

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 831707 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **831707**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **16.05.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **16.05.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **18.11.1983**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

17.05.1982 US 378945

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Cue, Jr., Berkeley Wendell, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä karboliinijohdannaisten valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av karbolinderivat.

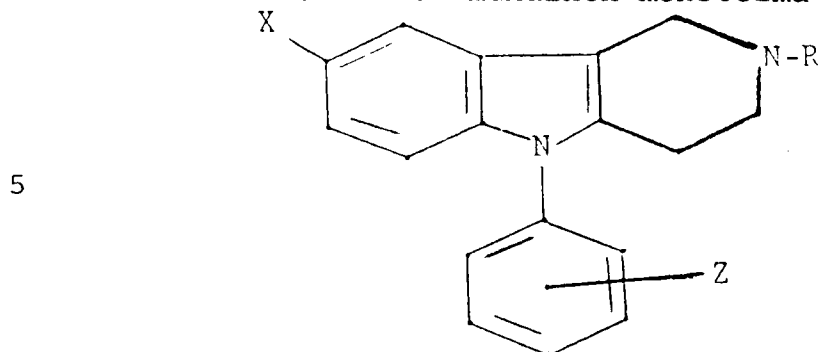
Menetelmä karboliinijohdannaisten valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee uutta käyttökelpoista menetelmää erilaisten, kemoterapiassa arvokkaiden karboliinijohdannaisten valmistamiseksi. Aivan erityisesti se koskee uutta menetelmää tiettyjen 2-substituoitujen 5-aryyli-1,2,3,4-tetrahydro- Ψ -karboliinijohdannaisten, joiden tiedetään olevan käyttökelpoisia rauhoittavina aineina, valmistamiseksi. Keksintö koskee myös vastaavia kvaternäärisiä karboliniumjodidivälituotteita sekä vastaavia 5-aryyli- Ψ -karboliinilähtöaineita, jotka ovat uusia yhdisteitä.

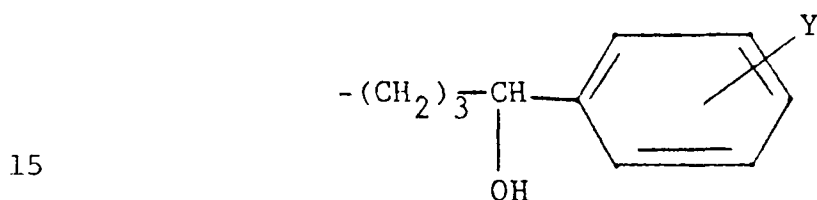
Aikaisemmin on esitetty useita menetelmiä juuri tämän tyyppisten yhdisteiden valmistamiseksi. Esimerkiksi US-patenttijulkaisussa 4 001 263, J.J. Plattner et al, kuvataan useita eri valmistusteitä, jotka johtavat tässä yhteydessä kiinnostuksen kohteena oleviin yhdisteisiin, joista 2-[4-(p-fluorifenyyli)-4-hydroksibutyyli]-5-(p-fluorifenyyli)-8-fluori-1,2,3,4-tetrahydro- Ψ -karboliini on erityisen edullinen. Tyypillinen siinä esitetty tie tähän nimenomaiseen ryhmään kuuluvien edullisten yhdisteiden valmistamiseksi sisältää (1) lähtöaineena käytettävän vastaavan 2-substituoimattoman 5-aryyli-1,2,3,4-tetrahydro- Ψ -karboliinin käsittelyn soveltuvalle ω -halogeenialkyyli-nyyliketonilla molekyylin 2-aseman alkyloimiseksi, jota seuraa (2) vastaavan ketonivälituotteen pelkistys natriumboorihydridillä, jolloin saadaan haluttu lopputuote, jossa on tarvittava sekundäärinen alkoholin muodostama sivuketju.

Tämän keksinnön mukaan on nyt havaittu mahdolliseksi valmistaa erilaisia 2-substituoituja 5-aryyli-1,2,3,4-tetrahydro- Ψ -karboliineja uudella kaksivaiheisella menetelmällä käyttäen lähtöaineena vastaavaa 5-aryyli- Ψ -karboliiniyhdistettä, jolla menetelmällä halutut lopputuotteet saadaan helposti puhtaina ja korkein saannoin. Tarkemmin sa-

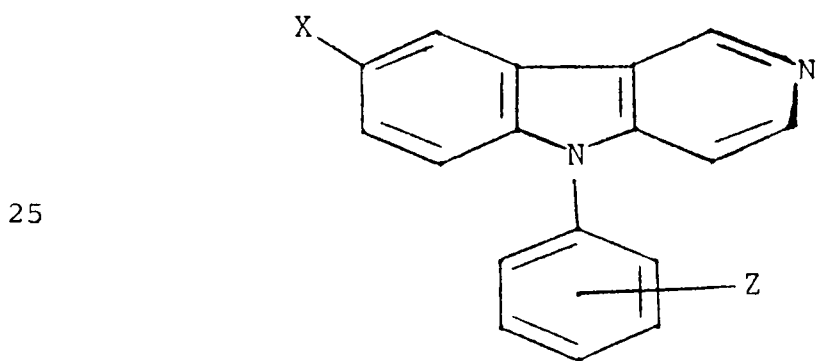
noen tämän keksinnön mukainen menetelmä sisältää kaavan:



