

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 163301 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4955/83

(51) Int.Cl.5 C 07 D 209/20
C 07 D 471/04

(22) Indleveringsdag: 28 okt 1983

(41) Alm. tilgængelig: 30 apr 1984

(44) Fremlagt: 17 feb 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 29 okt 1982 DE 3240513

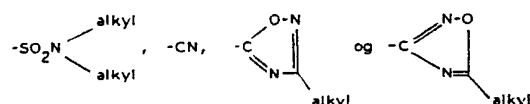
(71) Ansøger: *SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; Postfach 65 03 11; D-W-1000 Berlin 65, DE

(72) Opfinder: Helmut *Biere; DE

(74) Fuldmægtig: Lehmann & Ree A/S

(54) Indolderivater og fremgangsmåde til fremstilling samt anvendelse af samme

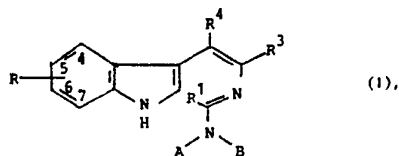
(56) Fremdragne publikationer



(57) Sammendrag

4955-83

Nye indolderivater med den almene formel I



hver med fra 1 til 3 kulstofatomer i alkylgruppen, og

A og B betegner hver for sig alkyl med fra 1 til 3 kulstofatomer eller sammen med N en pyrrolidino-, piperidino-, morpholino- eller piperazinogruppe, fremstilles ud fra en indol og en hydrodiamino-2-azabutadien.

Indolderivaterne kan anvendes til fremstilling af forskellige tryptophanderivater og β -carbolinderivater.

hvor

R betegner hydrogen, et eller to halogenatomer eller en eller to vilkårlige organiske grupper i 4-, 5-, 6- eller 7-stilling,

R^1 og R^4 er ens eller forskellige og betegner hydrogen, en alkylgruppe med fra 1 til 3 kulstofatomer eller en alkoxyalkylgruppe, hvor alkoxy- og alkyliden hver indeholder fra 1 til 3 kulstofatomer,

R^3 betegner phenyl, $-COOalkyl$, $-PO_3(alkyl)_2$, $-SO_2aryl$, $-SO_2alkyl$.

DK 163301 B

Opfindelsen angår hidtil ukendte indolderivater og fremgangsmåde til fremstilling samt anvendelse af samme.

5 De hidtil ukendte indolderivater er værdifulde mellemprodukter til fremstilling af β -carbolinderivater og til fremstilling af tryptophanderivater.

