



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207614
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 471/04

(22) Přihlášeno 18 05 78

(21) [PV 6222-79]

(32) (31), (33) Právo přednosti od 23 05 77
(799392) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 15 09 80

(45) Vydáno 15 02 84

(72)

Autor vynálezu

WELCH WILLARD McKOWAN, MYSTIC, CONNECTICUT
(Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

PFIZER INC., NEW YORK, NEW YORK (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 4a, 9b-trans-hexahydro-γ-karbolinových derivátů

1

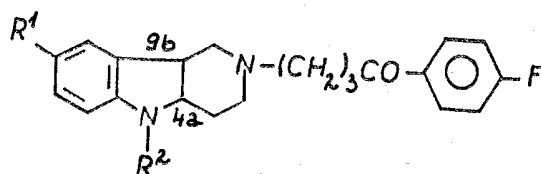
Vynález se týká způsobu výroby určitých 4a,9b-trans-hexahydro-γ-karbolinových derivátů, které jsou užitečné jako výchozí látky pro přípravu trankvilizačně účinných trans-2-subst.-5-aryl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolových derivátů.

Po zavedení reserpinu a chlorpromazinu do medicíny v oblasti psychoterapie v začátcích padesátých let bylo věnováno velké úsilí hledání a vývoji dalších trankvilizačních činidel s lepšími biologickými vlastnostmi. Některými z těchto činidel jsou γ-karbolinové deriváty známé v oboru rovněž jako deriváty pyrido[4,3-b]indolu.

V americkém patentním spisu č. 3 687 961 je popsán 8-fluor-2-[3-[4-fluorfenylanilino]-propyl]-1,2,3,4-tetrahydro-γ-karbolin, jako užitečné trankvilizační činidlo pro teplo-krevné živočichy. V americkém patentním spisu č. 3 755 584 jsou popsány strukturálně příbuzné sloučeniny s atomem fluoru v poloze 6 nebo 8 a s charakteristickým p-substituovaným fenylalkylovým zbytkem v poloze 2, u nichž byla zjištěna obdobná účinnost.

V americkém patentním spisu č. 3 983 239 jsou popsány hexahydro-γ-karboliny obecného vzorce

2



ve kterém

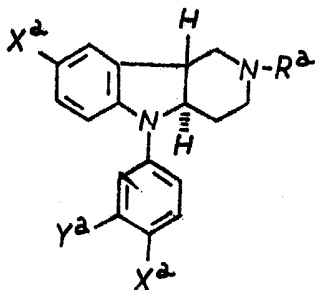
R¹ znamená methylovou nebo ethylovou skupinu a

R² představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu.

V této práci nejsou zmínky o vzájemném stereochemickém uspořádání vodíkových atomů v polohách 4a a 9b, bylo však možno očekávat, že jejich vzájemné uspořádání bude cis vzhledem ke vzniku hexahydro-γ-karbolinového jádra z výchozího 1,2,3,4-tetrahydro-γ-karbolinu katalytickou hydrogenací v přítomnosti platiny, což je známá metoda zavádění vodíkových atomů v cis-konfiguraci na dvojnou vazbu mezi uhlíkovými atomy. Sloučeniny chráněné tímto patentem jsou neuroleptickými činidly, o nichž je uvedeno, že jsou užitečné k léčbě schizofrenie.

V americkém patentním spisu č. 3 991 199 jsou popsány hexahydropyrimido[4,3-b]in-

doly, užitečné jako analgetika a sedativa, z nichž některé jsou zajímavé jako trankvilizační činidla, některá jako svalově relaxační činidla a četné z nich vykazují hypotenzivní účinnost. Zmíněnými látkami jsou sloučeniny obecného vzorce



