



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4744/88

(22) Indleveringsdag: 25 aug 1988

(41) Alm. tilgængelig: 01 mar 1989

(44) Fremlagt: 29 jul 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 28 aug 1987 DK 4498/87 09 sep 1987 DE 3730667

(71) Ansøger: *Schering Aktiengesellschaft; Berlin und Bergkamen; Muellerstrasse 170-178; D-W 1000 Berlin 65, DE

(72) Opfinder: Andreas *Huth; DE, Dieter *Rahtz; DE, Ralph *Rohde; DE, Ralph *Schmiechen; DE, Dieter *Seidelmann; DE, Herbert Hans *Schneider; DE, David Norman *Stephens; DE, John Bondo *Hansen; DK, Mogens *Engelstoft; DK, Preben *Olsen; DK

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 471/04
C 07 D 471/04
C 07 D 221:00
C 07 D 209:00)

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Isoxazol- eller -isoxazolin-beta-carbolinderivater, lægemidler indeholdende dem og fremgangsmåde til deres fremstilling

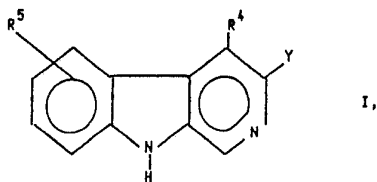
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 5541/81

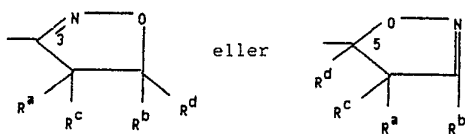
(57) Sammendrag:

4744-88

β -carboliner med den almene formel I



hvor Y er resten



og R^a og R^b er ens eller forskellige og betyder hydrogen, C₁-galkoxy, C₃-7cykloalkyl, phenyl, eventuelt substitueret C₁-galkyl eller C₁-galkoxycarbonyl, og R^c og R^d er ens eller forskellige og betyder hydrogen eller C₁-galkyl eller tilsammen betyder en binding og

R⁴ er hydrogen, C₁-galkyl eller C₁-galkoxy-C₁-galkyl, og

fortsættes

4744-88

R^5 er hydrogen, halogen, OR^6 , NR^7R^8 eller $CH R^9R^{10}$, hvor R^6 betyder C_1 -alkyl, C_3 -7cykloalkyl eller en eventuelt substitueret aralkyl-, aryl- eller heteroarylrest, R^7 og R^8 er ens eller forskellige og betyder hydrogen, C_1 -alkyl, C_3 -alkenyl eller sammen med nitrogenatomet danner en mættet heterocyklisk fem- eller seksleddet ring, der eventuelt indeholder et yderligere heteroatom, R^9 betyder hydrogen eller C_1 -alkyl, R^{10} betyder hydrogen, C_1 -alkyl, OR^{11} eller $NR^{12}R^{13}$, hvor R^{11} betyder C_1 -alkyl, R^{12} og R^{13} er ens eller forskellige og er hydrogen, C_1 -alkyl, eller sammen med nitrogenatomet danner en mættet heterocyklisk femleddet eller seksleddet ring, der eventuelt indeholder et yderligere heteroatom.

Opfindelsen angår hidtil ukendte β -carbolinderivater, der er substitueret i 3-stilling med isoxazol- eller isoxazolinderivater, en fremgangsmåde til deres fremstilling og lægemiddel på basis af disse.

5

I EP-A 54.507 beskrives β -carboliner, som i 3-stilling er substitueret med isoxazonresten. Disse forbindelser udviser ringe affinitet til benzodiazepinreceptorerne.

10

DK patentansøgning nr. 5541/81 beskriver bl.a. forbindelsen 3-(5'-(3'-methyl-isoxazol)-yl)- β -carbolin, som har nyttig virkning på centralnervesystemet og er egnet til brug som psykofarmakum.

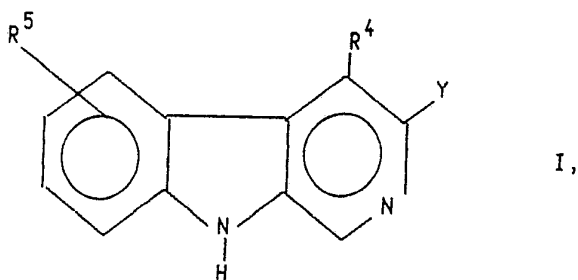
15

Det har nu vist sig, at β -carbolinerne, som ifølge opfindelsen er substitueret i 3-stilling med isoxazol- eller isoxazolinrester, overraskende udviser en høj specifik affinitet til benzodiazepinreceptorerne, idet de fortrænger radioaktivt markeret flunitrazepam fra benzodiazepinreceptorerne og har en tydeligt forbedret affinitet til benzodiazepinreceptorerne sammenlignet med de kendte forbindelser fra DK-patentansøgning nr. 5541/81.

20

Forbindelserne ifølge opfindelsen har den almene formel I

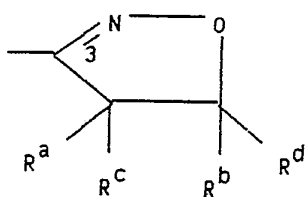
25



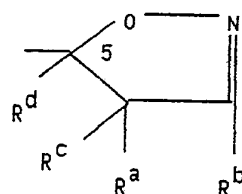
30

hvor Y er resten

35



eller



5

og R^a og R^b er ens eller forskellige og betyder hydrogen, C_{1-6} alkoxy, C_{3-7} cykloalkyl, phenyl eventuelt med hydroxy eller C_{1-6} alkoxy, substitueret C_{1-6} alkyl eller C_{1-6} alkoxycarbonyl, og R^c og R^d er ens eller forskellige og betyder hydrogen eller C_{1-6} alkyl eller tilsammen en binding og

10

R^4 er hydrogen, C_{1-6} alkyl eller C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyl, og

R^5 er halogen, OR^6 eller C_{1-6} -alkyl, hvor R^6 betyder C_{1-6} alkyl eller en eventuelt med halogen substitueret aralkyl-, aryl- eller pyridin-, pyrimidin-, pyridazin- eller pyrazinrest.