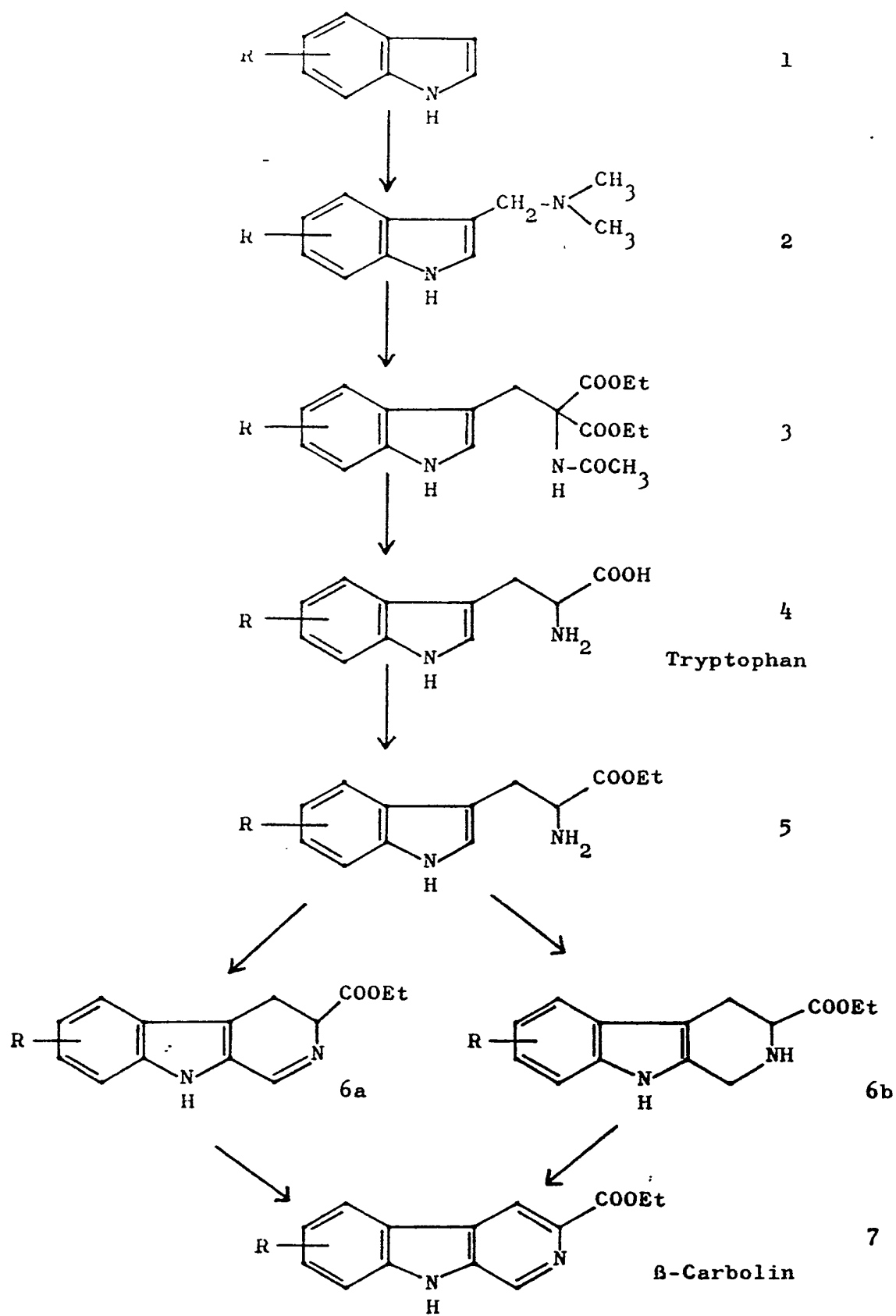
10 Carbolinderivater, navnlig substituerede β -carbolinderivater, har i den senere tid påkaldt sig stor interesse inden for lægemiddelforskningen, eftersom de udviser adskillige nyttige terapeutiske virkninger på centralnervesystemet. De har f.eks. en krampehæmmende, angstdæmpende, muskelafslappende og beroligende virkning.

15 Den betydning, som denne stofgruppe tillægges, afspejler sig i det store antal patenter og patentansøgninger, der er fremkommet i de senere år, og hvoraf der f.eks. kan nævnes: DE-offentliggørelsesskrift nr. 30 15 816, DE-offentliggørelsesskrift nr. 30 23 567, DE-offentliggørelsesskrift nr. 30 48 318 og US-patentskrift nr. 3.202.667.

20 Substituerede tryptophaner er f.eks. forbindelser med søvndyssende virkning. Tryptophan finder endvidere bred anvendelse, f.eks. som tilsætningsmiddel til infusionsopløsninger og til foderstoffer.

25 De i litteraturen beskrevne fremgangsmåder til fremstilling af β -carboliner og tryptophanderivater har den ulempe, at de forløber over flere trin, og at udbyttet ikke altid er tilfredsstillende (R.A. Abramovitch og J.D. Spenser, Advances in Heterocycl. Chemistry, Vol. 3, p. 79).

30 En typisk carbolin- og tryptophansyntese forløber i overensstemmelse med følgende reaktionsskema:



hvor R-substituenten i formlerne kan befinde sig i den aromatiske rings stilling 4, 5, 6 eller 7, hvorved ringen kan være mono- eller disubstitueret med R-substituenten, og R kan betegne hydrogen, halogen eller en vilkårlig, organisk rest.

