



C (11) Patenti- ja rekisterihallitus
Patent published 27.01.1982

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 471/04, 271/06
// (C 07D 471/04, 209:00, 221:00)

(21) Patentihakemus - Patentansökning	851931
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	15.05.85
(24) Alkuperä - Löpdag	15.05.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	16.11.85
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.01.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
15.05.84 DK 2400/84 P	

SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(71) Hakija - Sökande

1. Schering Aktiengesellschaft, Berlin/Bergkamen, DE; Müllerstrasse 170-178, Berlin, BRD, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Engelstoft, Mogens, Mosegaard Park 121, Vaerloese, Danmark, (DK)
2. Honore, Tage, Ganloeseparken 42, Maaloev, Danmark, (DK)
3. Wätjen, Frank, Jostiens Vej 27, Bajsvaerd, Danmark, (DK)
4. Petersen, Erling Niels, Platanhaven 109, Glostrup, Danmark, (DK)
5. Huth, Andreas, Kyllmannstrasse 15, Berlin, BRD, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

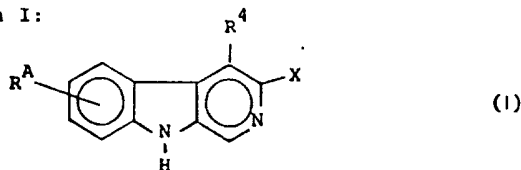
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten β -karboliini-3-oksadiatsolyyli johdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara β -karbolin-3-oxadiazolylderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 842499, FI A 842500, FI C 73427, FI C 74002 (C 07D 471/04), EP C 130140,
EP C 130141 (C 07D 471/04)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää uusien psykotrooppisia ominaisuuksia omaavien β -karboliini-3-oksadiatsolyyli johdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleiskaava I:



jossa X on

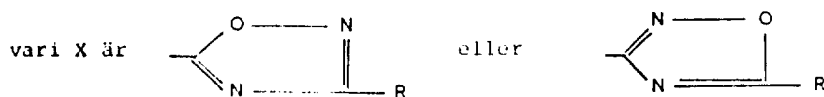
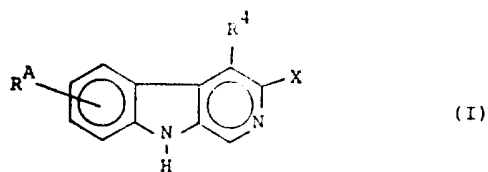


joissa kaavoissa R on H, alempi alkyyli- tai sykloalkyyli-ryhmä, R^4 on H, alempi alkyyli- tai alempi alkoksialkyyli-ryhmä, R^A on alempi alkyyli-ryhmä; SCH_3 ; SC_2H_5 ; OR^{15} , jossa R^{15} on alempi alkyyli, sykloalkyyli tai sykloalkenyli; $\text{CH}_2\text{OR}^{17}$, jossa R^{17} on H tai alempi alkyyli- tai fe-nyyli-ryhmä; $-\text{C}=\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ tai

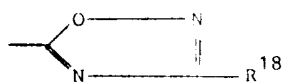


jossa R^{18} on alempi alkyyli-ryhmä, ja jossa yhdiste I voi sisältää yhden tai kaksi R^A -ryhmää, sillä edellytyksellä, että X ei kuitenkaan ole 3-etyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli, kun R^4 on H ja R^A on $5-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $5-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $6-\text{SCH}_3$, $6-\text{OCH}_3$ tai $6-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av nya, psykotropiska egenskaper uppvisande β -karbolin-3-oxadiazolyl-derivat med den allmänna formeln I



varvid R är H, lägre alkyl eller lägre cykloalkyl, R^4 är H, lägre alkyl eller lägre alkoxyalkyl, R^A är lägre alkyl; SCH_3 , SC_2H_5 ; OR^{15} , vari R^{15} är lägre alkyl, cykloalkyl eller cykloalkenyl; $\text{CH}_2\text{OR}^{17}$, vari R^{17} är H eller lägre alkyl eller fenyli; $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ eller



