



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

261296

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 17 07 87
(21) PV 5453-87.T

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 471/04

(40) Zveřejněno 15 06 88

(45) Vydáno 15 06 89

(75).

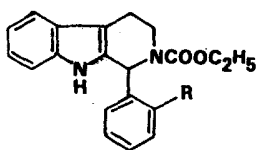
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., TAUFMANN PETR ing., PRAHA

(54) Způsob přípravy nových 2-(ethoxykarbonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido/
3,4-b/indolů

Řešení spadá do oboru syntézy farmako-
dynamicky účinných látek použitelných jako
léčiva. Jeho předmětem je způsob přípravy
nových 2-(ethoxykarbonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-
-1H-pyrido/3,4-b/indolů spočívající v reakci
příslušných 2-nesubstituovaných látek
s chlormravenčanem etylnatým ve vroucím
benzenu. Řešení popisuje přípravu 2-(ethoxy-
karbonyl)-1-fenyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-
-pyrido/3,4-b/indolu, 2-(ethoxykarbonyl)-
-1-(2-(2-dimethylaminoethoxy) fenyl-2,3,4,9-
-tetrahydro-1H-pyrido/3,4-b/indolu a jeho
hydrochloridu.

Vynález se týká způsobu přípravy nových 2-(ethoxykarbonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido-3,4-b/indolů obecného vzorce I

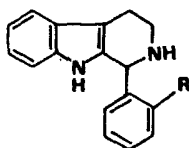


(I),

ve kterém R značí atom vodíku nebo 2-dimethylaminoethoxyskupinu.

Látky obecného vzorce I jsou meziproducty syntézy farmakodynamicky účinných látek a jako takové jsou technicky významné.

Způsob přípravy látek obecného vzorce I podle tohoto vynálezu spočívá v reakci látek obecného vzorce II



(II),

ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I, s chlormravenčanem etylnatým. Reakci lze provést v libovolném netečném prostředí při zvýšené teplotě, přičemž zvláště se osvědčilo pracovat v benzenu při teplotě varu tohoto rozpouštědla. Z výchozích látek je 1-fenyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido/3,4-b/indol (II, R = H) látkou známou (Skinner W. A., Parkhurst R. M.: Can. J. Chem. 43, 2 251, 1965). 1-(2-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido-3,4-b/indol (II, R = $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$) je látkou novou a jeho příprava je popsána v příkladu. Příklady uvádějí další podrobnosti způsobu přípravy látek obecného vzorce I podle tohoto vynálezu, přičemž jsou pouze ilustrací možností vynálezu a není jejich úkolem vyčerpávajícím způsobem všechny možnosti vynálezu popisovat. Látky ve vynálezu popsané jsou nové a jejich identita byla zajištěna analytickými i spektrálními metodami.

P ř í k l a d 1

2-(ethoxykarbonyl)-1-fenyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido/3,4-b/indol (I, R = H)

Teplý roztok (60 °C) 6,2 g 1-fenyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido/3,4-b/indolu (literatura citována) ve 100 ml benzenu se přikape k míchanému roztoku 3,25 g chlormravenčanu etylnatého ve 40 ml benzenu, vroucímu pod zpětným chladičem. Směs se vaří 2 h pod zpětným chladičem a potom se ochladí. Vyloučený hydrochlorid výchozí látky (II, R = H) (3,3 g, t.t. 264 až 268 °C) se odsaje, filtrát se promyje 10% kyselinou sírovou a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Získá se 3,8 g (47 %) žádané látky, která krystalizuje z benzenu a v čistém stavu taje při 192 až 193 °C.

P ř í k l a d 2

2-(ethoxykarbonyl)-1-(2-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido/3,4-b/indol (I, R = $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$)

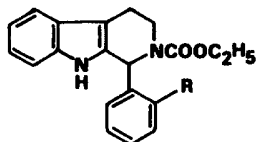
Roztok 5,0 g 1-(2-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido/3,4-b/indolu v 60 ml benzenu se přikape k míchanému a pod zpětným chladičem vroucímu roztoku 1,95 g chlormravenčanu etylnatého ve 40 ml benzenu a směs se vaří 4 h. Po ochlazení se filtrací isoluje 5,5 g (91 %) hydrochloridu žádaného produktu, který se krystalizuje z benzenu, t.t. 231 až 234 °C. Krystalizace ze směsi vodného etanolu a etheru vede k monohydrátu, který taje při 155 až 160 °C.

Výchozí 1-(2-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol (II, $R = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), který zatím nebyl v literatuře popsán, se získá např. dále uvedeným postupem za použití syntézy podle Picteta a Spenglera (Whaley W. M., Govindachari T. R.: Org. React. 6, 151, 1951).

Směs 9,65 g 2-(2-dimethylaminoethoxy)benzaldehydu (US. pat. 2 879 293), 9,80 g hydrochloridu tryptaminu (Adlerová E. et al.: Collect. Czech. Chem. Commun. 25, 784, 1960), 125 ml etanolu, 50 ml benzenu, 2,5 ml vody a 5 kapek kyseliny chlorovodíkové se míchá a vaří 12 h pod zpětným chladičem. Po stání přes noc při teplotě místnosti se filtrací isoluje hydrochlorid žádané látky a obvyklým způsobem se zpracuje matečný louh. Celkem se získá 17,0 g (92 %) tohoto hydrochloridu, který je po krystalizaci z etanolu čistý a taje při 254 až 258 °C. Rozkladem tohoto hydrochloridu (15,0 g) pomocí 300 ml 10% roztoku hydroxidu sodného se uvolní base, která se isoluje extrakcí etherem. Zpracováním extraktu se získá 10,2 g base, která krystalizuje z benzenu a taje při 130 až 131 °C.

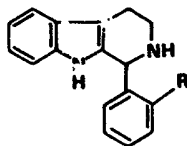
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy nových 2-(ethoxykarbonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[2,3-b]indolů. obecného vzorce I



(I),

ve kterém R značí atom vodíku nebo 2-dimethylaminoethoxyskupinu, vyznačující se tím, že se látky obecného vzorce II



(II),

ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I, přivedou k reakci s chlormravenčanem etylnatým ve vroucím benzenu.