

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 126 532

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 80.01.07 (P. 231006)

Pierwszeństwo: 79.01.23 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 80.12.01

Opis patentowy opublikowano: 1985 10 31

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Państwowej Instytucji Patencyjnej

Int. Cl.³

C07D 471/04

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc.,
Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób rozdzielania pochodnych 5-arylo-2,3,4-4a,5,9b-heksahydro-1H-pirydo[4,3-b]indolu

Przedmiotem wynalazku jest sposób rozdzielania pochodnych 5-arylo-2,3,4,4a,5,9b-heksahydro-1H-pirydo-[4,3-b]indolu o ogólnym wzorze 1, w którym X_1 i Y_2 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub fluoru.

W opisie patentowym RFN (DOS) nr P 2 822 465.9 podano sposób, którym można otrzymać 4a, 9b-trans-2,3,4a,5,9b-heksahydro-1H-pirydo[4,3-b]indole o wzorze 1, w którym X_1 i Y_1 mają wyżej podane znaczenie (patrz schemat).

Ze względów ekonomicznych korzystnym podstawnikiem R_2 jest grupa benzylowa, oraz podstawiona grupa benzylowa. Przykładami takich alternatywnych znaczeń podstawnika R_2 są grupy benzylowe podstawione w pierścieniu benzenowym np. jedną lub więcej takimi grupami jak grupa metylowa, metoksykowa, nitrowa i fenylova, a także grupa benzhydrylowa.

Prawoskrętne izomery związków o wzorze 1 są związkami nowymi.

Związki o wzorze 1 stanowią cenne substancje pośrednie w procesie syntezy pochodnych trans-2-podstawionego- 5-arylo-2,3,4,4a,5,9b-heksahydro-1H-pirydo [4,3-b]indolu będących środkami o silnym i korzystnym działaniu trankwilizującym, ujawnionymi między innymi w opisie ogłoszeniowym RFN nr P 2 822 465.9. Ponieważ działanie trankwilizujące tych związków jest znacznie silniejsze, gdy ugrupowanie 5-arylo-2,3,4,4a,5,9b-tetrahydro- 1H-pirydo[4,3-b]indolu o wzorze 2 jest prawoskrętne, szczególnie cennymi związkami o wzorze 1 są związki, w których to ugrupowanie jest właśnie prawoskrętne, takie jak trans-8-fluoro-5-/p-fluorofenylo-2,3,4,4a,5,9b-heksahydro-1H-pirydo[4,3-b] -indol, trans-5-fenylo-2,3,4,4a,5,9b-heksahydro-1H-pirydo- [4,3-b]indol oraz trans-8-fluoro-5-/o-fluorofenylo/-2,3,4,4a,5,9b-heksahydro-1H-pirydo[4,3-b]indol.

Cechą sposobu według wynalazku jest to, że racemiczną mieszaninę związków o wzorze 1 poddaje się reakcji z optycznie czynnym kwasem, po czym powstałe sole rozdziela się i poddaje rozkładowi.

Dla fachowca jest oczywiste, że grupa o wzorze 2 zawiera dwa asymetryczne atomy węgla w pozycjach 4a i 9b, w związku z czym dla każdego znaczenia X_1 i Y_1 możliwe są dwie postacie trans /d- i l-/ oraz racemat. Grupa o wzorze 2 nie występuje oczywiście samoistnie, lecz można ją uzyskać z wolnej zasady o wzorze 1. Każdy ze związków o wzorze 1 występuje w postaci prawoskrętnego d-enancjomeru, lewoskrętnego l-enancjomeru

i mieszanin tych enancjomerów, w tym także racematu zawierającego równe ilości enancjomerów d- i l-. Izomery prawoskrętne i lewoskrętne można odróżnić po ich zdolności skręcania płaszczyzny światła spolaryzowanego. Postać d- skręca płaszczyznę światła spolaryzowanego w prawo, a postać l- skręca płaszczyznę światła spolaryzowanego w lewo. Mieszanina racemiczna zawierająca równe ilości enancjomerów d- i l- nie wywiera wpływu na płaszczyznę światła spolaryzowanego. Dla celów niniejszego wynalazku przy określaniu czy związek jest prawoskrętny czy lewoskrętny bierze się pod uwagę wpływ, jaki związek ten wywiera na światło o długości fali 5893.10^{-10} m (tak zwana linia D sodu). Grupę o wzorze 2 uważa się za prawoskrętną, jeśli chlorowoderek wolnej zasady o wzorze 1 skręca takie światło w prawo.