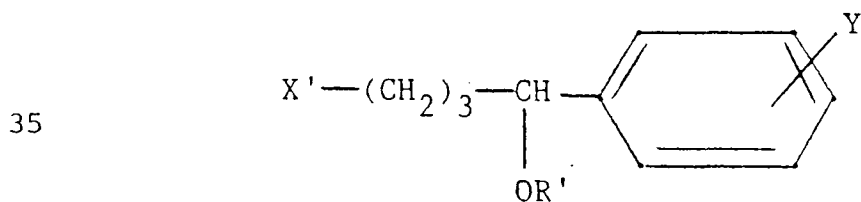
jossa X on vety, fluori, kloori tai bromi; Z on vety,
10 fluori, kloori tai metoksi; ja R on kaavan:



jossa Y on vety, metyyli, fluori tai kloori, mukainen
ryhmä; mukaisen yhdisteen valmistuksen, joka sisältää
20 (a) vastaavan, kaavan:

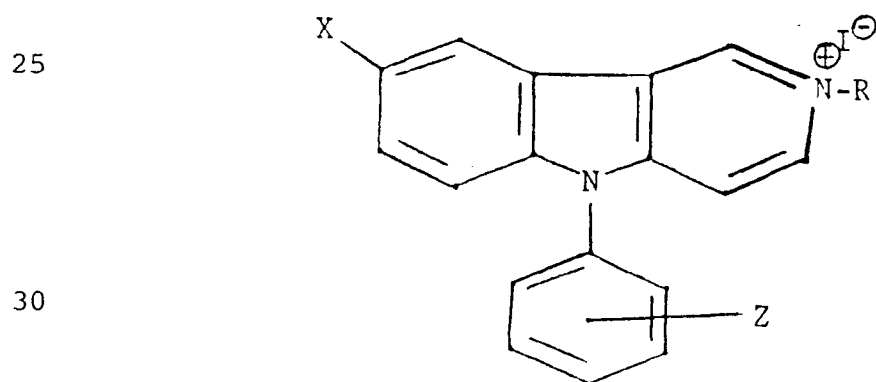


jossa sekä X että Y ovat edellä määriteltäviä, mukaisen
30 5-aryyli- γ -karboliinin käsittelyn reaktio-olosuhteissa
inertissä polaarissa orgaanisessa aproottisessa liuot-
timessa vähintään ekvivalenttisella moolimäärällä kaavan:



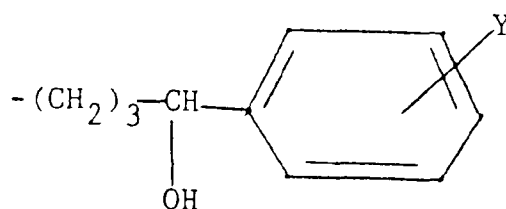
jossa X' on kloori tai bromi, Y on edellä mainittu ja R' on 2-tetrahydropyranyyli, mukaista aralkyylihalogenidia mainittuun aralkyylihalogenidiin nähden suunnilleen ekvivalenttisen moolimäärän natriumjodidia ollessa läsnä ja
 5 lämpötilan ollessa noin 60°C:n ja reaktioseoksen refluksoitumislämpötilan välillä, kunnes kvaternisaatioreaktio halutun kvaternäärisen karboliniumjodidivälituotteen muodostamiseksi on edennyt suunnilleen loppuun; ja sitä seuraavan (b) vaiheessa (a) muodostuneen kvaternäärisen karboliniumsuolan pelkistämisen alkalimetallihydridillä reaktio-olosuhteissa inertissä polaarissa orgaanisessa proottisessa liuottimessa noin 10-35°C:n lämpötilassa, kunnes pelkistysreaktio halutun lopputuotteen muodostamiseksi on suurin piirtein lopussa. Näin saadaan arvokas terapeut-
 10 tinen aine, kuten esimerkiksi 2- γ -(p-fluorifenyyli)-4-hydroksibutyyli- γ -5-(p-fluorifenyyli)-8-fluori-1,2,3,4-tetrahydro- γ -karboliini (flutroliini) valmistettua mukavasti mitä helpoimmalla tavalla.

Tämän keksinnön piiriin kuuluvat myös vaiheessa (a) syntyvät uudet kvaternääriset karboliniumjodidisuolat aikaisemmin kuvattujen lopputuotteiden valmistuksessa käytökelpoisina välituotteina. Sen vuoksi tämä keksintö käsittää uudet kaavan:



jossa X on vety, fluori, kloori tai bromi; Z on vety, fluori, kloori tai metoksi; ja R on kaavan:

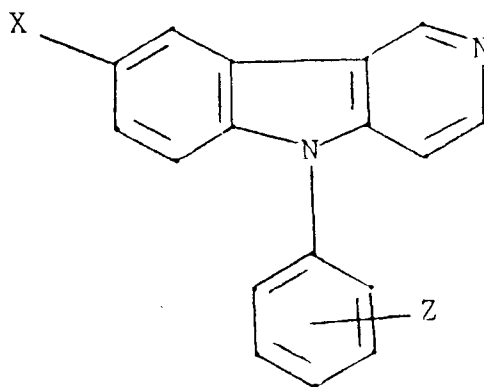
5



jossa Y on vety, metyyli, fluori tai kloori, mukainen
ryhmä; mukaiset 2-substituoidut 5-aryyli- γ -karbolinium-
10 jodidisuolat. Edullisia tämän ryhmän yhdisteitä ovat ne
edellä esitetyn kaavan mukaiset yhdisteet, joissa X, Y ja
Z ovat kukin fluoriatomeja ja R on edellä esitetty ryhmä.
Erityisen edullinen yhdiste tähän tarkoitukseen on 2-4-
(p-fluorifenyyli)-4-hydroksibutyryyli-7-5-(p-fluorifenyyli)-
15 8-fluori- γ -karboliniumjodidi, koska se on nimenomaan flutro-
liiniin johtava välituote.