5

Ud fra indol (1), formaldehyd og sekundær amin fremstilles gramin henholdsvis en graminanalog forbindelse (2), som ved omsætning med acetamidomalonsyreester under basekatalyse omdannes til et for-

10

stadium (3) til tryptophan. Efter fraspaltning af alle beskyttelsesgrupper og decarboxylering fremkommer racemisk tryptophan (4) og efter forestring heraf tryptophanester (5), hvorfra der efter acylering af aminogruppen og ringslutning under de ifølge Bischler-Napieralski-reaktionen angivne betingelser dannes en 3,4-dihydro- β -carbolin (6a), og under de ifølge Pictet-Spengler-reaktionen angivne betingelser dannes en tetrahydro- β -carbolin (6b), som ved dehydrogenering omdannes til carbolinen (7).

15

Foruden de mange syntesetrin med deraf følgende tidsforbrug og udbyttetab kan navnlig ringslutningen efter Bischler-Napieralski-metoden såvel som efter Pictet-Spengler-metoden trods talrige forbedringer af fremgangsmåden kun gennemføres med ringe udbytte, idet der opstår følsomme, delvis hydrogenerede mellemprodukter, som kan give anledning til forskellige sidereaktioner. Dehydrogeneringen af di- og tetrahydrocarboliner forløber også ofte med ringe udbytte.

20

Det ville derfor være et fremgangsmådeteknisk vigtigt fremskridt, dersom det var muligt at gennemføre en ringslutningsreaktion på et umættet indolforstadium, som f.eks. et dehydrotryptophanderivat, til hvis udførelse kun de nødvendige dehydrotryptophanderivater ville være en forudsætning.

30

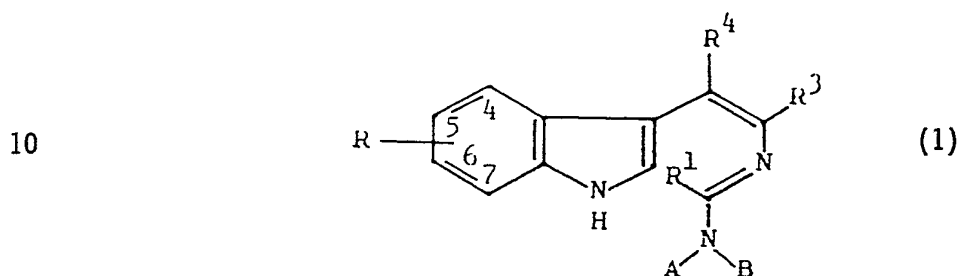
Et yderligere vigtigt fremgangsmådeteknisk fremskridt ville være, om denne ringslutning kunne gennemføres på et dehydrotryptophanderivat på en sådan måde, at der i stedet for et 1,2-dihydrocarbolinderivat dannedes aromatisk carbolin eller carbolinderivat.

35

Formålet med den foreliggende opfindelse er at tilvejebringe sådanne

umættede carbolinforstadier, der muliggør gennemførelse af en sådan
ringslutningsreaktion til dannelse af aromatiske carboliner.

5 Dette opnås med de hidtil ukendte indolderivater ifølge opfindelsen,
hvilke derivater er ejendommelige ved, at de har den almene formel I



15 hvor

R betegner hydrogen, et eller to halogenatomer eller en eller to
alkyl-, alkoxy-, benzyloxy- eller cyanogrupper i 4-, 5-, 6- eller
7-stilling,

20 R^1 og R^4 er ens eller forskellige og betegner hydrogen eller en
alkylgruppe med fra 1 til 3 kulstofatomer,

R^3 betegner $-COO$ -alkyl eller $-PO(O\text{-alkyl})_2$, hver med fra 1 til 3
kulstofatomer i alkylresten, og

25

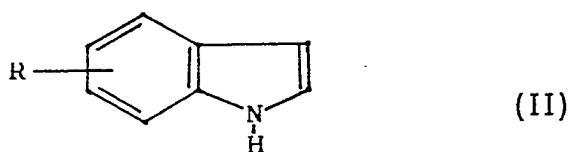
A og B hver for sig betegner alkyl med fra 1 til 3 kulstofatomer.

Særligt foretrukne indolderivater ifølge opfindelsen er angivet i
krav 2-4.