Optyczne izomery aminy o wzorze 1 otrzymuje się przez rozdzielanie związków racemicznych. Rozdzielanie prowadzi się drogą wytwarzania soli aminy o wzorze 1 i optycznie czynnego kwasu. Znanych jest wiele kwasów nadających się do użycia w procesie rozdzielania amin (patrz np. publikacja Fiesera i innych cytowana powyżej), lecz korzystnymi kwasami, za pomocą których łatwo rozdziela się aminy o wzorze 1 są optyczne izomery (D- i L-) N-karbamoilofenyloalaniny. Otrzymuje się je drogą reakcji izomerycznych feniloalanin z cyjanidem sodu.

Rozdzielenie osiąga się poddając jedną z izomerycznych N-karbamoilofenyloalanin, np. L-izomer, reakcji z racemicznym związkiem o wzorze 1 z użyciem ilości równomolowych. Reakcję prowadzi się w obecności odpowiedniego obojętnego w środowisku rozpuszczalnika, otrzymując jednorodny roztwór soli. Po ochłodzeniu, sól jednego z optycznych izomerów o wzorze 1 otrzymuje się w postaci krystalicznej substancji stałej, którą można dalej oczyszczać, jeśli jest to potrzebne. Roztwór macierzysty zawierający głównie sól drugiego izomeru odparowuje się do sucha i sól rozkłada się za pomocą wodnego roztworu zasady, np. węglanu sodowego, wodorotlenku potasowego lub węglanu wapniowego, po czym wolną zasadę ekstrahuje się nie mieszającym się z wodą rozpuszczalnikiem, na ogół octanem etylu, suszy i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując pozostałość wzbogaconą w drugi izomer aminy o wzorze 1. Pozostałość roztwarza się następnie w obojętnym w środowisku reakcji rozpuszczalniku i działa się na nią równomolową ilością drugiego izomeru N-karbamoilofenyloalaniny, np. D-izomerem, po czym roztwór chłodzi się w celu strącenia kryształów soli N-karbamoilofenyloalaniny i drugiego izomeru aminy o wzorze 1. Każdą z soli zawierających pojedynczy enancjomer aminy o wzorze 1 rozkłada się wyżej opisanym sposobem, otrzymując zasadniczo czyste odpowiednio prawoskrętne i lewoskrętne izomery związku o wzorze 1.

Sposób według wynalazku ilustruje poniższy przykład.

Przykład. Rozdzielanie d,l-trans-8-fluoro-5-/p-fluorofenylo/-2,3,4,4a,5,9b- heksahydro-1H-pirydo[4,3-b]indolu

A. Rozdzielanie enancjomerycznych soli N-karbamoilofenyloalaniny

1. Do 1 równoważnika d,l-trans-8-fluoro-5-/p-fluorofenylo/-2,3,4,4a,5,9b- heksahydro-1H-pirydo[4,3-b]indolu w postaci wolnej zasady rozpuszczonego w niewielkiej ilości etanolu dodaje się 1 równoważnik L/+-N-karbamoilofenyloalaniny. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej dodając dodatkową ilość etanolu aż do otrzymania jednorodnego roztworu. Roztwór pozostawia się do ochłodzenia do temperatury pokojowej i odsącza się wytrąconą w postaci biało zabarwionych igieł sól L/+-N-karbamoilofenyloalaniny i enancjomeru /-/- wolnej zasady. Po wysuszeniu otrzymuje się sól o temperaturze topnienia $207-209^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = -5,9^{\circ}$ (metanol).

2. Roztwór macierzysty odparowuje się do sucha, pozostałość dzieli się na dwie fazy za pomocą wodnego roztworu węglanu sodowego i octanu etylu, a warstwę organiczną suszy się nad siarczanem magnezowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując jako pozostałość olej, który rozpuszcza się w małej ilości etanolu i poddaje działaniu 1 równoważnika D/+-N-karbamoilofenyloalaniny. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej, dodając jeszcze więcej etanolu, aż do uzyskania całkowitego rozpuszczenia. Roztwór chłodzi się i poddaje wyżej opisanej przeróbce, otrzymując z wydajnością 92% surową sól D/+-N- karbamoilofenyloalaniny i enancjomeru /+/ wolnej zasady. Po rekrytalizacji z etanolu (75 ml/g) otrzymuje się z całkowitą wydajnością wynoszącą 65% produkt o temperaturze topnienia $209-211^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_D^{20} = +6,6^{\circ}$ (metanol).