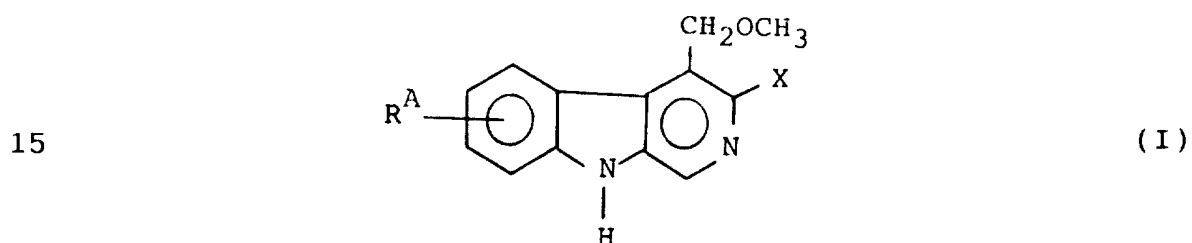
vari R^{18} är lägre alkyl, och varvid föreningen I kan innehålla en eller två R^A -grupper, under förutsättning att X ej är 3-etyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl då R^4 är H och R^A är 5- CH_2OCH_3 , 5- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, 6- SCH_3 , 6- OCH_3 eller 6- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten β -karboliini-3-oksadiatsolyylijohtannaisten valmistamiseksi

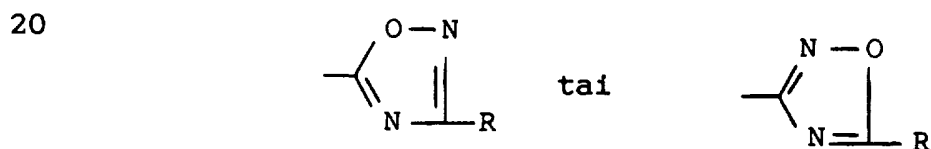
Tämä keksintö koskee uusien β -karboliini-3-oksadiatsolyylijohtannaisten valmistusta.

Näillä uusilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, jotka tekevät ne käyttökelpoisiksi psykofarmaseuttisissa valmisteissa.

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten β -karboliini-3-oksadiatsolyylijohtannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on



jossa X on oksadiatsolyyliryhmä, jonka kaava on



joissa kaavoissa

R on metyyli, etyyli tai syklopropyyli;

R^A on metyyli, isopropyyli, isopropoksi, syklobutyloksi tai sykloheksenyloksi.

EP-patenttijulkaisuissa 30254 ja 54507 on kuvattu erilaisia substituoituja β -karbolineja mukaanluettuna 3-oksadiatsolyylijohtannaiset, jotka ovat sukua keksinnön mukaisille yhdisteille. Samantyyppisiä β -karboliinijohdannaisia tunnetaan myös esimerkiksi FI-patenttijulkaisusta 743427 ja FI-patenttijulkaisusta 74002. Rakenteeltaan läheisiä yhdisteitä tunnetaan myös FI-patenttihakemuksista 842499 ja 842500.

Yllättäen on kuitenkin havaittu, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on psykotrooppisia ominaisuuksia, jotka ovat selvästi parempia kuin alan aikaisemmilla yhdisteillä.

5 Keksinnön mukaisten yhdisteiden paremmat psykotrooppiset ominaisuudet ilmenevät niiden parempana kykyinä syrjäyttää radioaktiivisesti leimattu flunitratsepaami benstodiatsepiinireseptoreista.

10 Tiedetään hyvin [Squires, R.F. ja Braestrup, C., Nature (London) 266 (1977)] että selkärankaisten keskushermostojärjestelmien tietyissä kohdissa on voimakas spesifinen affiniteetti sitoa 1,4- ja 1,5-bentsodiatsepiineja. Näitä kohtia kutsutaan bentsodiatsepiinireseptoreiksi.

15 Keksinnön mukaisten yhdisteiden syrjäytysaktiivisuus on määriteltä määrittämällä IC_{50} - ja ED_{50} -arvot.

20 IC_{50} -arvo esittää konsentraatiota, joka aiheuttaa 3H -flunitratsepaamin (1,0 nM, 0 °C) spesifisen sitoutumisen 50-%:isen syrjäytymisen näytteissä, jotka sisältävät kaikkiaan 0,55 ml esim. rotista saatua aivokalvosuspensiota.