ve kterém

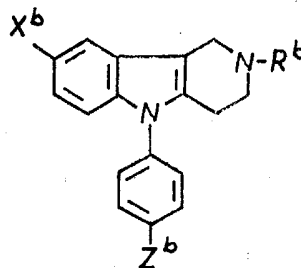
vodíkové atomy navázané na atomech uhlíku v polohách 4a a 9b jsou ve vzájemném uspořádání trans, a kde v případě, že Y^a znamená atom vodíku, představuje X^a atom vodíku, atom chloru, atom bromu, methylovou skupinu, terc.butylovou skupinu nebo methoxyskupinu a v případě, že Y^a znamená trifluormethylovou skupinu, představuje X^a atom vodíku a R^a znamená atom vodíku, 3-chlor-2-butenylovou skupinu, 2-bromallylovou skupinu, benzylovou skupinu, benzylovou skupinu substituovanou v kruhu methylovou skupinou, methoxyskupinou nebo atomem chloru, fenethylovou skupinu, 3-fenylpropylovou skupinu, 3-fenylpropylovou skupinu, substituovanou v kruhu atomem chloru, atomem bromu nebo methoxyskupinou, furfurylovou skupinu, 2-thenylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, cinnamylovou skupinu, cinnamylovou skupinu substituovanou v kruhu atomem chloru, atomem bromu nebo methoxyskupinou, 3-fenyl-2-propinylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylmethylovou skupinu se 4 až 8 atomy uhlíku, (methylcyklopropyl)methylovou skupinu, (cis-2,3-dimethylcyklopropyl)methylovou skupinu, cykloalkylmethylovou skupinu se 6 až 8 atomy uhlíku, cykloalkadienylmethylovou skupinu se 6 až 8 atomy uhlíku, (2,3-dimethylcykloprop-2-en-1-yl)methylovou skupinu, exo-7-norkarylmethylovou skupinu, (cis-1,6-dimethylendo-3-norkaren-7-yl)methylovou skupinu, (4-methylbicyklo[2,2,2]okt-1-yl)methylovou skupinu, (4-methylbicyklo[2,2,2]okt-2-en-1-yl)methylovou skupinu, (bicyklo[2,2,2]hept-2-yl)methylovou skupinu, (bicyklo[2,2,2]hept-2-en-5-yl)methylovou skupinu, 1-adamantylmethylovou skupinu nebo 2-adamantylmethylovou skupinu a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

V poslední době vydaný belgický patentový spis č. 845 368 (Dewent č. 00043Y) popisuje 5-fenylhexahydro- β -karboliny, popří-

padě substituované v polohách 2 a 4 methylovou nebo ethylovou skupinou a v poloze 3 alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku, allylovou nebo propargylovou skupinou. Tyto sloučeniny jsou užitečné jako antidepresiva.

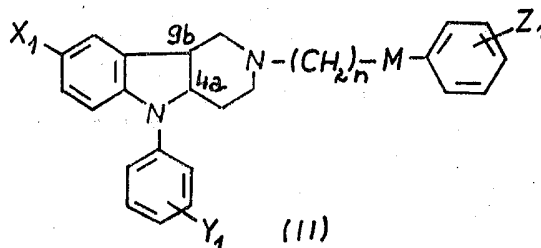
DOS č. 2 631 836 (Derwent č. 09738Y) z poslední doby popisuje strukturně příbuzné oktahydropyrido-[4',4':2,3]indolo[1,7-ab]-[1]benzazepiny, které je možno znázornit shora uvedeným obecným vzorcem, v němž Y^a znamená ethylenický můstek mezi dvěma benzenovými kruhy, X^a představuje atom vodíku a R^a znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COC}_6\text{H}_5$. O těchto látkách se uvádí, že jsou užitečné jako analgetika a trankvilizační činidla.

V americkém patentovém spisu č. 4 001 263 jsou popsány trankvilizačně účinné 5-aryl-1,2,3,4-tetrahydro- γ -karboliny obecného vzorce



ve kterém X^b a Z^b znamenají atom vodíku nebo fluoru a R^b má stejný význam jako shora uvedený symbol R v obecném vzorci I.