15

Substituenten R^5 kan findes en eller to gange i 5-, 6-, 7- og/eller 8-stilling, idet substitution i 5- eller 6-stilling foretrækkes.

20

Ved C_{1-6} alkyl menes en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 6 carbonatomer f.eks. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sekundær butyl, tertiær butyl, isobutyl, pentyl og hexyl, idet C_{1-4} alkyler foretrækkes.

25

Hvis R^4 betyder en alkoxyalkylgruppe, foretrækkes C_{1-4} alkoxy- C_{1-2} alkyl.

30

Som cykloalkylrest R^a , R^b og R^6 skal f.eks. nævnes cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl.

Ved halogen skal forstås fluor, chlor, brom eller jod, idet chlor og brom foretrækkes.

35

Aralkylresten R^6 kan have 7-10 carbonatomer og være ligekædet eller forgrenet i alkylresten. Foretrukket er Ar- C_{1-2} -alkyler,

der i arylresten eventuelt kan være substitueret en eller to gange.

Egnede substituenten i aralkylresten er halogen.

5

Foretrukket er Ar-C₁₋₂-alkyler, som i arylresten kan være substitueret med 1 til 2 halogener.

10

Arylresten R⁶ kan have 6-10 carbonatomer og eventuelt være substitueret en eller to gange med halogen.

Som foretrukket skal nævnes phenyl, 2-chlorphenyl, 4-chlorphenyl og 2,4-dichlorphenyl.

15

Hvis R⁶ betyder pyridin, pyrimidin, pyridazin eller pyrazin kan denne eventuelt være substitueret en til tre gange.

Egnede substituenten i heteroarylresten er de substituenten, der er nævnt for arylresten R⁶.

20

Den heteroaromatiske gruppe kan indeholde en til to nitrogenatomer.

25

De hidtil ukendte forbindelser med den almene formel I er farmakologisk virksomme stoffer, der bl.a. udmærker sig ved en virkning på centralnervesystemet og især er egnede som psyko-farmaka i humanmedicinen. Da forbindelserne ifølge opfindelsen ikke blot har en høj specifik affinitet til benzodiazepinreceptorerne men også en meget lav toksicitet, har de et særligt gunstigt terapeutisk index. Samtidig er den metaboliske stabilitet sammenlignet med de kendte β -carboliner tydeligt forbedret. På grund af den overraskende gode virkning i PTZ-krampeprøven, egner forbindelserne ifølge opfindelsen sig især til behandling af epilepsi og angst.

35

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan anvendes til sammensætning af farmaceutiske præparater, f.eks. til oral og parenteral anvendelse efter kendte metoder inden for galenikken.

Som hjælpestof til sammensætning af farmaceutiske præparater egner sig sådanne fysiologisk tålelige organiske og uorganiske bærerstoffer til enteral og parenteral anvendelse, der er indifferente over for forbindelserne ifølge opfindelsen.

5

Som bærerstoffer skal f.eks. nævnes vand, saltopløsninger, alkoholer, polyethylenglycoler, polyhydroxyleret ricinusolie, gelatine, lactose, amylose, magniumstearat, talkum, kiselsyre, fedtsyremono- og diglycerider, pentaerythritfedtsyreester, hydroxymethylcellulose og polyvinylpyrrolidon.

10

De farmaceutiske præparater kan steriliseres og/eller der kan tilsættes hjælpestoffer, såsom smøremidler, konserveringsstoffer, stabilisatorer, befugtningsmidler, emulgatorer, stødpuder og farvestoffer.

15

Til parenteral anvendelse egner sig især injektionsopløsninger eller suspensioner, især vandige opløsninger af de aktive forbindelser i polyhydroxyethyleret ricinusolie.

20

Som bærersystemer kan også anvendes grænsefladeaktive hjælpestoffer, såsom salte af galdesyre eller dyriske eller vegetabiliske phospholipider, men også blandinger deraf samt liposomer eller deres bestanddele.

25

Til oral anvendelse egner sig især tabletter, drageer eller kapsler med talkum og/eller hydrocarbonbærere eller bindemidler som f.eks. lactose, majsstivelse eller kartoffelstivelse. Anvendelse kan også ske i flydende form, som f.eks. som saft, hvortil der eventuelt sættes et sødestof.

30

Forbindelserne ifølge opfindelsen indføres i en dosisenhed på 0,05 til 100 mg aktivt stof i en fysiologisk anvendelig bærer.

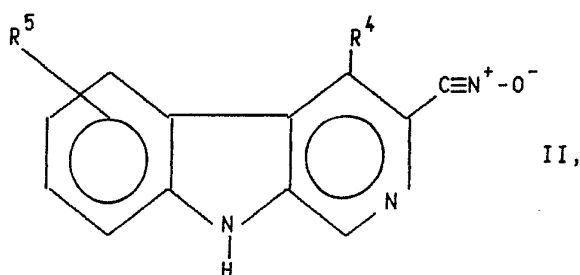
35

Forbindelserne ifølge opfindelsen anvendes i en dosis på 0,1 til 300 mg/dag, fortrinsvis 0,1 til 30 mg/dag, især 1 til 20 mg/dag.

Fremstillingen af forbindelserne ifølge opfindelsen sker på i og for sig kendte måder.