Lisäksi keksinnön piiriin kuuluvat myös uudet 5-aryy-
li- γ -karboliinilähtöaineet, joita käytetään vaiheessa (a)
edellä mainittujen uusien kvaternääristen karboliniumjodi-
20 divälituotteiden valmistamiseen. Niinpä tämä keksintö kä-
sittää myös uudet kaavan:

25



30

jossa X on vety, fluori, kloori tai bromi ja Z on vety,
fluori, kloori tai metoksi, mukaiset yhdisteet. Erityi-
sen edullinen yhdiste tähän tarkoitukseen on 5-(p-fluori-
fenyyli)-8-fluori- γ -karboliini, koska se on viime kädes-
35 sä flutroliiniin johtava lähtöaine.

- Keksinnön mukaisen menetelmän mukaisesti 5-aryyli- γ -karboliinilähtöaineen ja vaiheessa (a) käytettävän aralkyylihalogenidireagenssin moolisuhde on tavallisesti noin 1,0:1,0:sta noin 1,0:2,0:aan, vastaavasti, jotta saadaan aikaan haluttu kvaternisaatioreaktio, joka normaalisti kestää noin 24-48 tuntia. Reaktio tehdään tavallisesti reaktio-olosuhteissa inertissä polaarissa orgaanisessa aproottisessa liuottimessa, kuten asetonitriilissä tai pienimolekyyllisessä, korkeintaan viisi hiiliatomia sisältävässä N,N-dialkyylialkanoyyliamidissa, kuten dimetyyli-formamidissa, dietyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa, jne. Reaktion ollessa lopussa haluttu karboliniumjodidivälituote saadaan helposti talteen reaktioseoksesta poistamalla siitä ensin liuotin haihduttamalla alipaineessa ja trituroimalla sitten muodostunut jäännös soveltuvaa liuotinta, kuten esimerkiksi dietyylieetteriä käyttäen, jonka jälkeen suoritetaan pesu tavallisella tavalla ja sen jälkeen tarvittaessa lisäpuhdistus uudelleen kiteyttämällä soveltuvasta liuottimesta tai liuotinseoksesta.
- Vaiheessa (a) saatu kvaternäärinen karboliniumsuola pelkistetään sitten metallihydridillä, niin kuin on kuvattu vaiheessa (b), ja tämä toteutetaan edullisesti käyttämällä alkalimetallihydridiä, kuten esimerkiksi natriumboorihydridiä tai vastaavaa, reaktioajan ollessa vähintään noin 1 tunti. Edullinen liuotin reaktiossa käytettäväksi on yleensä pienimolekyylinen, korkeintaan neljä hiiliatomia sisältävä alkanoli, kuten metanoli, etanoli tai isopropanoli, jne. Pelkistysvaiheen ollessa lopussa reaktioseokseen lisätään vettä, ja sen jälkeen haihtuvat nesteet poistetaan haihduttamalla alipaineessa. Näin saadaan lopulta raakatuote, joka voidaan muuttaa helposti vastaavaksi hydrohalogenidisuolaksi tavanomaisella menetelmällä, jonka jälkeen hydrohalogenidisuola muutetaan takaisin halutuksi lopputuotteeksi (so. 2-substituoiduksi 5-aryyli-1,2,3,4-tetrahydro- γ -karboliiniemäkseksi), joka on jokseenkin puhdasta.

Erilaiset 5-aryyli- γ -karboliinilähtöaineet, jotka ovat tarpeen tämän keksinnön mukaisen menetelmän toteuttamiseksi, ovat kaikki uusia yhdisteitä, jotka valmistetaan valmistusesimerkissä A ja esimerkissä 1 yksityiskohtaisesti kuvatun helpon kolmivaiheisen menetelmän mukaisesti. Tarvittavat, kysymykseen tulevat aralkyylihalogenidireagenssit ovat myös uusia yhdisteitä, ja niiden synteesi esitetään valmistusesimerkeissä B-C kuvatussa menetelmässä.

Kuten edellä on mainittu, kaikki keksinnön mukaisella menetelmällä lopputuotteina saatavat 2-substituoidut 5-aryyli-1,2,3,4-tetrahydro- γ -karboliinit ovat arvokkaita kemoterapeuttisia aineita, jotka ovat käyttökelpoisia etupäässä rauhoittavina aineina, kuten esimerkiksi 2-(4-(p-fluorifenyyli)-4-hydroksibutyyli)-5-(p-fluorifenyyli)-8-fluori-1,2,3,4-tetrahydro- γ -karboliini (flutroliini). Tästä lähtien niitä saadaan puhtaina ja korkein saannoin uudella tämän keksinnön mukaisella menetelmällä, joka parantaa huomattavasti taloudellisuutta suuresti alentuneiden kustannusten ansiosta.

20 Valmistusesimerkki A

Liuosta, joka sisälsi 47,5 g (0,23 mol) 4,4'-difluorifenyyliamiinia [M,M, Chen et al, Journal of Organic Chemistry 26 (1961), s. 2721] ja 50 g (0,26 mol) 4-kloori-3-nitropyridiiniä [S. Kruger et al, Journal of the Chemical Society (London) 1975, s. 2755] liuotettuna 70 ml:aan tetrametyleenisulfonia, kuumennettiin 96°C:ssa samalla sekoittaen 24 tuntia. Tämän ajanjakson lopussa lisättiin seokseen vielä 6,5 g (0,03 mol) 4-kloori-3-nitropyridiiniä, ja kuumentamista 95°C:ssa jatkettiin vielä 18 tuntia. Tämän vaiheen lopussa reaktioseoksen annettiin jäähtyä 60°C:seen, ja seokseen lisättiin 300 ml vettä. Muodostuneeseen vettä sisältävään seokseen lisättiin sitten heksaania (400 ml), jolloin erottui kaksi kerrosta, ja kaksifaasisysteemiä sekoitettiin sen jälkeen 2 tuntia 20°C:ssa halutun tuotteen saostamiseksi. Viimeksi mainittu aine kerättiin sen jälkeen