Jak již bylo řečeno výše, týká se vynález způsobu výroby výchozích látek používaných pro přípravu cenných trankvilizačních činidel, jimiž jsou enantiomerní a racemické sloučeniny obecného vzorce II

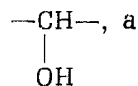


ve kterém vodíkové atomy navázané na uhlících v polohách 4a a 9b jsou ve vzájemném uspořádání trans, každý ze symbolů X_1 a Y_1 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku nebo fluoru, n má hodnotu 3 nebo 4,

M představuje skupinu



nebo

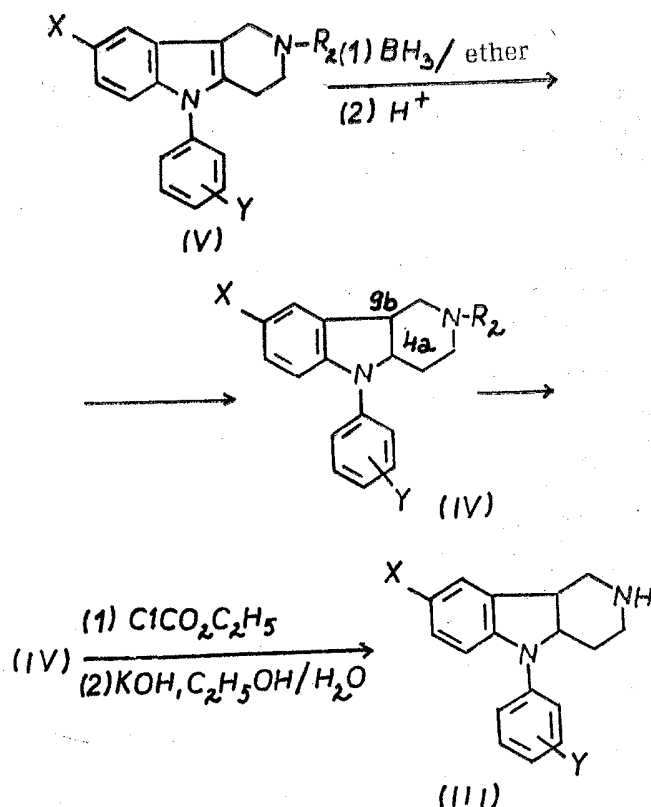


Z₁ znamená atom vodíku, atom fluoru nebo methoxyskupinu,

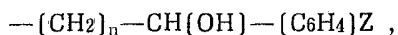
a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Příprava a použití těchto trankvilizacích činidel je popsána v našich souvisejících československých patentových spisech č. 207 612 — 207 613.

Sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu odpovídají níže uvedenému obecnému vzorci III a jejich přípravu ilustruje následující reakční schéma, v němž druhý reakční stupeň představuje způsob podle vynálezu



Z ekonomických důvodů je výhodným zbytkem ve významu symbolu R₂ benzylová skupina, k reakci ve smyslu shora uvedeného schématu je však možno ve významu symbolu R₂ použít i jiné zbytky. Jako příklady takovýchto alternativních zbytků ve významu symbolu R₂ je možno uvést benzylové zbytky substituované v benzenovém kruhu například jedním nebo několika substituenty vybranými ze skupiny zahrnující metylovou skupinu, methoxyskupinu, nitroskupinu a fenylovou skupinu, a dále benzhydrylový zbytek a zbytek vzorce



kde

Z znamená atom vodíku, atom fluoru nebo methoxyskupinu a n má hodnotu 3 nebo 4.

Redukce tetrahydro-γ-karbolinů vzorce V na 4a,9b-trans-hexahydroderiváty vzorce IV se provádí v etherickém rozpouštědle, obvykle v tetrahydrofuranu. K zajištění úplné redukce se obvykle používá nadbytek komplexu boran-tetrahydrofuran (BH₃.THF), s výhodou 100- až 200% molární nadbytek tohoto komplexu. Reakci je sice možno pro-

vádět v rozmezí zhruba od -10 do 80 °C, s výhodou se však pracuje při teplotě cca 0 až 65 °C. Obvykle se postupuje tak, že se roztok výchozí látky vzorce V v tetrahydrofuranu přidává k ledem chlazenému roztoku BH₃.THF. Po skončení přidávání se reakční směs zahřeje k varu pod zpětným chladičem a na této teplotě se udržuje cca 1 až 2 hodiny nebo déle. Reakce se obvykle provádí v přítomnosti inertního plynu jako dusíku. Po ukončení reakce se rozpouštědlo odpaří a zbytek se okyslí nadbytkem kyseliny, jako například 2 až 12 M kyseliny chlorovodíkové. Výhodným kyselým činidlem je směs stejných objemů kyseliny octové a 5 M kyseliny chlorovodíkové. Okyselená směs se obvykle zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 až 2 hodin nebo více. Žádaný produkt lze pak izolovat například odpařením všeho zbylého etherického rozpouštědla a části směsi kyselin, a následujícím odfiltrováním a promytím vysráženého produktu. Podle alternativního způsobu izolace produktu vzorce IV se po varu pod zpětným chladičem reakční směs zfiltruje, filtrát se ochladí a zalkalizuje se například přidáním hydroxidu sodného, hydroxidu draselného nebo uhličitanu sodného. Zásaditá