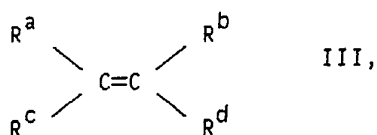
Opfindelsen angår desuden en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med den almene formel I, som er ejendommelig ved, at man

a) cykliserer nitriloxider med den almene formel II, hvor nitrogenatomet i 9-stilling eventuelt er beskyttet

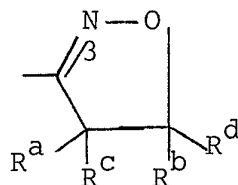


hvor i

R^4 og R^5 har den ovennævnte betydning, med en forbindelse med den almene formel III



hvor i R^a , R^b , R^c og R^d har den ovennævnte betydning, til forbindelser med den almene formel I, hvor Y har betydningen



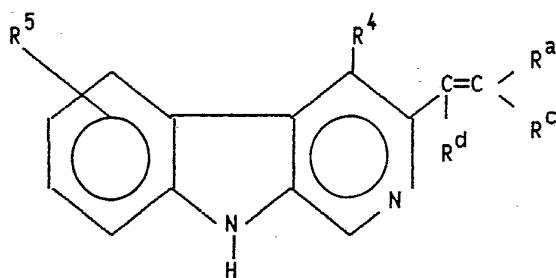
hvor R^a , R^b , R^c og R^d har den ovennævnte betydning, eller

b) cykliserer nitriloxider med den almene formel IV



hvor i R^b har den ovenfor anførte betydning med forbindelser med den almene formel V

5

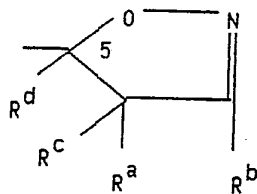


V,

hvor i

R^a, R^c, R^d, R⁴ og R⁵ har den ovennævnte betydning, til forbindelser med den almene formel I, hvor Y har betydningen

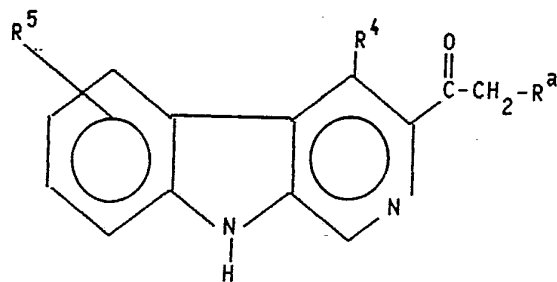
15



hvor R^a, R^b, R^c og R^d har den ovennævnte betydning, eller

c) omsætter forbindelser med den almene formel VI

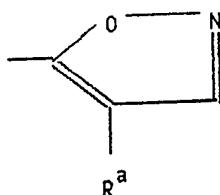
25



VI

hvor i R^a, R⁴ og R⁵ har den ovennævnte betydning til enaminonen og cykliserer med hydroxylamin-O-sulfonsyre til forbindelser med den almene formel I, hvor i Y har betydningen

35



5

hvor R^a har den ovennævnte betydning.

10

Cykloadditionen af forbindelserne med den almene formel II og IV sker ved temperaturer på 0-40°C i et aprot opløsningsmiddel og er i almindelighed afsluttet efter 4-20 timer. Som aprot opløsningsmiddel egner sig alifatiske og cykliske ethere såsom diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, halogenerede hydrocarboner, såsom dichlorethan, methylenchlorid, chloroform, hydrocarboner, såsom hexan, pentan og dimethylformamid, dimethylsulfoxid og andre.

15

20

Hvis udgangsforbindelserne er luftformige som f.eks. acetylen, er det fordelagtigt til reaktionen at anvende de tilsvarende flydende forbindelser, der har en gruppe, som let kan fraspaltes bagefter. Som let fraspaltelig gruppe egner sig f.eks. trialkylsilylgruppen.

25

Fraspaltningen sker før oparbejdning af reaktionsblandingen på kendte måder, f.eks. ved tilsætning af baser ved stuetemperatur. Egnede baser er f.eks. alkalihydroxider og -alkoholater, såsom natrium- eller kaliumhydroxid, methylat eller -ethylat, eller fluorider såsom cæsiumfluorid eller tetra-n-butylammoniumfluorid.

30

Om ønsket kan der til reaktionen også anvendes de i 9-stilling med en beskyttelsesgruppe, såsom tosylgruppen, substituerede β -carboliner. Denne beskyttelsesgruppe fraspaltes som ovenfor beskrevet ved oparbejdning af reaktionsblandingen eller bagefter ved behandling med alkalialkoholater.

35

Hvis forbindelserne ifølge opfindelsen fremstilles ved fremgangsmåde c), kan man f.eks. gå frem på den måde, der er be-

skrevet af J. J. Lin, S.A. Lang, J. Org. Chem. 1980, 4857, idet man først danner enaminonen, som i almindelighed uden oparbejdning cykliseres med hydroxylamin-O-sulfonsyre. Omsætningen udføres ved stuetemperatur til 100°C med eller uden til-

5 sætning af opløsningsmiddel. Til enaminondannelse anvender man f.eks. dialkylformamiddialkylacetal eller aminalester. Cykliseringen kan foretages i protiske opløsningsmidler, såsom alkoholer f.eks. methanol, ethanol, propanol og andre og er afsluttet efter 1 til 24 timer.

10

Fremstillingen af udgangsforbindelserne er kendt eller sker på kendte måder.