imusuodatuksella, pestiin hyvin vedellä ja sen jälkeen heksaanilla ja uudelleen kiteytettiin lopuksi isopropanolista aktiivihiiilen läsnäollessa, jolloin saatiin 57,3 g (76 %) puhdasta 4-(4,4'-difluorifenyyliamino)-3-nitropyridiiniä keltaisena kiinteänä aineena, sp. 188,5-189°C. Puhdas tuote karakterisoitiin lähemmin massaspektroskopia- ja NMR-tietojen perusteella, alkuaineanalyysin lisäksi.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{17}H_{11}F_2N_3O_3$:

10 Laskettu: C 62,38 %; H 3,39 %; N 12,84 %

Saatu: C 62,07 %; H 3,45 %; N 12,44 %

Valmistusesimerkki B

Liuokseen, joka sisälsi 61,0 g (0,305 mol) 4-kloori-p-fluoributyrofenonia (jota myy Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, Wisconsin) liuotettuna 400 ml:aan etanolia, lisättiin 15°C:ssa vähitellen ja samalla sekoittaen 3,50 g (0,09 mol) natriumboorihydridiä. Sen jälkeen kun syntynyttä seosta oli sekoitettu mainitussa lämpötilassa tunnin ajan, jäädytyschaude poistettiin ja reaktion annettiin 20 jatkaa huoneen lämpötilassa (noin 25°C:ssa) noin 16 tunnin ajan (so yön yli). Tämän ajan kuluttua reaktioseokseen lisättiin 0°C:ssa varovasti 4 ml väkevää suolahappoa. Tunnin kuluttua kiinteä aine poistettiin imusuodatuksella, ja syntynyt suodos väkevöitiin sen jälkeen alipaineessa, jolloin saatiin jäännökseksi vaaleankeltainen öljy. Viimeksi mainittu aine liuotettiin sitten dietyyleetteriin, pestiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Poistamalla eetteriliuotin haihduttamalla alipaineessa saatiin 54,3 g 30 (88 %) puhdasta 4-kloori-1-(p-fluorifenyyli)-1-butanolia vaaleankeltaisena nesteenä. Puhdas tuote karakterisoitiin NMR-tietojen perusteella.

Valmistusesimerkki C

Liuokseen, joka sisälsi 12,0 g (0,06 mol) 4-kloori-1-(p-fluorifenyyli)-1-butanolia (valmistettu valmistusesi-

merkissä B kuvatulla tavalla) ja 100 mg (0,0004 mol) p-tolueenisulfonihappoa liuotettuna 500 ml:aan dikloori-metaania, lisättiin 0°C:ssa vähitellen ja samalla sekoittaen liuos, joka sisälsi 27,7 g (0,33 mol) juuri tislattua dihydropyraania liuotettuna 100 ml:aan dikloori-metaania. Senjälkeen kun muodostunutta reaktioseosta oli sekoitettu 2 tuntia 0°C:ssa, jäähaude poistettiin ja sekoittamista jatkettiin huoneen lämpötilassa (noin 25°C:ssa) noin 16 tunnin ajan (so. yön yli). Senjälkeen reaktioseos pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja suodatettiin, jolloin saatiin suodos, joka sen jälkeen väkevöitiin alipaineessa. Tällä tavalla saatiin lopulta 11,6 g (67 %) puhdasta 1- $\sqrt{4}$ -kloori-1-(p-fluorifenyyli)-butyyli-2-tetrahydropyranyylieetteriä vaaleankeltaisena nesteenä, kp. 90-96°C/0,8-1,0 mmHg. Puhdas tuote karakterisoitiin lähemmin massaspektroskopia- ja NMR-tietojen perusteella.

Esimerkki 1

Typpi suojakaasuna asetettiin 250 ml:n Parr-pulloon 250 mg katalyyttiä, joka sisälsi 5 % palladiumia hiilikantoaineella (kosteuspitoisuus 50 %), ja 5,0 g (0,0153 mol) 4-(4,4'-difluoridifenyyliamino)-3-nitropyridiiniä (valmistettu valmistusesimerkissä A kuvatulla tavalla) 50 ml:aan jääetikkaa liuotettuna. Reaktioseosta hydrogenoitiin vetyilmakehässä (alkupaine 3 atm) neljä tuntia. Mainitun ajan kuluttua ohutkerroskromatografia osoitti täydellisen konversion vastaavaksi 3-amiiniksi, so. 3-amino-4-(4,4'-difluorifenyyliamino)pyridiiniksi (sp. 195-198°C), tapahtuneen. Niinpä reaktioseos suodatettiin supercel-kerroksen läpi katalyytin poistamiseksi, ja kerros pestiin sen jälkeen 50 ml:lla jääetikkaa.