směs se extrahuje organickým rozpouštědlem nemísitelným s vodou, například chloroformem, methylenchloridem nebo benzenem, extrakt se odpaří a zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu, který se vymývá například ethylacetátem nebo směsí hexanu a ethylacetátu.

Redukce tetrahydro- γ -karbolinů působením komplexu $BH_3 \cdot THF$ s následujícím zpracováním kyselinou vede k hexahydro- γ -karbolinům, v nichž vodíkové atomy navázané na atomech uhlíku v polohách 4a a 9b jsou ve vzájemném uspořádání trans (viz například americký patentový spis č. 3 991 199).

2-benzylderiváty vzorce IV se pak způsobem podle vynálezu převedou na odpovídající sloučeniny vzorce III, obsahující v poloze 2 atom vodíku. Tuto reakci je možno obecně uskutečnit tak, že se na sloučeninu vzorce IV působí molárním nadbytkem nižšího alkylesteru kyseliny chlormravenčí jako například methylesteru, ethylesteru, propylesteru nebo isobutylesteru kyseliny chlormravenčí, v přítomnosti vhodného inertního organického rozpouštědla, načež se provede alkalická hydrolýza. V důsledku své snadné dostupnosti a účinnosti je výhodným esterem kyseliny chlormravenčí ethylester kyseliny chlormravenčí. Vhodným inertním organickým rozpouštědlem se v daném případě míní takové rozpouštědlo, které za reakčních podmínek prakticky úplně rozpouští reakční složky a nevede ke vzniku vedlejších produktů. Jako příklady takovýchto rozpouštědel lze uvést aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen a xylen, chlorované uhlovodíky jako chloroform a 1,2-dichlorethan, dimethylether diethylen glykolu a dimethylsulfoxid. Zvláště výhodným rozpouštědlem je toluen.

Ke směsi výchozího materiálu vzorce IV a shora zmíněného inertního organického rozpouštědla se přidává zhruba až desetimolární nadbytek esteru kyseliny chlormravenčí. Z ekonomických důvodů se s výhodou používá tří- až pětímolární nadbytek. Výsledná směs se pak zhruba 6 až 24 hodiny nebo déle zahřívá na teplotu cca 80 až 150° Celsia, obvykle k varu pod zpětným chladičem. Účelně se reakční směs vaří pod zpětným chladičem přes noc. Výsledná reakční směs se pak odpaří ve vakuu, zbytek se vyjme směsí vody a alkoholu, přidá se zhruba deseti- až třicetimolární nadbytek (vztaženo na množství výchozího materiálu vzorce IV) zásady, například hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného, a vzniklá směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem, obvykle přes noc. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se rozdělí mezi vodu a organické rozpouštědlo nemísitelné s vodou jako je například chloroform, methylenchlorid nebo ethylether a organická fáze se odpaří k suchu. Výsledný produkt vzorce III je možno používat buď jako takový, nebo jej lze dále čistit běžnými postupy jako například chromatografií na sloupci silikagelu.

Příprava výchozích látek

2-benzyl-5-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro- γ -karbolin se připravuje Fischerovou indolovou syntézou za použití N,N-difenyldiazinu a N-benzyl-4-piperidonu. Výchozí mono- nebo difluorsubstituované tetrahydro- γ -karboliny vzorce V, v němž alespoň jeden ze symbolů X a Y znamená atom fluoru a R_2 představuje benzylovou skupinu, se připravují z odpovídajících sloučenin vzorce V, ve kterém R_2 znamená atom vodíku, reakcí s benzylohalogenidem, jako benzylbromidem, přičemž výchozí látky se použijí v ekvimolárních množstvích. Potřebné sloučeniny vzorce V, v němž R_2 znamená atom vodíku, se připravují postupem popsaným v americkém patentovém sipsu č. 4 001 263.