15

F.eks. sker fremstillingen af nitriloxiderne ved fraspaltning af halogenbrinte fra hydroxamsyrehalogeniderne med baser såsom natrium- eller kaliumalkoholater, trialkylaminer, Hynigbase, DBU eller diazabicyklooctan ved stuetemperatur. Hydroxamsyrehalogeniderne får man f.eks. ved omsætning af de tilsvarende oximer med N-bromravsyreimid, N-chlorravsyreimid, tertiær butoxychlorit eller Na-hypohalogenid i de førnævnte aprotiske opløsningsmidler (R. Annunziata med flere, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1987, 529, K. Larsen med flere, Tetr. 1984, 2985).

20

Nitriloxiderne kan også fås ved formel vandfraspaltning fra de tilsvarende nitroforbindelser ved omsætning med et syrechlorid eller arylisocyanat i nærværelse af en base, såsom trialkylamin eller alkalialkoholat i de ovennævnte aprotiske opløsningsmidler ved temperaturer på -10 til 40°C (K. Harada med flere, Chem. Pharm. Bull. Jpn 1980, 3296, H. Kawakami med flere Chem. Lett. 1987, 85).

30

Fremstillingen af udgangsmateriale er f.eks. beskrevet i EP-A 54.507, EP-A.218.541, EP-A 130.140 og EP-A 237.467.

35

Opfindelsen belyses nærmere af følgende eksempler.

Fremstilling af udgangsforbindelser6-benzyloxy-4-methoxymethyl- β -carbolin-3-carbaldehyd.

5 Til en suspension af 24,3 g (60 mmol) 6-benzyloxy-4-methoxy-
methyl- β -carbolin-3-carbonsyreisopropylester i 250 ml tør to-
luol sættes 15 ml chlortrimethylsilan og 48 ml triethylamin.
Reaktionsblandingen opvarmes 1 time til 50°C og inddampes så
til det halve rumfang. Derefter afkøles reaktionsblandingen
10 til -78°C, og under nitrogen tilsættes i løbet af ½ time 100
ml DIBAH (1M opløsning i toluen), og der omrøres i ½ time ved
-78°C. Derpå tilsættes 10 ml ethanol og opvarmes til stuetem-
peratur, 200 ml 0,5 M natriumhydroxidopløsning og 200 ml etha-
nol tilsættes, og der omrøres natten over. Bundfaldet fra-
15 filtreres, vaskes med vand, tørres og anvendes uden yderligere
rensning i næste reaktionstrin.

Analogt fremstilles:

 β -carbolin-3-carbaldehyd.

20

6-benzyloxy-4-methoxymethyl- β -carbolin-3-carbaldehyd-oxim.

13,5 g 6-benzyloxy-4-methoxymethyl- β -carbolin-3-carbaldehyd
opløses i 150 ml tør DMF, og der tilsættes 6 g hydroxylamin-
25 hydrochlorid og en opløsning af 6 g kaliumhydroxid i 30 ml
ethanol. Reaktionsblandingen omrøres 1 time ved stuetempera-
tur, filtreres og remanensen vaskes med 2 x 20 ml DMF. Til
DMF-fraktionen sættes 200 ml isvand, bundfaldet frafiltreres,
vaskes med vand og tørres. Udbytte 9,6 g.

30

Analogt fremstilles:

6-(2-pyrazinyloxy)-4-methoxymethyl- β -carbolin-3-carbaldehydo-
xim,

35

6-(4-chlorphenoxy)-4-methoxymethyl- β -carbolin-3-carbaldehydo-
xim,

6-(2-pyridyloxy)-4-methoxymethyl- β -carbolin-4-carbaldehydoxim,

6-methyl-4-methoxymethyl- β -carbolin-4-carbaldehydoxim,

5 6-(5-brompyrid-2-yl)-4-methoxymethyl- β -carbolin-3-carbaldehydoxim,

6-benzyloxy-4-methyl- β -carbolin-3-carbaldehydoxim.

10 5-benzyloxy-4-methoxymethyl-9-tosyl- β -carbolin-3-carbaldehydoxim.

500 mg 5-benzyloxy-4-methoxymethyl-9-tosyl- β -carbolin-3-carbaldehyd opvarmes til 70°C i 15 ml ethanol, der tilsættes 84 mg
15 hydroxylaminhydrochlorid i 10 ml ethanol og opvarmes 1½ time til 70°C. Derefter indampes til 5 ml, og hældes på 40 ml vand og frasuges. Resanen (450 mg) bliver efter tørring anvendt i næste trin uden yderligere rensning.

20 På analog måde fremstilles:

5-isopropoxy-4-methyl-9-tosyl- β -carbolin-3-carbaldehydoxim

5-(4-chlorphenoxy)-4-methoxymethyl-9-tosyl- β -carbolin-3-carbaldehydoxim,

25 5-(2-pyrazinyloxy)-4-methoxymethyl-9-tosyl- β -carbolin-3-carbaldehydoxim,

5-(5-brom-2-pyridinyloxy)-4-methoxymethyl-9-tosyl- β -carbolin-3-carbaldehydoxim,

6,7-dimethoxy-4-ethyl-9-tosyl- β -carbolin-3-carbaldehydoxim.

30

3-acetyl-5-benzyloxy-4-methoxymethyl-9-tosyl- β -carbolin.

3,3 g 5-benzyloxy-4-methoxymethyl-9-tosyl- β -carbolin-carboxylsyreethylester suspenderes i 26 ml absolut THF og afkøles til
35 -60°C under en N₂-atmosfære. Til denne suspension dryppes 5,2 ml af en 1,5 M etherisk methyllithiumopløsning og der efterrøres i 2 timer ved -60°C. Efter opvarmning til stuetemperatur

bliver der til reaktionsblandingen sat mættet ammoniumchloridopløsning, og der ekstraheres med eddikeester. Råproduktet renses ved kromatografi på kiselgel med toluen + eddikeester = 95 + 5.