Yhdistetyt suodokset ja pesuliuokset jäähdytettiin sitten 15°C:seen, ja siihen lisättiin senjälkeen nopeasti yhdessä erässä 1,26 g (0,0183 mol) kiinteätä natriumnitriit-

tiä. Syntynyt tummanpunainen liuos lämmitettiin sitten vähitellen 2 tunnin aikana 110°C :seen, jona aikana typ-pikaasua havaittiin ensimmäisen kerran kehittyvän noin 65°C :ssa. Tämän vaiheen lopussa, so. kaasun kehittymisen lakattua kokonaan, kuumennus lopetettiin, ja liuotin poistettiin senjälkeen haihduttamalla alipaineessa, jolloin saatiin jäännökseksi punainen öljy. Viimeksi mainittuun aineeseen lisättiin sitten vettä kerrosten aikaansaamiseksi, ja se tehtiin voimakkaasti emäksiseksi natriumhydroksidin vesiliuoksella raakatuotteen saostamiseksi ruskeana kiinteänä aineena. Tämä kiinteä aine liuotettiin sitten etyyliasetaattiin, ja muodostunut orgaaninen liuos käsiteltiin sen jälkeen aktiivihieillä ja vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Senjälkeen kun kiinteä aine oli poistettu suodattamalla ja liuotin haihdutettu pois alipaineessa, saatiin lopulta jäännökseksi kiinteä tuote. Uudelleen kiteyttämällä viimeksi mainittu aine dietyylieetteri-heksaani-seoksesta saatiin sitten 3,58 g (83 %) puhdasta 5-(p-fluorifenyyli)-8-fluori- γ -karboliinia, sp. $155-159^{\circ}\text{C}$. Puhdas tuote karakterisoitiin lähemmin massaspektroskopia- ja NMR-tietojen perusteella, alkuaineanalyysin lisäksi.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2$:

Laskettu: C 72,85 %; H 3,60 %; N 10,00 %

Saatu: C 72,83 %; H 3,75 %; N 10,02 %

25 Esimerkki 2

Liuosta, joka sisälsi 1,70 g (0,00606 mol) 5-(p-fluorifenyyli)-8-fluori- γ -karboliinia (valmistettu esimerkissä 1 kuvatulla tavalla), 1,50 g (0,01 mol) natriumjodidia ja 3,00 g (0,0117 mol) 1-[4-kloori-1-(p-fluorifenyyli)butyyli]-2-tetrahydropyranyylieetteriä (valmistettu valmistusesimerkissä C kuvatulla tavalla) liuotettuna 50 ml:aan asetonitriiliä, refluksoitettiin 48 tuntia. Tämän vaiheen lopussa liuotin haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin kullannuskeata kiinteätä ainetta. Kun viimeksi mainittu aine tirturoitiin käyttäen dietyylieetteriä, saatiin vaaleankeltaista kiinteätä ainetta, joka sen jälkeen pestiin peräkkäin di-

ettylieetterillä, etyyliasetaatilla ja vedellä. Uudelleen kiteyttämällä puhdistettu aine etanolista saatiin sitten 2,20 g (63 %) puhdasta 2- $\sqrt{4}$ -(p-fluorifenyyli)-4-hydroksibutyyl $\sqrt{7}$ -5-(p-fluorifenyyli)-8-fluori- $\sqrt{Y}$ -karboliinijodidia, sp. 270-272°C (hajoaa). Puhdas tuote karakterisoitiin lähemmin NMR-tietojen perusteella sekä alkuaineanalyysin avulla.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{27}H_{22}F_3IN_2O$:

Laskettu: C 56,46 %; H 3,86 %; N 4,88 %

10 Saatu: C 56,84 %; H 3,71 %; N 4,97 %

Esimerkki 3

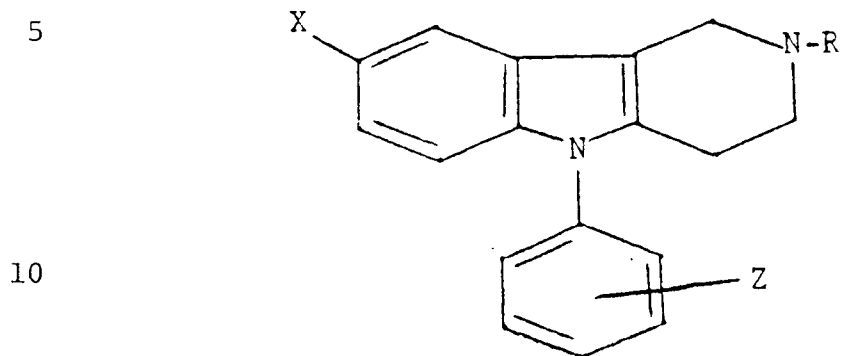
Liuokseen, joka sisälsi 575 mg (0,001 mol) 2- $\sqrt{4}$ -(p-fluorifenyyli)-4-hydroksibutyyl $\sqrt{7}$ -5-(p-fluorifenyyli)-8-fluori- $\sqrt{Y}$ -karboliniumjodidia (valmistettu esimerkissä 2 kuvatualla tavalla) liuotettuna 20 ml:aan metanolia, lisättiin huoneen lämpötilassa (25°C:ssa) vähitellen ja samalla sekoittaen 200 mg (0,005 mol) natriumboorihydridiä. Tunnin kuluttua lisättiin 20 ml vettä, ja haihtuvat nesteet haihdutettiin pois alipaineessa. Raakatuote, joka oli nyt suspentoituneena vesiseokseen, uutettiin dietyylieetteriin, ja eetteriliuos kuivattiin sen jälkeen vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Senjälkeen kun kuivausaine oli poistettu suodattamalla, saatu suodos jäädytettiin 0°C:een ja käsiteltiin vedettömällä vetykloridikaasulla johtamalla mainittua kaasua eetteriliuokseen, kunnes tuotetta ei enää saostunut lisää. Saostunut suola kerättiin sitten imusuodatuksella ja kuivattiin ilmalla, kunnes sen paino pysyi muuttumattomana, jolloin saatiin lopulta 400 mg (82 %) puhdasta 2- $\sqrt{4}$ -(p-fluorifenyyli)-4-hydroksibutyyl $\sqrt{7}$ -5-(p-fluorifenyyli)-8-fluori-1,2,3,4-tetrahydro- $\sqrt{Y}$ -karboliinihydrokloridia, sp. 246-248°C (hajoaa) $\sqrt{}$ kirjallisuuden mukaan sp. 246-248°C (hajoaa), C.A. Harbert et al, Journal of Medicinal Chemistry 23 (1980), s. 6357.