Ostatní výchozí látky jsou buď komerčně dostupné, nebo je jejich příprava konkrétně popsána v chemické literatuře, nebo je lze připravit o sobě známými metodami. Tak například fenylhydraziny jsou komerčně dostupné nebo je lze připravit redukcí fenyl-diazoniových solí, jak popsali Wagner a Zook v „Synthetic Organic Chemistry“, John Wiley and Sons, New York, N. Y., 1956 (viz kapitulu 26). 1-substituované 4-piperidony jsou komerčními látkami nebo je lze připravit postupem, který popsal McElvain a Rorig v J. Am. Chem. Soc., 70, 1826 (1948).

Jak již bylo uvedeno výše, mohou bazické sloučeniny podle vynálezu tvořit adiční soli s kyselinami. Zmíněné bazické sloučeniny se na svoje adiční soli s kyselinami převádějí reakcí báze s kyselinou buď ve vodném, nebo nevodném prostředí. Obdobným způsobem pak se reakcí adičních solí s kyselinami s ekvivalentním množstvím vodného roztoku zásady, například hydroxidu alkalického kovu, uhličitanu alkalického kovu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu, nebo s ekvivalentním množstvím kovového kationtu tvořícího s aniontem kyseliny nerozpustnou sraženinu, regeneruje odpovídající volná báze. Takto regenerované báze lze pak znovu převést na tytéž nebo na jiné adiční soli s kyselinami.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu nijak neomezuje.

Příklad 1

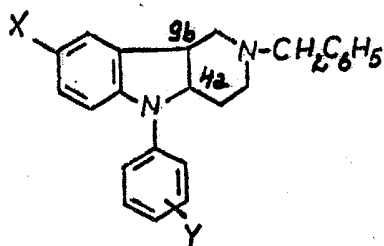
dl-trans-2-benzyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-5-fenyl-1H-pyrido[4,3-b]-indol-hydrochlorid

K roztoku 0,140 molu boranu ve 150 ml tetrahydrofuranu ochlazenému na 0 °C umístěnému ve tříhrdlé baňce s kulatým dnem, opatřené magnetickým míchadlem, teploměrem, chladičem a přikapávací nálevkou, se v dusíkové atmosféře za míchání přidá roztok 23,9 g (0,071 molu) 2-benzyl-5-fenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-b]indoli ve 460 ml suchého tetrahydrofuranu. Posledně zmí-

něný roztok se přidává takovou rychlostí, aby se reakční teplota udržela pod 9 °C. Po skončení přidávání se výsledná směs zahřeje k varu pod zpětným chladičem a na této teplotě se udržuje 1 hodinu. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, bílý pevný zbytek se suspenduje ve 40 ml suchého tetrahydrofuranu a suspenze se zpočátku pomalu zahřeje se 180 ml směsí stejných dílů kyseliny octové a 5 N kyseliny chlorovodíkové. Výsledná suspenze se 1 hodinu vaří pod zpětným chladičem, pak se ochladí a tetrahydrofuran a část kyseliny octové se odpaří, přičemž se vysráží bílý pevný produkt, který se odfiltruje, promyje se vodou a znovu se suspenduje v tetrahydrofuranu. Suspenze se zfiltruje, zbytek na filtru se promyje ethyletherem a vysuší se na vzduchu. Získá se 16,7 g (63 %) žádaného trans-isomeru o teplotě tání 256 až 260 °C.

Odpařením matečných louhů se získá dalších 7,2 g produktu znečištěného malým množstvím cis-isomeru.