5

3-acetyl-6-benzyloxy-4-methoxymethyl- β -carbolin.

Til 3,70 g (22 mmol) methansulfin-p-toluidid i 100 ml tør THF dryppes ved -78°C under en N_2 -atmosfære 45 mmol n-butyllitium i løbet af 10 minutter. 5,58 g (10 mmol) 6-benzyloxy-4-methoxymethyl-9-tosyl- β -carbolin-3-carboxylsyreisopropylester opløst i 50 ml tør THF tilsættes. Reaktionsblandingen bliver mørkeblå. Der efterrøres i 1 time ved -78°C , hældes i vand og ekstraheres med ether. Etheren aftrækkes og den tilbageblevne olie opløses i 100 ml methanol. Derpå tilsættes 5 g KOH, og der omrøres 1 time under tilbagesvaling. Efter afkøling tilsættes isvand, og bundfaldet frafiltreres. Udbytte 3,5 g.

Råproduktet renses ved kromatografi på kiselgel med eddikeester. Udbytte 2,80 g.

Eksempel 1

6-benzyloxy-3-(3-isoxazolyl)-4-methoxymethyl- β -carbolin.

25

0,55 g (1,5 mmol) 6-benzyloxy-4-methoxymethyl- β -carbolin-3-carbaldehydoxim opløses i 30 ml tør DMF, og der tilsættes 0,3 g (1,7 mmol) N-bromravsyreimid (opløst i 5 ml DMF). Reaktionsblandingen omrøres i 10 minutter ved stuetemperatur og derpå tilsættes 1,5 ækvivalent trimethylsilylacetylen og 1 ml triethylamin. Efter 4 timers omrøring ved stuetemperatur tilsættes 5 ml 1M natriumhydroxiopløsning og derefter omrøres i yderligere 1 time. Opløsningen hældes i isvand og ekstraheres med eddikeester. Den organiske fase tørres over magniumsulfat og opløsningsmidlet aftrækkes. Det fremkomne produkt renses søjlekromatografisk på kiselgel med eddikeester som elueringsmiddel. Smeltepunkt $123-126^{\circ}\text{C}$.

35

Eksempel 2

6-benzyloxy-3-(5-ethoxy-3-isoxazolyl)-4-methoxymethyl- β -carbolin.

5 1,1 g (3,0 mmol) 6-benzyloxy-4-methoxymethyl- β -carbolin-3-carbaldehydoxim opløses i 40 ml tør DMF og der tilsættes 0,56 g (3,1 mmol) N-bromravsyreimid (opløst i 5 ml DMF). Reaktionsblandingen omrøres i 15 minutter ved stuetemperatur, og derpå
10 tilsættes 1,5 ækvivalent ethoxyacetylen og 2 ml triethylamin. Reaktionsblandingen omrøres natten over ved stuetemperatur og derefter hældes på isvand og ekstraheres med eddikeester. Den organiske fase tørres over magniumsulfat, filtreres, opløsningsmidlet aftrækkes, og remanensen renses søjlekromatografisk på kiselgel med eddikeester. Smeltepunkt 139-140°C.
15

Analogt fremstilles:

20 6-benzyloxy-3-(5-hydroxymethyl-3-isoxazolyl)-4-methoxymethyl- β -carbolin med hydroxymethylacetylen. Smeltepunkt 220-221°C.

6-benzyloxy-3-(5-methoxymethyl-3-isoxazolyl)-4-methoxymethyl- β -carbolin med methoxymethylacetylen. Smeltepunkt 80-90°C.

25 Med propargylsyreethylester fås søjlekromatografisk 6-benzyloxy-3-(5-carbethoxy-3-isoxazolyl)-4-methoxymethyl- β -carbolin, smeltepunkt 202-203°C og

30 6-benzyloxy-3-(4-carbethoxy-3-isoxazolyl)-4-methoxymethyl- β -carbolin, smeltepunkt 145-146°C.

6-benzyloxy-3-(4-carbethoxy-4,5-dihydro-3-isoxazolyl)-4-methoxymethyl- β -carbolin med acrylsyreethylester, smeltepunkt 183°C.
35

6-benzyloxy-3-(4-carbethoxy-4,5-dihydro-4-methyl-3-isoxazolyl)-4-methoxymethyl- β -carbolin med methacrylsyreethylester, smeltepunkt 187-189°C.

6-benzyloxy-3-(5-ethoxy-4,5-dihydro-3-isoxazolyl)-4-methoxymethyl- β -carbolin med vinylethyleter, smeltepunkt 149-150°C.

5 6-benzyloxy-3-(5-methyl-3-isoxazolyl)-4-methoxymethyl- β -carbolin, smeltepunkt 160-162°C.

6-(2-pyrazinyloxy)-3-(5-methoxymethyl-3-isoxazolyl)-4-methoxymethyl- β -carbolin, smeltepunkt 184°C.

10 6-methyl-3-(5-methyl-3-isoxazolyl)-4-methoxymethyl- β -carbolin, smeltepunkt 178°C.

15 6-methyl-3-(5-methoxymethyl-3-isoxazolyl)-4-methoxymethyl- β -carbolin, smeltepunkt 160°C.

6-(5-brompyrid-2-yl)-oxy-4-methoxymethyl-3-(3-isoxazolyl)- β -carbolin, smeltepunkt 203°C.

20 6-(5-brompyrid-2-yl)-oxy-3-(5-methyl-3-isoxazolyl)-4-methoxymethyl- β -carbolin, smeltepunkt 197-198°C.

6-(5-brompyrid-2-yl)-oxy-3-(5-methoxymethyl-3-isoxazolyl)-4-methoxymethyl- β -carbolin, smeltepunkt 164°C.