30

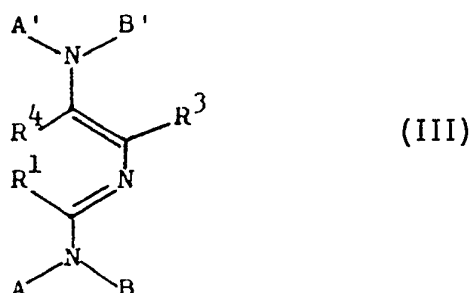
Opfindelsen angår også en fremgangsmåde til fremstilling af indol-
derivaterne ifølge opfindelsen, hvilken fremgangsmåde er ejendomme-
lig ved, at en indol med den almene formel II

35



hvor R har den i forbindelse med formel I angivne betydning, omsættes med en azabutadien med den almene formel III

5



10

hvor

A og B, og R¹, R³ og R⁴ har den i forbindelse med formel I angivne betydning, og A' og B' har samme betydning som A og B, i nærværelse af en syre ved en temperatur på mellem 0 og 100°C.

15

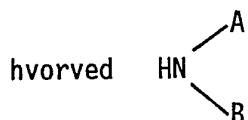
Som opløsningsmiddel og samtidig katalysator egner sig især flydende organiske syrer, såsom f.eks. myresyre, eddikesyre, propionsyre, trifluoreddikesyre m.fl., alene eller sammen med andre inerte opløsningsmidler, såsom f.eks. dichlormethan, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan, eddikesyreethylester og acetonitril, men der kan også anvendes katalytiske mængder af mineralsyrer, såsom svovlsyre, saltsyre, perchlorsyre m.fl. i inerte opløsningsmidler (som ovenfor anført). Phosphorsyre, polyphosphorsyre eller phosphoroxychlorid udgør ligeledes egnede katalysatorer og opløsningsmidler. Afhængig af den valgte katalysator henholdsvis det valgte opløsningsmiddel er den optimale reaktionstemperatur noget forskellig, men den ligger generelt mellem 0 og 100°C; i trifluoreddikesyre ligger den f.eks. mellem 0 og 50°C, fortrinsvis ved stuetemperatur. Valget af betingelserne afhænger også af de substituentter, der forefindes i det anvendte indol. Donorsubstitueret indol reagerer almindeligvis hurtigere og dermed under mildere betingelser end akceptorsubstitueret indol.

25

30

35

Det har vist sig, at de nye indolderivater med den almene formel I udgør egnede forstadier til ved ringslutning at kunne omdannes til ønskede β -carboliner,



fraspaltes. Ringslutningen sker med godt ud-

bytte, såvel ved termisk påvirkning som ved opvarmning under katalytiske betingelser.

5 Ved den termiske påvirkning opvarmes indolderivatet med den almene formel I til 150-250°C, fortrinsvis 180-220°C. En anden mulighed er, at indolderivatet opvarmes under tilbagesvaling i et højt kogende opløsningsmiddel, såsom chinolin eller diphenylether. Carbolindannelse finder også sted, når indolderivatet overføres på et bæremateriale, f.eks. kieselgel, ved hjælp af et flygtigt opløsningsmiddel, f.eks. dichlormethan, og det stofbærende materiale opvarmes til ca. 180-210°C, hvilket hensigtsmæssigt også kan ske under bearbejdning i en "kuglerørovn".

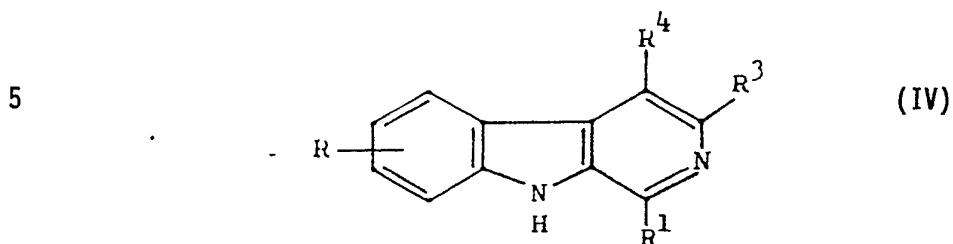
15 Med den katalyserede omdannelse til β -carbolin menes først og fremmest protonkatalyseret omsætning. Omsætningen udføres således, at indolderivatet opvarmes i f.eks. organiske syrer, f.eks. myresyre, eddikesyre, propionsyre eller trifluoreddikesyre, eller i et uorganisk miljø, f.eks. phosphorsyre, polyphosphorsyre eller phosphoroxchlorid. Som fortyndingsmiddel kan anvendes et inert, organisk opløsningsmiddel, såsom f.eks. toluen, ethylacetat, dioxan, dimethoxyethan, acetonitril m.fl.