Opakuje-li se shora popsáný postup s tím, že se jako výchozí látky použijí vždy příslušně substituované 2-benzyl-5-fenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-b]indol, získají se analogickým způsobem následující 4a,9b-trans-deriváty ve formě hydrochloridů:



X	Y
H	p-fluor
F	H
F	p-fluor
H	o-fluor
F	m-fluor
F	o-fluor

Příklad 2

dl-trans-8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol

A. K roztoku 5,6 g (12,4 mmolu) dl-trans-8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-3-[4-hydroxy-4-(p-fluorfenyl)butyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolu ve 40 ml to-

luenu se přidá 5,3 ml (55,7 mmolu) chlormravenčanu ethylnatého. Výsledná směs se přes noc vaří pod zpětným chladičem, načež se odpaří k suchu. K pryskyřičnatému zbytku se přidá 200 ml směsi ethanolu a vody (9:1 objemově). Po rozpouštění pryskyřičnatého zbytku se přidá 15 g hydroxidu draselného a výsledná směs se přes noc vaří pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi vodu a chloroform. Organické extrakty se promyjí vodou a po vysušení síranem sodným se odpaří k suchu. Olejovitý odparek se vyjme ethylacetátem a chromatografuje se na sloupci silikagelu. Sloupec se vymyje nejprve ethylacetátem, čímž se odstraní vedlejší produkty, načež se směsí stejných objemových dílů ethylacetátu a methanolu vymyje žádaný produkt. Frakce, obsahující titulní sloučeninu, se spojí a po odpaření k suchu se z ní získá 1,5 g (43 %) žlutého pryskyřičnatého materiálu, který stáním krystaluje. Produkt má teplotu tání 115 až 117 °C.

B. Alternativně je možno titulní sloučeninu získat tak, že se dl-trans-2-benzyl-8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol-hydrochlorid vaří pod zpětným chladičem v přítomnosti nadbytku chlormravenčanu ethylnatého nebo methylesteru, isopropylesteru nebo n-butylesteru kyseliny chlormravenčí, načež se reakční produkt podrobí hydrolýze a zpracuje se shora popsáním postupem.

Příklad 3

Obdobně se postupem popsáním v příkladu 2A nebo 2B za použití příslušných výchozích látek získají následující produkty:

dl-trans-5-(p-fluorfenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol,

dl-trans-8-fluor-5-fenyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol,

dl-trans-5-(o-fluorfenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol,

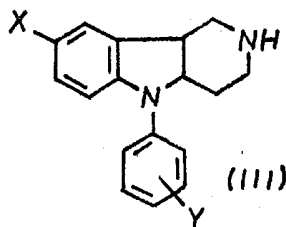
dl-trans-5-(o-fluorfenyl)-8-fluor-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol,

dl-trans-5-(m-fluorfenyl)-8-fluor-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol a

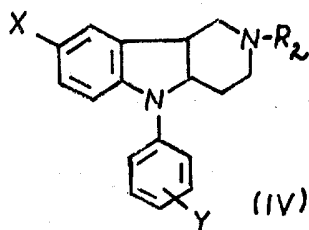
dl-trans-5-(m-fluorfenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 4a,9b-trans-hexahydro- γ -karbolinových derivátů obecného vzorce III

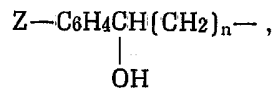


ve kterém každý ze symbolů X a Y, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku nebo atom fluoru, vyznačující se tím, že se 4a,9b-trans-hexahydro- γ -karbolinový derivát obecného vzorce IV



ve kterém X a Y mají shora uvedený význam a R₂ představuje benzylovou skupinu, benzhydrylovou skupinu, benzylovou skupi-

nu substituovanou methylovou skupinou, methoxyskupinou, nitroskupinou nebo fenylou skupinou, nebo zbytek vzorce



v němž Z představuje atom vodíku, atom fluoru nebo methoxyskupinu a n má hodnotu 3 nebo 4, nechá reagovat s molárním nadbytkem nižšího alkylesteru kyseliny chlormravenčí v přítomnosti inertního organického rozpouštědla a vzniklý produkt se podrobí alkalické hydrolýze.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako nižšího alkylesteru kyseliny chlormravenčí použije ethylesteru kyseliny chlormravenčí.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se jako inertního organického rozpouštědla použije toluenu a reakce se provádí za varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

4. Způsob podle libovolného z bodů 1, 2 a 3, vyznačující se tím, že se použijí výchozí látky shora uvedeného obecného vzorce IV, ve kterém R₂ znamená benzylovou skupinu a X a Y mají shora uvedený význam.

5. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se alkalická hydrolýza provádí působením hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného za varu pod zpětným chladičem.