25 6-benzyloxy-4-methoxymethyl-3-(5-isopropyl-3-isoxazolyl)- β -carbolin, smeltepunkt 125-126°C (isopropanol).

6-benzyloxy-4-methoxymethyl-3-(5-cyklopentyl-3-isoxazolyl)- β -carbolin, smeltepunkt 128-129°C (isopropanol).

30 6-benzyloxy-4-methoxymethyl-3-(5-phenyl-3-isoxazolyl)- β -carbolin, smeltepunkt 173-175°C (methylenchlorid).

35

Eksempel 3

6-brom-3-(3-isoxazoly1)- β -carbolin.

5 1,05 g (5mmol) β -carbolin-3-carbaldehydoxim suspenderes i 50
ml tør THF og ved 0°C tilsættes 1,8 g N-bromravsyreimid i 20
ml tør THF. Reaktionsblandingen opvarmes til stuetemperatur,
efterrøres i 95 timer og der tilsættes 1,5 ækvivalent trimeth-
ylsilylacetylen og 2 ml triethylamin. Blandingen omrøres nat-
10 ten over, hældes på isvand og ekstraheres med ether. Den orga-
nisme fase tørres over magniumsulfat, filtreres og opløsnings-
midlet aftrækkes. Den tilbageblevne olie opløses i 10 ml DMF,
og der tilsættes 10 ml natriumhydroxidopløsning (1M). Reak-
tionsblandingen omrøres natten over ved stuetemperatur, hældes
15 på vand og ekstraheres med eddikeester. Det fremkommende pro-
dukt renses søjlekromatografisk med eddikeester som eluerings-
middel. Smeltepunkt 292-293°C.

Eksempel 4

20

5-benzyloxy-4-methoxymethyl-3-(3-isoxazoly1)- β -carbolin.

Til 103 mg 5-benzyloxy-4-methoxymethyl-9-tosyl- β -carbolin-3-
carboxaldehydoxim i 5 ml methylenchlorid sættes 22 mg N-chlor-
ravsyreimid, og der omrøres 1 time ved stuetemperatur. Derefter
25 tilsættes 30 mg trimethylsilylacetylen og 0,13 ml trieth-
ylamin og der omrøres i 2 timer ved stuetemperatur. Derpå til-
sættes 1 ml 1N natronlud og omrøres 1 time ved stuetemperatur,
hældes på 25 ml vand, ekstraheres med 25 ml methylenchlorid og
30 den organiske fase tørres, filtreres og inddampes. Remanensen
i 15 ml methanol koges under tilbagesvaling i 1½ time med 54
mg natriummethylat. Efter indampning optages i 25 ml vand og
ekstraheres med eddikeester. Efter tørring og filtrering ind-
dampes den organiske fase, og remanensen kromatograferes over
35 kiselgel med toluen:eddikeester = 1:1 som løbemiddel.

Eksempel 5

5-benzyloxy-4-methoxymethyl-3-(5-methoxymethyl-3-isoxazolyl)-
 β -carbolin.

5

Til 155 mg 5-benzyloxy-4-methoxymethyl-9-tosyl- β -carbolin-3-carbaldoximhydrochlorid i 6 ml absolut tetrahydrofuran dryppes 1,4 ml natriumhypochloridopløsning ved stuetemperatur under en beskyttelsesgas. Man omrører indtil oximen er forsvundet (DC-kontrol) 1 time ved stuetemperatur og derefter til-
10 dryppes 210 mg methylpropargylether og omrøres natten over ved stuetemperatur. Efter afdestillation af opløsningsmidlet fordeles i eddikeester/vand og den organiske fase tørres over magniumsulfat, filtreres og inddampes. Remanensen opløses i 8
15 ml methanol, der tilsættes 54 mg natriummethylat og opvarmes 1 time under tilbagesvaling. Efter inddampning og fordeling i eddikeester/koncentreret kogsaltopløsning tørres den organiske fase, filtreres og inddampes. Remanensen kromatograferes over kiselgel med toluen:eddikeester = 1:1. De ønskede fraktioner
20 samles og krystallises af eddikeester. Man får 70 mg med smeltepunkt 133-135°C (eddikeester).

Analogt fremstilles:

25 5-(4-chlorphenoxy)-4-methoxymethyl-3-(5-methoxymethyl-3-isoxazolyl)- β -carbolin med smeltepunkt 176-177°C (isopropanol).

5-isopropoxy-4-methyl-3-(5-methoxymethyl-3-isoxazolyl)- β -carbolin.

30

6,7-dimethoxy-4-ethyl-3-(5-methoxymethyl-3-isoxazolyl)- β -carbolin.

35 5-(2-pyrazinyloxy)-4-methoxymethyl-3-(5-methoxymethyl-3-isoxazolyl)- β -carbolin.

5-(5-brom-2-pyridinyloxy)-4-methoxymethyl-3-(5-methoxymethyl-3-isoxazolyl)- β -carbolin.

Eksempel 6

6-benzyloxy-3-(3-methyl-5-isoxazolyl)-4-methoxymethyl- β -carbolin.

5

Til 340 mg nitroethan i 20 ml tør dimethylacetamid sættes 4,5 ml methanolisk 1N natriummethylatopløsning, og der afkøles i isbad til 5°C. Hertil sættes i rækkefølge 0,32 ml acetylchlorid og 510 ml 6-benzyloxy-4-methoxy-methyl-3-ethinyl- β -carbolin.