25 Det har endvidere vist sig, at de nye indolderivater med den almene formel I også er vigtige som dehydrotryptophanderivatmellemprodukter til fremstilling af tryptophan og tryptophan-lignende forbindelser ($R^4 = H$, $R^3 = COO\text{-alkyl}$), eftersom de ved katalytisk hydrogenering, om ønsket også ved asymmetrisk hydrogenering med fra litteraturen kendte chirale rhodiumkatalysatorer, kan omdannes til optisk aktive tryptophanforstadier, som efter hydrolyse af ester- og amidgrupper

30 giver tryptophan henholdsvis analoger heraf.

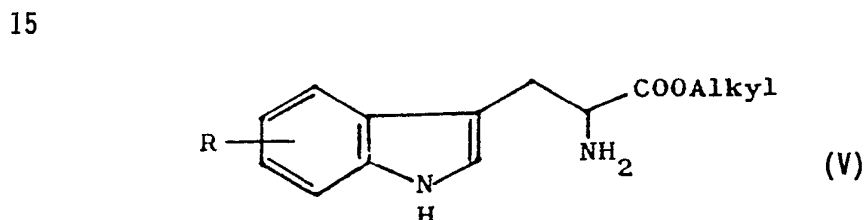
Opfindelsen angår derfor også en anvendelse af de hidtil ukendte indolderivater ifølge opfindelsen til fremstilling af

a) β -carbolinderivater med den almene formel IV



10 hvor R, R¹, R³ og R⁴ har den i forbindelse med formel I angivne betydning, eller

b) tryptophanderivater med den almene formel V



20

hvor R har den i forbindelse med formel I angivne betydning.

25 Fremstillingen af azabutadien med den almene formel III belyses ved de efterfølgende eksempler:

1.) 3-Dimethylamino-2-(dimethylaminomethylenamino)akrylsyreethylester (azadien 1).

30 a) Ifølge W. Kantlehner et al., Liebigs Ann.Chem. 1980, 344.

35 b) 3,1 g Frisk destilleret glycinethylester omsættes med 17,7 g dimethylformamiddiethylacetal og 0,3 g kalium-tert-butylat og opvarmes derefter ved 80°C (badtemperatur) og derefter efterhånden ved 160°C (badtemperatur), hvorved den dannede alkohol og andre flygtige bestanddele afdestilleres. Efter 5 timer behandles destillationsresten ved fraktioneret destillation under højvakuum, derefter endnu en gang ved destillation i "kuglerør". Udbytte: 3,6 g (54%); kogepunkt 150-160°C (ved 0,05

Torr.); gaskromatografisk renhed: 97%; n_D^{25} 1,5550.

2.) 3-Dimethylamino-2-(dimethylaminomethylenamino)crotonsyreethyl-
ester (azadien 2).

5

En blanding af 4,7 g N-(dimethylaminomethylen)glycinethylester (W. Kantlehner et al., Liebigs Ann.Chem. 1980, 344), 8 g dimethylacetamididimethylacetal og 0,4 g kalium-tert-butylat opvarmedes i 8 timer på samme måde som i 1b) under afdestillering af de dannede alkoholer og behandles derefter ved fraktioneret destillation.

10

3.) 2-Dimethylamino-1-(dimethylaminomethylenamino)ethenphosphonsy-
rediethylester (azadien 3).

En blanding af 3,7 g aminomethanphosphonsyrediethylester og 15 g af aminationsesteren af tert-butoxy-N,N',N'-tetramethylmethandiamin opvarmedes i 6 timer ved ca. 160°C. Efter fraktioneret destillation af opvarmningsresten i "kuglerør" ved 160-165°C under 0,03 mm opnåedes 4,2 g (69%) af ovennævnte forbindelse.

20

De efterfølgende eksempler belyser fremstillingen af indolderiva-
terne ifølge opfindelsen.

