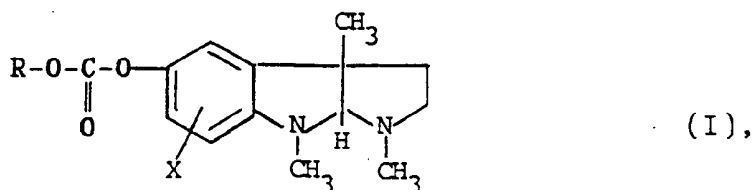
30

35

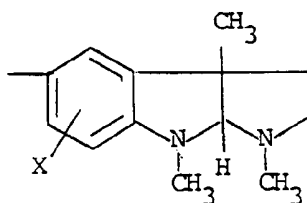
P a t e n t k r a v

1.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive
forbindelser av formel I

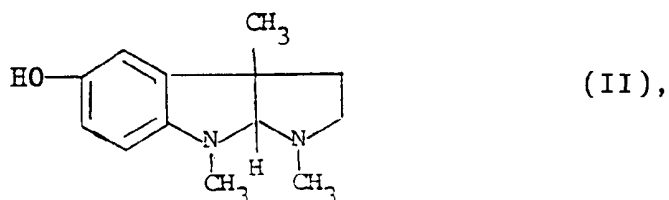


hvor R er C₁-C₄-alkyl, 4-klorfenyl eller



X er hydrogen eller halogen; farmasøytisk anvendbare
syreaddisjonssalter derav og om aktuelt, geometriske og
optiske isomerer og racemiske blandinger derav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter

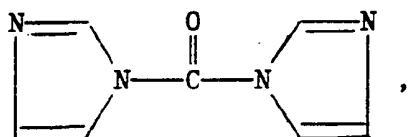
a) omsetning av en forbindelse med formel II



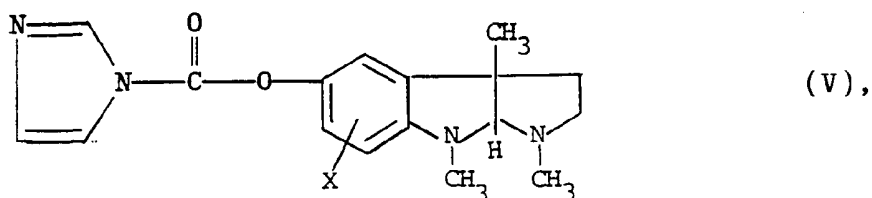
med et karbonat av formelen

$\text{R}_1\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OR}_1$, hvor R₁ er C₁-C₄-alkyl eller 4-klorfenyl,
for dannelsen av en forbindelse av formel I hvor R er som
definert og X er hydrogen, eller

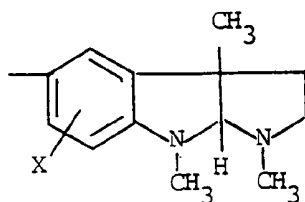
b) omsetning av en forbindelse av formel II med 1,1'-
karbonyldiimidazol



for dannelse av en forbindelse av formelen V

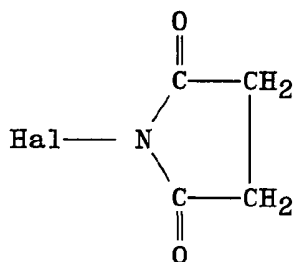


og omsetning av denne forbindelsen in situ igjen med en
forbindelse av formel II for dannelse av en forbindelse av
formel I hvor R er



og X er hydrogen, og

c) eventuelt omsetning av en forbindelse av formel I, hvor X
er hydrogen, med et N-halogensuksinimid av formelen



hvor Hal er Cl, Br eller I, for fremstilling av en forbindelse av formel I hvor X er halogen.

2.

5 Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 4-klorfenyl-(3aS-cis)-1,2,3,3a,8,8a-heksahydro-1,3a,8-trimetylpyrrolo[2,3-b]indol-5-yl karbonat eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

10 3.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av (3aS-cis)-7-brom-1,2,3,3a,8,8a-heksahydro-1,3a,8-trimetylpyrrolo[2,3-b]indol-5-yl-t-butyl karbonat eller et farmasøytisk
15 akseptabelt addisjonssalt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

20

25

30

35