B. Rozdzielanie enancjomerycznych chlorowodorków wolnej zasady

1. Enancjomeryczną sól N-karbamoilofenyloalaniny otrzymaną jak w części A1 rozdziela się na fazy za pomocą wodnego nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego i octanu etylu, po czym warstwę organiczną suszy się nad siarczanem magnezowym i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem bez ogrzewania. Stanowiący pozostałość olej rozpuszcza się w bezwodnym eterze etylowym (50-100 mg/g) i przez powierzchnię roztworu poddawaną zawirowywaniom przepuszcza się bezwodny chlorowódor, otrzymując biało zabarwiony osad. Nadmiar chlorowodoru i eteru odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej, otrzymując z wydajnością około 96% chlorowoderek: /-/-trans-8-fluoro-5-/p-fluorofenylo/- 2,3,4,4a,5,9b-heksahydro-1H-pirydo[4,3-b]indolu. Chlorowoderek rekrytalizuje się przez rozpuszczenie w niewielkiej ilości wrzącego etanolu

i dodawanie eteru etylowego do pojawienia się zmętnienia roztworu. Produkt otrzymuje się w postaci kryształów białej barwy (wydajność 75%) o temperaturze topnienia 258–260°C i $[\alpha]_D^{20} = -40,0^\circ$ (metanol).

2. W ten sam sposób z soli otrzymanej jak w części A2 uzyskuje się +/-trans-8-fluoro-5 /p-fluorofenyl/-2,3,4,4a,5,9b/ heksahydro-1H-pirydo[4,3-b]indol o temperaturze topnienia 260–262,2°C i $[\alpha]_D^{20} = +39,2^\circ$ (metanol). Wydajność surowego produktu wynosi 96%, a wydajność po rekrytalizacji 75%.

Zastrzeżenia patentowe

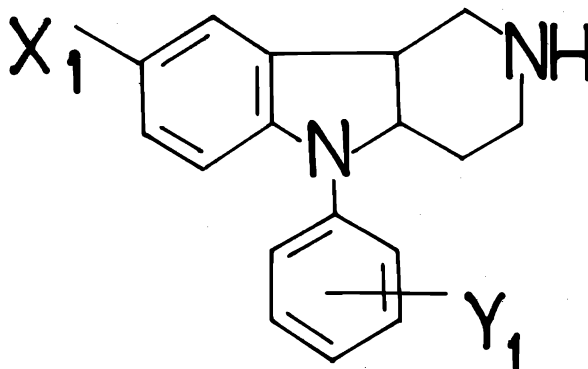
1. Sposób rozdzielania pochodnych 5-arylo-2,3,4,4a,5,9b-heksahydro-1H-pirydo [4,3-b]indolu, o ogólnym wzorze 1, w którym X_1 i Y_1 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub fluoru, z n a m i e n n y t y m, że racemiczną mieszaninę związków o wzorze 1 poddaje się reakcji z optycznie czynnym kwasem, po czym powstałe sole rozdziela się i poddaje rozkładowi.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako optycznie czynny kwas stosuje się D- lub L-N-karbamoilofenyloalaninę.

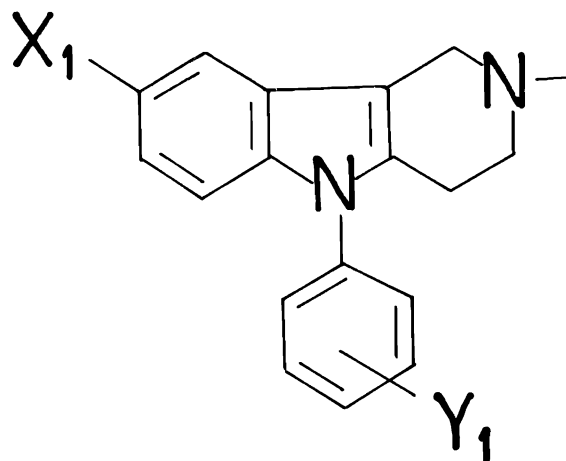
3. Sposób według zastrz. 3, z n a m i e n n y t y m, że rozdzielanie prowadzi się przez krystalizację.

4. Sposób według zastrz. 1 albo 2 albo 3, z n a m i e n n y t y m, że rozkład wydzielonej soli prowadzi się poddając tę sól reakcji z wodnym roztworem zasady, po czym powstałą wolną zasadę ekstrahuje się niemieszącym się z wodą rozpuszczalnikiem.