Eksempel 1

25

2-(Dimethylaminomethylenamino)-3-(3-indolyl)akrylsyreethylester.

a) 2,3 g Indol og 6,4 g azadien 1 opløstes under isafkøling i 80 ml trifluoreddikesyre og omrørtes i 48 timer ved stuetempera-
tur. Blandingen udhældtes derefter på isvand, neutraliseredes
med natriumhydrogencarbonatopløsning og ekstraheredes med
ethylacetat. Efter koncentration af den organiske fase kroma-
tograferedes resten over en kieselgelsøjle med ethylacetat, og
eluatet omkrystalliseredes fra toluen. Der opnåedes 2 g (35%)
produkt med et smeltepunkt på 138°C.

35

b) 1,3 g Azadien 1 opløst i 10 ml dichlormethan omsattes under isafkøling med 4,5 ml trifluoreddikesyre. Efter tilsætning af 0,47 g indol omrørtes reaktionsblandingen i 2 timer ved 0°C,

derefter i 72 timer ved stuetemperatur. Ved oparbejdning som ovenfor nævnt opnåedes 650 mg (57%) produkt med et smeltepunkt på 137⁰C (toluen).

5 Eksempel 2

2-(Dimethylaminomethylenamino)-3-(5-benzyloxy-3-indolyl)akrylsyre-ethylester.

- 10 2,2 g 5-Benzyloxyindol og 3,6 g azadien 1 opvarmedes i 17 ml iseddikesyre i 24 timer ved 50⁰C. Efter oparbejdning opnåedes 2,5 g produkt (65%) med et smeltepunkt på 140⁰C (toluen).

Eksempel 3

15

2-(Dimethylaminomethylenamino)-3-(4-cyano-3-indolyl)akrylsyreethylester.

- 20 320 mg Azadien 1 omsattes med 2,5 ml trifluoreddikesyre og omrørtes i 10 minutter ved stuetemperatur. Derefter tilsattes 140 mg 4-cyanoindol, og opløsningen opvarmedes i 1 time under nitrogen ved 80⁰C. Efter oparbejdning opnåedes 140 mg produkt (45%) med et smeltepunkt på 159⁰C (ethanol).

25 Eksempel 4

1-(Dimethylaminomethylenamino)-2-(3-indolyl)-ethenphosphonsyre-diethylester.

- 30 Ovennævnte forbindelse fremstilledes ud fra indol og azadien 3 ved den i eksempel 1b anførte fremgangsmåde, dvs. ved 0⁰C.

35 Anvendelsen af forbindelserne med den almene formel I til fremstilling af β -carboliner med den almene formel IV skal herefter belyses ved følgende eksempler.

1.) β -Carbolin-3-carboxylsyreethylester.

- a) 285 mg Indolderivat ifølge eksempel 1 opvarmedes i et

"kuglerørsapparat" under et vakuum på ca. 100 Torr i 1 time ved 200-210°C. Efter afkøling opløstes reaktionsproduktet i toluen/tetrahydrofuran, og det filtreredes over kieselgel, hvorefter det omkrystalliseredes fra acetonitril. Der opnåedes 120 mg (50%) med et smeltepunkt på 233-235°C.

5

- b) Den ovennævnte β -carbolinester opnåedes ligeledes, når indol-derivatet (eksempel 1) opløstes i chinolin og opvarmedes i 6 timer ved 200°C.

10

- c) Den ovennævnte β -carbolinester opnåedes ligeledes, når indol-derivatet (eksempel 1) opløstes i lidt dichlormethan, overførtes på kieselgel, og dette materiale opvarmedes i kuglerør i 1 time ved 200°C.

15

- d) Den ovennævnte β -carbolinester opnåedes ligeledes, når indol-derivatet (eksempel 1) opvarmedes i trifluoreddikesyre ved ca. 80°C.

20

- e) Den ovennævnte β -carbolinester opnåedes ligeledes, når indol-derivatet (eksempel 1) opvarmedes i iseddikesyre under tilbage-svaling.