10

Efter 16 timers omrøring ved stuetemperatur tilsættes yderligere 3 ækvivalenter methanolisk 1N natriummethylatopløsning, nitroethan og acetylchlorid og omrøres i 16 timer ved stuetemperatur. Denne tilsætning gentages, og efter i alt 3 dage tilsættes 100 ml vand og omrøres igen natten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen ekstraheres med eddikeester. Den organiske fase fraskilles, tørres, filtreres og inddampes.

15

Efter kromatografi over kiselgel med eddikeester får man 130 ml 6-benzyloxy-3-(3-methyl-5-isoxazolyl)-4-methoxymethyl- β -carbolin med smeltepunkt 202-203°C.

20

Eksempel 7

25

6-benzyloxy-4-methoxymethyl-3-(5-isoxazolyl)- β -carbolin.

500 mg 3-acetyl-6-benzyloxy-4-methoxymethyl- β -carbolin omrøres natten over ved 100°C i 5 ml N,N-dimethylformamiddiethylacetat. Efter inddampning optages uden yderligere rensning i 20 ml absolut ethanol, der tilsættes 600 mg hydroxylamin-O-sulfonsyre i 5 ml methanol og omrøres i 5 timer ved stuetemperatur. Efter neutralisation med triethylamin omrøres reaktionsblandingen natten over, indføres i vand og ekstraheres med eddikeester. Den organiske fase tørres over magniumsulfat og inddampes i vakuum. Efter kromatografi over kiselgel med acetone/triethylamin = 10:1 som elueringsmiddel får man 130 mg 6-

30

35

benzyloxy-4-methoxymethyl-3-(5-isoxazolyl)- β -carbolin med
smeltepunkt 125-126°C.

5

10

15

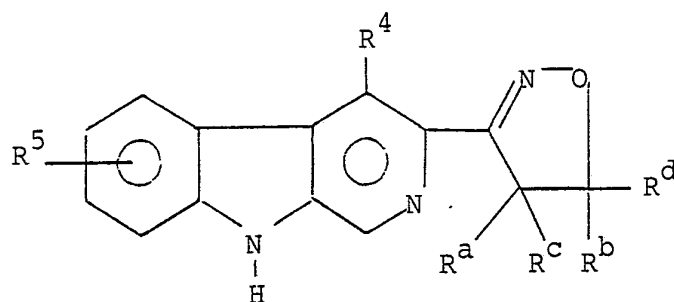
20

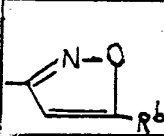
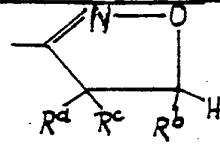
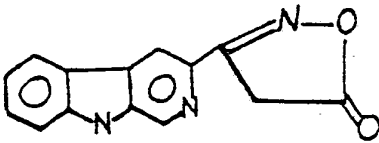
25

30

35

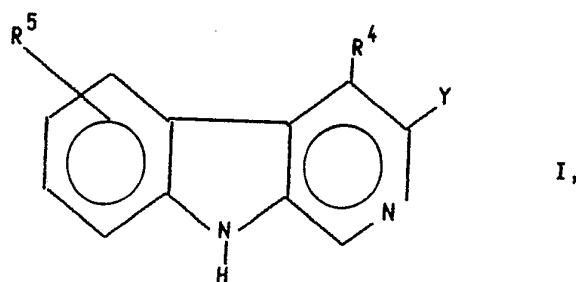
Sammenlignelige resultater over H³-flunitrazepam-binding.



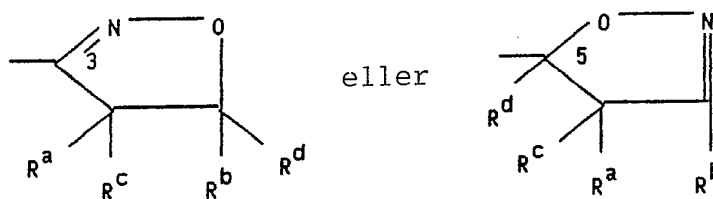
	R ⁵	R ⁴	H ³ -Flunitrazepam-Binding			
			in vitro JC ₅₀ ng/ml	in vivo DE ₅₀ mg/kg		
R ^b						
CH ₂ OCH ₃	5-(4-Cl-Phenoxy)	CH ₂ OCH ₃	-	0,7		
H	5-Benzylloxy	CH ₂ OCH ₃	0,35	0,61		
CH ₃	6-CH ₃	CH ₂ OCH ₃	0,29	1,5		
CH ₃	6-(5-Br-Pyridyloxy)	CH ₂ OCH ₃	0,15	1,1		
H	6-Br	H	3,7	9,6		
CH ₂ OCH ₃	5-Isopropoxy	CH ₃	1,0	2,1		
CH ₂ OH	6-Benzylloxy	CH ₂ OCH ₃	0,35	30		
						
R ^a	R ^c	R ^b	6-Benzylloxy	CH ₂ OCH ₃	2,9	30
CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	H				
H	H	OC ₂ H ₅	6-Benzylloxy	CH ₂ OCH ₃	1,0	14
EP-54507					156	100
						
DK 5541/81						
3-(5'-(3'-Methylisoxazol)-yl)-β-carboline						> 90

P a t e n t k r a v .

1. 3-isoxazol- eller -isoxazolin- β -carbolinderivater med den
almene formel I



hvor Y er resten



og R^a og R^b er ens eller forskellige og betyder hydrogen, C_{1-6} alkoxy, C_{3-7} cykloalkyl, phenyl, eventuelt med hydroxy eller C_{1-6} -alkoxy substitueret C_{1-6} alkyl eller C_{1-6} alkoxycarbonyl, og R^c og R^d er ens eller forskellige og betyder hydrogen eller C_{1-6} alkyl eller tilsammen betyder en binding og

R^4 er hydrogen, C_{1-6} alkyl eller C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyl, og

R^5 er halogen, OR^6 eller C_{1-6} -alkyl, hvor R^6 betyder C_{1-6} alkyl eller en eventuelt med halogen substitueret aralkyl-, aryl- eller pyridin-, pyrimidin-, pyridazin- eller pyrazin-rest.