Edellä saatu hydrokloridisuola muutettiin sitten vastaavaksi vapaaksi emäkseksi neutraloimalla natrium-

bikarbonaatin vesiliuoksella, jolloin saatiin puhdasta
2-~~4~~-(p-fluorifenyyli)-4-hydroksibutyyli~~7~~-5-(p-fluori-
fenyyli)-8-fluori-1,2,3,4-tetrahydro-~~8~~-karboliinia, sp.
143,5-1,45°C. Tämän aineen NMR-spektri todettiin ident-
5 tiseksi autenttisen flutroliininäytteen kanssa, joka oli
valmistettu C.A.Harbertin julkaisussa Journal of Medi-
cinal Chemistry 23 (1980), s. 635, kuvaamalla menetelmällä.

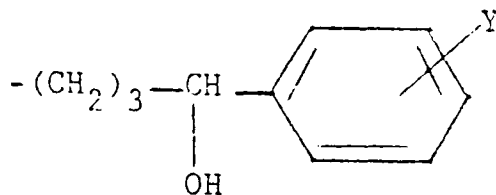
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan:



jossa X on vety, fluori, kloori tai bromi; Z on vety, fluori, kloori tai metoksi; ja R on kaavan:

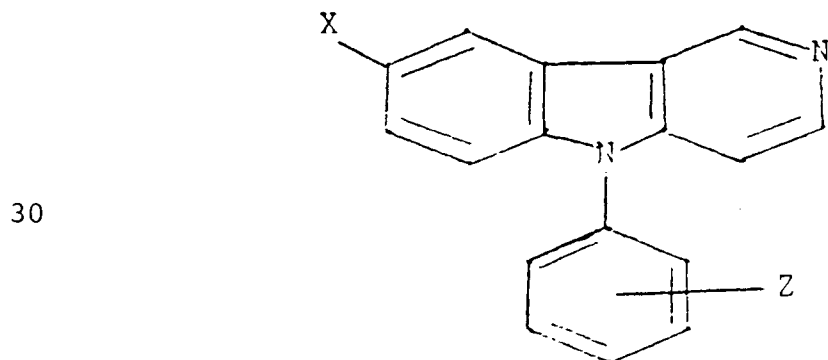
15



jossa Y on vety, metyyli, fluori tai kloori, mukainen ryhmä; mukaisen 2-substituoidun 5-aryyli-1,2,3,4-tetrahydro- β -karboliiniyhdisteen valmistamiseksi, t u n - n e t t u siitä, että

25

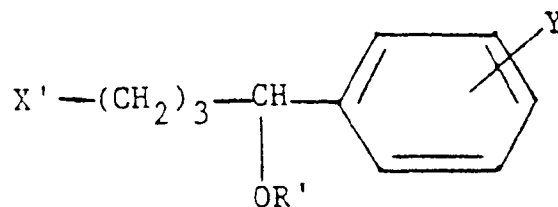
a) vastaavaa kaavan:



jossa sekä X että Y ovat edellä määritellyjä, mukaista

5-aryyli- γ -karboliinia käsitellään reaktio-olosuhteissa inertissä polaarissa orgaanisessa aproottisessa liuot-
timessa vähintään ekvivalenttisella moolimäärällä kaavan:

5



10

jossa X' on kloori tai bromi, Y on edellä mainittu ja R' on 2-tetrahydropyranyyli, mukaista aralkyylihalogenidia mainittuun aralkyylihalogenidiin nähden suunnilleen ekvivalenttisen moolimäärän natriumjodidia ollessa läsnä ja lämpötilan ollessa noin 60°C:n ja reaktioseoksen refluksoitumislämpötilan välillä, kunnes kvaternisaatio-reaktio halutun kvaternäärisen karboliniumjodidivälituotteen muodostamiseksi on edennyt suunnilleen loppuun; ja siitä, että sen jälkeen

20 b) vaiheessa (a) muodostunut kvaternäärinen karboliniumsuola pelkistetään alkalimetallihydridillä reaktio-olosuhteissa inertissä polaarissa orgaanisessa proottisessa liuottimessa noin 10-35°C:n lämpötilassa, kunnes pelkistysreaktio halutun lopputuotteen muodostamiseksi on
25 suunnilleen lopussa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että 5-aryyli- γ -karboliinilähtöaineen ja aralkyylihalogenidireagenssin moolisuhde on noin 1,0:1,0:n ja noin 1,0:2,0:n välillä, vastaavasti.

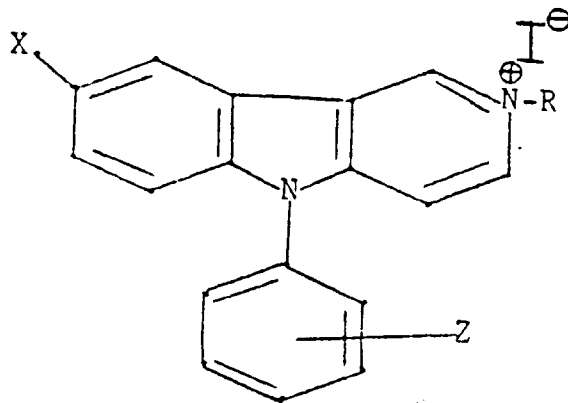
30 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että vaiheessa (a) käytettävä polaarinen aproottinen liuotin on asetonitriili tai pienimolekyylinen, korkeintaan viisi hiiliatomia sisältävä alkanoyyliamidi ja vaiheessa (b) käytettävä polaarinen proottinen liuotin on
35 pienimolekyylinen, korkeintaan neljä hiiliatomia sisältävä alkanoli.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että mainittuna alkalimetallihydridinä
on natriumboorihydridi.

5. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on kaavan:

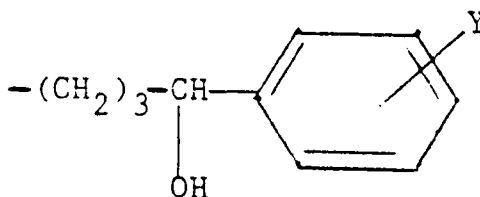
5

10



jossa X on vety, fluori, kloori tai bromi; Z on vety, fluo-
15 ri, kloori tai metoksi; ja R on kaavan:

20

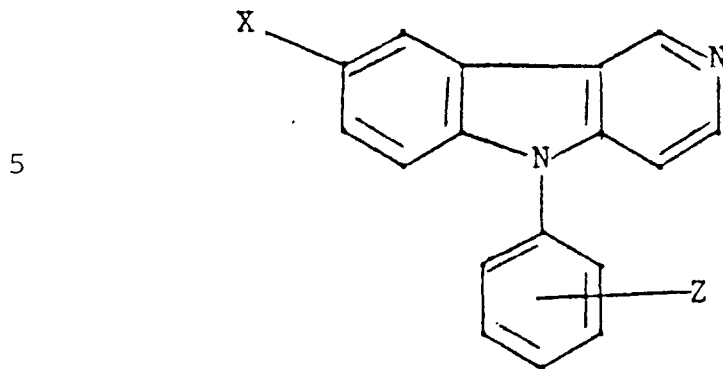


jossa Y on vety, metyyli, fluori tai kloori, mukainen ryh-
mä; mukainen 2-substituoitu 5-aryyli- γ -karboliniumjodi-
25 suola.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että X, Y ja Z ovat kukin fluoriatomeja.

7. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on 2- γ -
(p-fluorifenyyli)-4-hydroksibutyyli-5-(p-fluorifenyyli)-
30 8-fluori- γ -karboliniumjodi.

8. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on kaavan:



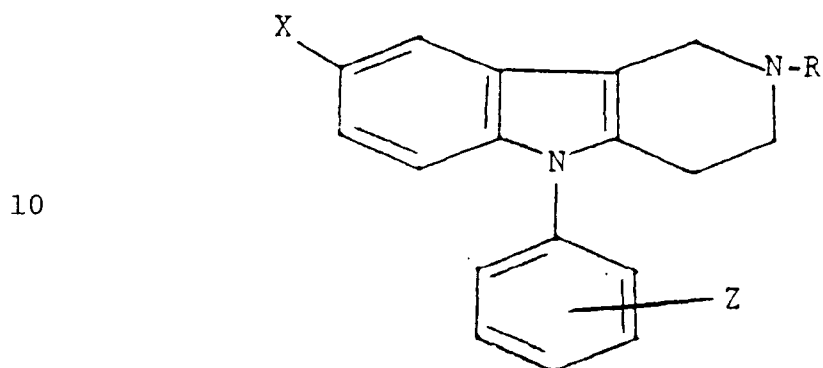
10 jossa X on vety, fluori, kloori tai bromi, ja Z on
vety, fluori, kloori tai metoksi, mukainen 5-aryyli- γ -
karboliini.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että sekä X että Z ovat fluoriatomeja.

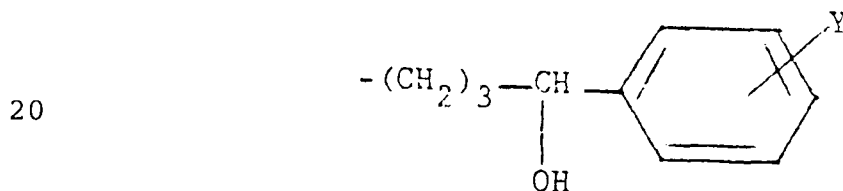
15 10. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on
5-(p-fluorifenyyli)-8-fluori- γ -karboliini.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en 2-substitue-
rad-5-aryl-1,2,3,4-tetrahydro- γ -karbolinförening med
5 formeln:

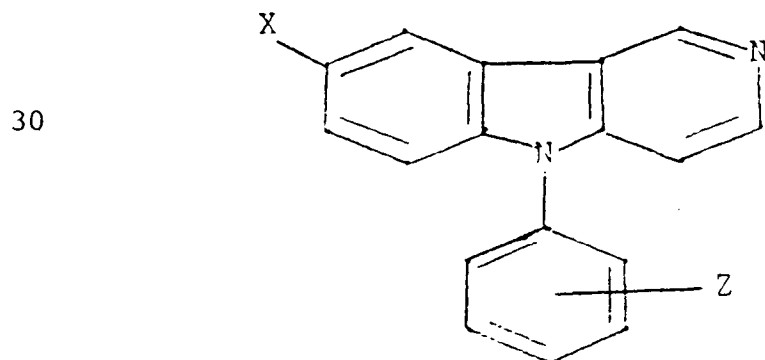


- 15 vari X är väte, fluor, klor eller brom; Z är väte, fluor, klor eller metoxi; och R har formeln:



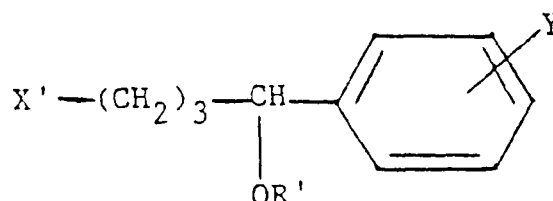
- 25 vari Y är väte, metyl, fluor eller klor, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man

a) kontaktar ett motsvarande 5-aryl- γ -karbolin med formeln:



vari X och Z är som ovan angivits, i ett reaktionsinert polart, organiskt, aprotiskt lösningsmedel, med åtminstone en ekvimolar mängd av en aralkylhalogenid med formeln:

5



10

vari X' är klor eller brom, Y är som ovan angivits och R' är 2-tetrahydropyranyl, i närvaro av en väsentligen ekvimolar mängd av natriumjodid i förhållande till aralkylhalogeniden vid en temperatur från åtminstone ca. 60°C upp till reaktionsblandningens återflödestemperatur tills kvarteringsreaktionen slutföres för bildande av den önskade kvartära karboliniumjodidsaltmellanprodukten; och sedan

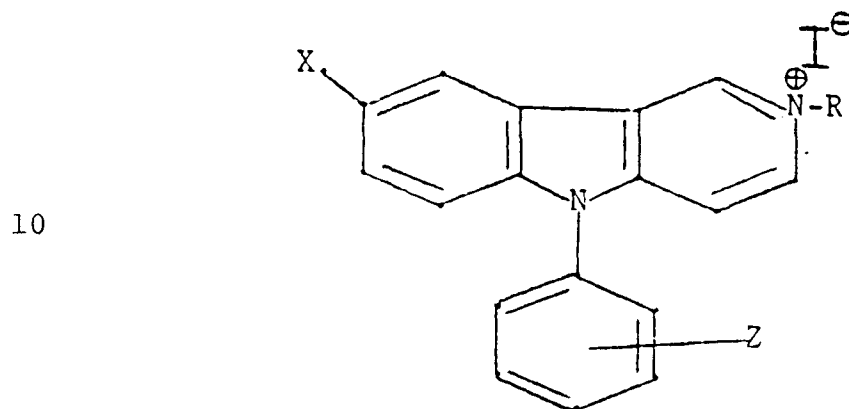
20 b) utsätter det i steget (a) bildade kvartära karboliniumsaltet för reducerande inverkan från en alkalimetallhydrid i ett reaktionsinert, polart organiskt, protiskt lösningsmedel vid en temperatur i området ca 10-35°C tills reduktionsreaktionen slutförts för bildande av den önskade slutprodukten.

25 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att molförhållandet 5-aryl- γ -karbolinutgångsmaterial till aralkylhalogenidreaktant ligger i området ca. 1,0:1,0 - ca. 1,0:2,0.

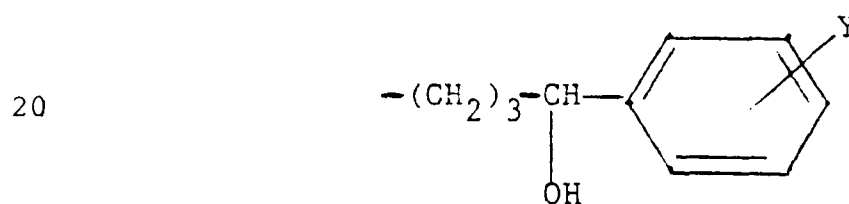
30 3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att det polara, aprotiska lösningsmedlet, vilket används i steget (a), har valts bland acetonitril och en lägre-N,N-dialkyl-alkanamid med upp till totalt 5 kolatomer, och att det polara, protiska lösningsmedlet, vilket används i steget (b), är en lägre alkohol med upp till 4 kolatomer.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att alkalimetallhydriden är nat-
riumborhydrid.

5. 2-substituerat-5-aryl- γ -karboliniumjodidsalt med
5 formeln:



15 vari X är väte, fluor, klor eller brom; Z är väte, fluor,
klor eller metoxi; och R har formeln:

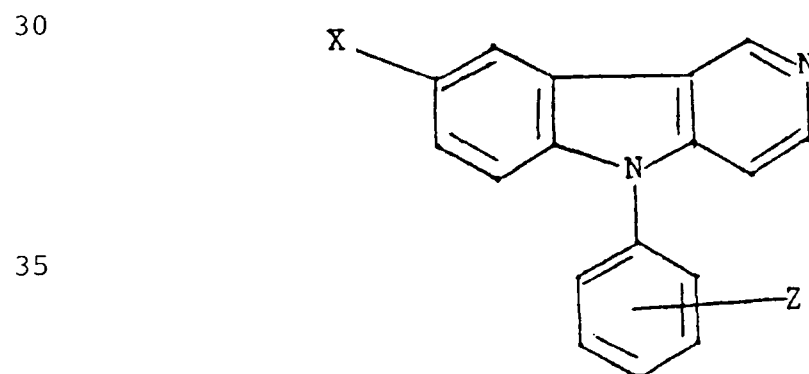


vari Y är väte, metyl, fluor eller klor.

25 6. Förening enligt patentkravet 5, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att X, Y och Z var och en är fluor.

7. 2-[4-(p-fluorfenyl)-4-hydroxibutyl]-5-(p-fluor-
fenyl)-8-fluorkarboliniumjodid.

8. 5-aryl- γ -karbolinförening med formeln:



vari X är väte, fluor, klor eller brom; och Z är väte, fluor, klor eller metoxi.

9. Förening enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k-
n a d därav, att X och Z vardera är fluor.

5 10. 5-(p-fluorfenyl)-8-fluor- γ -karbolin.