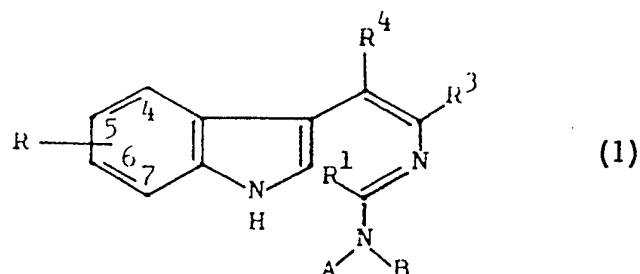
25

30

35

P a t e n t k r a v

1. Indolderivat, k e n d e t e g n e t ved, at det har den almene formel I



hvor

R betegner hydrogen, et eller to halogenatomer eller en eller to alkyl-, alkoxy-, benzyloxy- eller cyanogrupper i 4-, 5-, 6- eller 7-stilling,

R^1 og R^4 er ens eller forskellige og betegner hydrogen eller en alkylgruppe med fra 1 til 3 kulstofatomer,

R^3 betegner -COO-alkyl, eller -PO(O-alkyl)₂, hver med fra 1 til 3 kulstofatomer i alkylresten, og

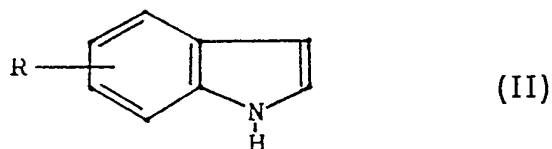
A og B hver for sig betegner alkyl med fra 1 til 3 kulstofatomer.

2. 2-(Dimethylaminomethylenamino)-3-(3-indolyl)akrylsyreethylester.

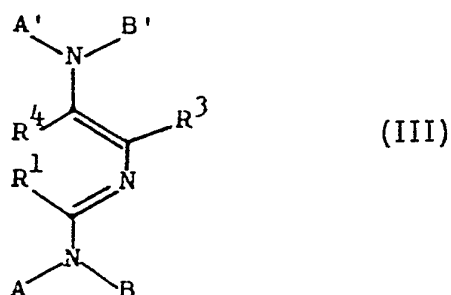
3. 2-(Dimethylaminomethylenamino)-3-(5-benzyloxy-3-indolyl)akrylsyreethylester.

4. 2-(Dimethylaminomethylenamino)-3-(4-cyano-3-indolyl)akrylsyreethylester.

5. Fremgangsmåde til fremstilling af indolderivater med den i krav 1 angivne almene formel I, k e n d e t e g n e t ved, at en indol med den almene formel II



hvor R har den i krav 1 angivne betydning, omsættes med en azabuta-
dien med den almene formel III

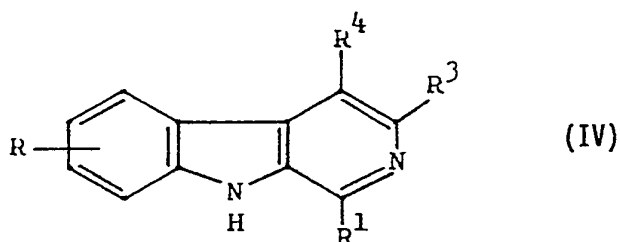


hvor

A og B, og R^1 , R^3 og R^4 har den i krav 1 angivne betydning, og A' og
B' har samme betydning som A og B, i nærværelse af en syre ved en
temperatur på mellem 0 og 100°C.

6. Anvendelse af indolderivater med den almene formel I ifølge
krav 1 til fremstilling af

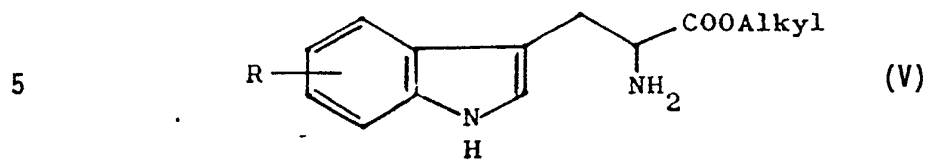
a) β -carbolinderivater med den almene formel IV



hvor R, R^1 , R^3 og R^4 har den i krav 1 angivne betydning, eller

13

b) tryptophanderivater med den almene formel V



hvor R har den i krav 1 angivne betydning.

10

15

20

25

30

35