2. 6-benzyloxy-3-(3-isoxazolyl)-4-methoxymethyl- β -carbolin,
6-benzyloxy-3-(5-ethoxy-3-isoxazolyl)-4-methoxymethyl- β -
carbolin,
6-benzyloxy-3-(5-hydroxymethyl-3-isoxazolyl)-4-methoxyme-

6-benzyloxy-3-(5-hydroxymethyl-3-isoxazolyl)-4-methoxymethyl- β -carbolin,

6-benzyloxy-3-(5-methoxymethyl-3-isoxazolyl)-4-methoxymethyl- β -carbolin,

5 6-benzyloxy-3-(5-ethoxy-4,5-dihydro-3-isoxazolyl)-4-methoxymethyl- β -carbolin,

6-benzyloxy-3-(5-methyl-3-isoxazolyl)-4-methoxymethyl- β -carbolin,

10 6-benzyloxy-4-methoxymethyl-3-(3-methyl-5-isoxazolyl)- β -carbolin,

5-benzyloxy-4-methoxymethyl-3-(5-methoxymethyl-3-isoxazolyl)- β -carbolin,

5-(4-chlorphenoxy)-3-(5-methoxymethyl-3-isoxazolyl)-4-methoxymethyl- β -carbolin,

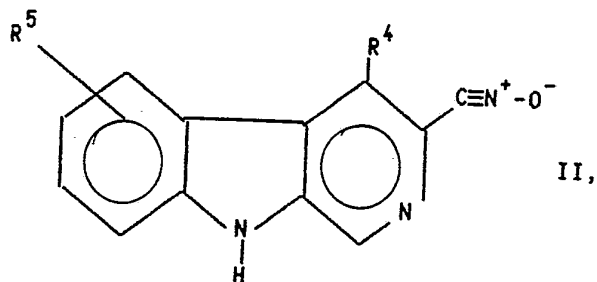
15 6-(2-pyrazinyloxy)-4-methoxymethyl-3-(5-methoxymethyl-3-isoxazolyl)- β -carbolin.

3. Lægemiddel på basis af forbindelser ifølge krav 1 og 2.

20 4. Fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med den almene formel I, k e n d e t e g n e t ved, at man

a) cykliserer nitriloxider med den almene formel II, hvor nitrogenatomet i 9-stilling eventuelt er beskyttet

25



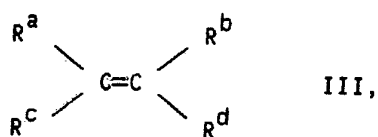
30

hvor i

R⁴ og R⁵ har den ovennævnte betydning, med en forbindelse med den almene formel III

35

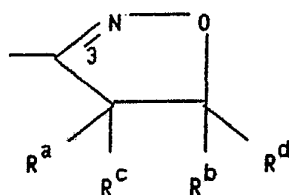
21



5

hvor R^a , R^b , R^c og R^d har den ovennævnte betydning, til forbindelser med den almene formel I, hvor Y har betydningen

10



15 hvor R^a , R^b , R^c og R^d har den ovennævnte betydning, eller

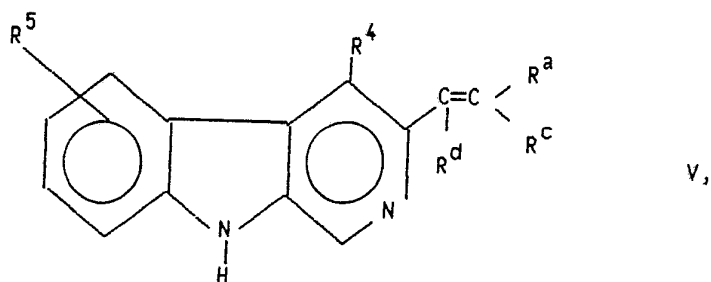
b) cykliserer nitriloxider med den almene formel IV



20

hvor R^b har den ovenfor anførte betydning med forbindelser med den almene formel V

25



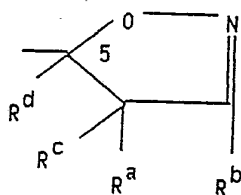
V,

30

hvor

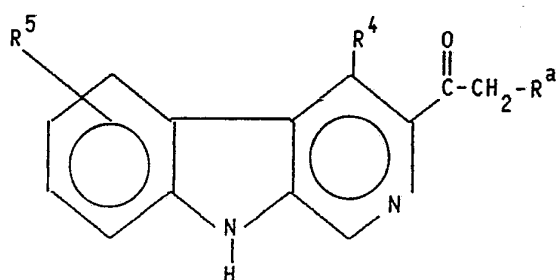
R^a , R^c , R^d , R^4 og R^5 har den ovennævnte betydning, til forbindelser med den almene formel I, hvor Y har betydningen

35



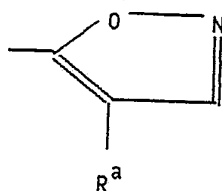
hvor R^a , R^b , R^c og R^d har den ovennævnte betydning, eller

c) omsætter forbindelser med den almene formel VI



VI

hvor R^a , R^4 og R^5 har den ovennævnte betydning til enaminonen
og cykliserer med hydroxylamin-O-sulfonsyre til forbindelser
med den almene formel I, hvori Y har betydningen



hvor R^a har den ovennævnte betydning.