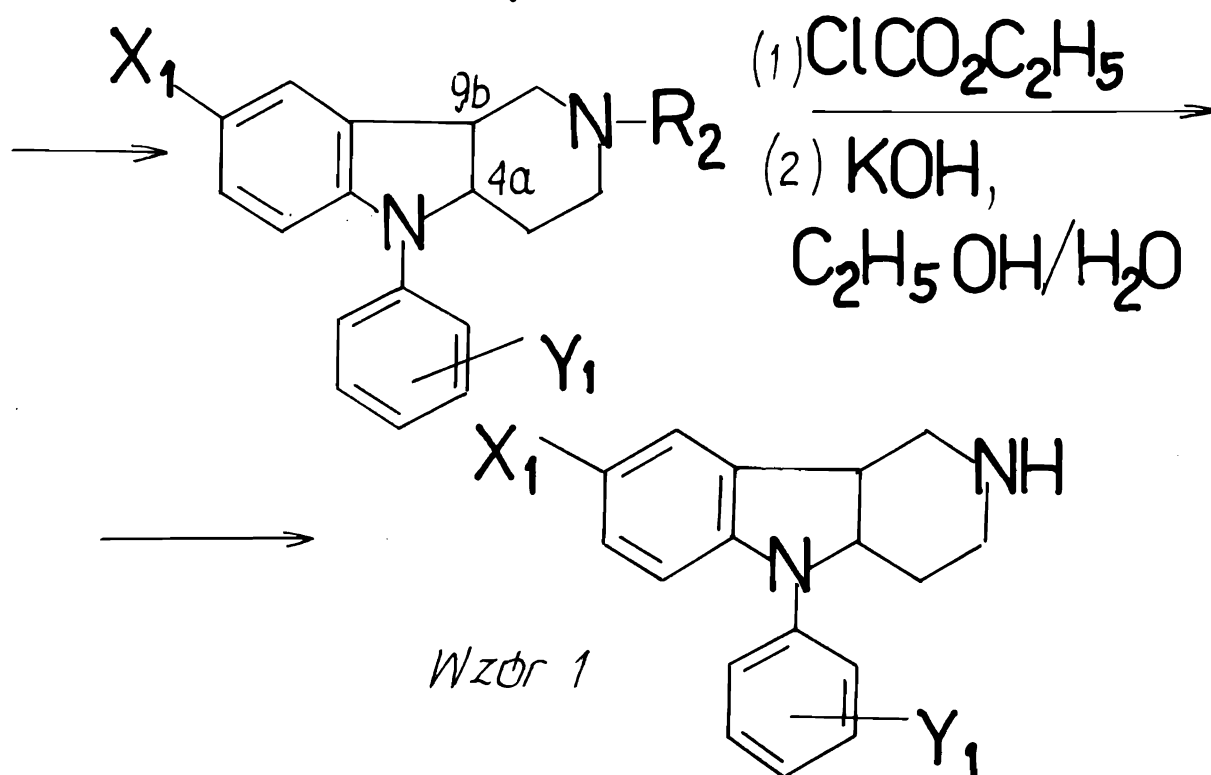
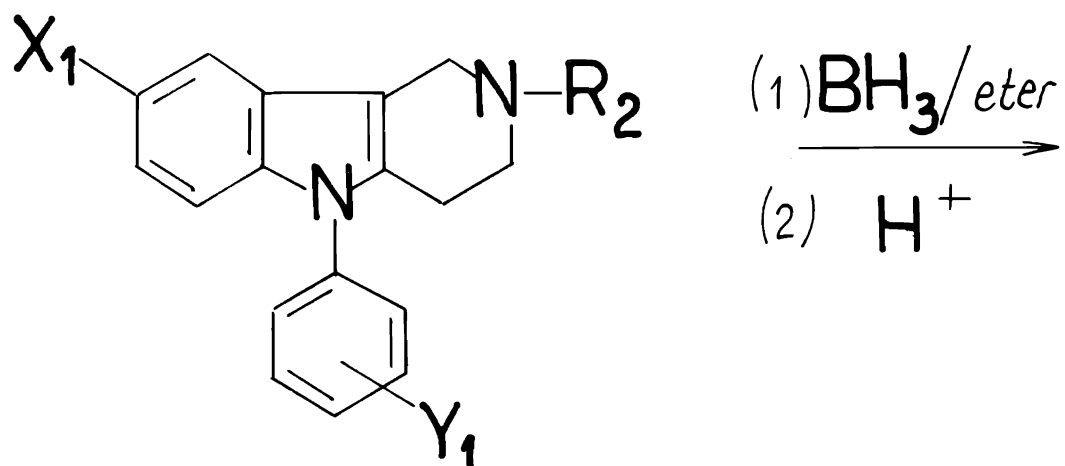
5. Sposób według zastrz. 4, z n a m i e n n y t y m, że jako niemieszący się z wodą rozpuszczalnik stosuje się octan etylu.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 1

Schemat