Syrjäytyskoe suoritetaan seuraavasti:

25 0,50 ml suspensiota käsittelemättömistä rotan etu-aivoista 25 mM:ssa KH_2PO_4 , pH = 7,1 (5 - 10 mg kudosta/näyte) inkuboidaan 40 - 60 minuuttia 0 °C:ssa yhdessä 3H -diatsepaamin kanssa (spesifinen aktiivisuus 87 Ci/mmol, 1,0 nM) tai 3H -flunitratsepaamin kanssa (spesifinen aktiivisuus 87 ci/mmol, 1,0 nM). Inkuboinnin jälkeen suspensio suodatetaan "Whatman GF/C"-lasikuitusuodattimen läpi, jäännös pestään kahdesti kylmällä puskuriliuoksella ja
30 radioaktiivisuus mitataan tuikelaskurilla.

35 Koe toistetaan, paitsi että ennen radioaktiivisesti leimatun bentsodiatsepiinin lisäämistä lisätään laskettu määrä tai ylimäärä yhdistettä, jonka syrjäytyskyky on tarkoitus määrittää. Saatuihin tietoihin perustuen voidaan laskea IC_{50} -arvo.

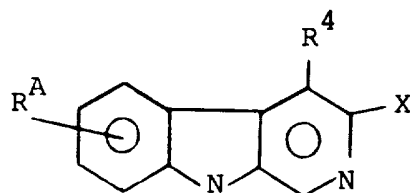
ED₅₀-arvo esittää annosta (mg/kg) koeainetta, joka aiheuttaa flunitratsepaamin spesifisen sitoutumisen bentsodiatsepiinireseptoreihin elävissä aivoissa alenemisen 50 %:iin vertailuarvosta. Sellainen in vivo-koe suoritetaan seuraavasti:

Hiiriryhmiin ruiskutetaan koeainetta eri annoksia ja tavallisesti ihon alle. 15 minuuttia myöhemmin annetaan suonen sisään ³H-flunitratsepaamia hiirille ja tästä 20 minuutin kuluttua hiiret tapetaan. Niiden etuaivokalvot poistetaan ja näiden etuaivokalvojen radioaktiivisuus mitataan tuikelaskurilla. ED₅₀-arvo määritetään annos reaktiokäyristä.

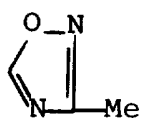
Koetulokset, jotka on saatu testaamalla muutamia keksinnön mukaisista yhdisteistä, ilmenevät seuraavasta taulukosta 1. Tällöin on myös suoritettu vertailu FI-patentista 73427 tunnettuun yhdisteeseen nähden. Tuloksista havaitaan, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on tunnettuihin β-karboliiineihin nähden parantunut affiniteetti bentsodiatsepiinireseptoreihin.

Taulukko 1

³H-flunitratsepamin sitoutumisen inhibointi bentsodiatsepiinireseptoreihin

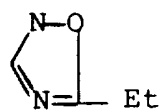


X	R ⁴	R ^A	IC ₅₀ , g/kg (in vitro)	ED ₅₀ , ng/ml (in vivo)
---	----------------	----------------	--	--

CH₂OCH₃5-OCH₂Ph

0,4

0,9

CH₂OCH₃5-OCH₂Ph

0,5

1,0

CH₃5-CH₂OC₂H₅

0,26

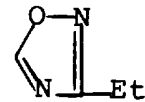
0,4

CH₃

5-O-i-Pr

0,5

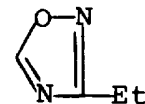
0,4

CH₂OCH₃

5-O-i-Pr

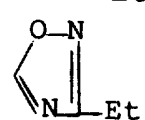
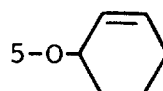
0,2

0,2

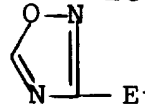
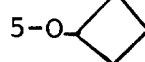
CH₂OCH₃5-OCH₂CH₂CH₃

0,3

1,4

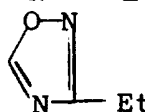
CH₂OCH₃

0,4

CH₂OCH₃

0,4

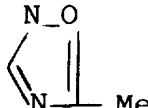
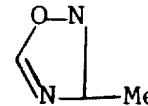
0,6

CH₂OCH₃5-OC₂H₅

0,3

0,4

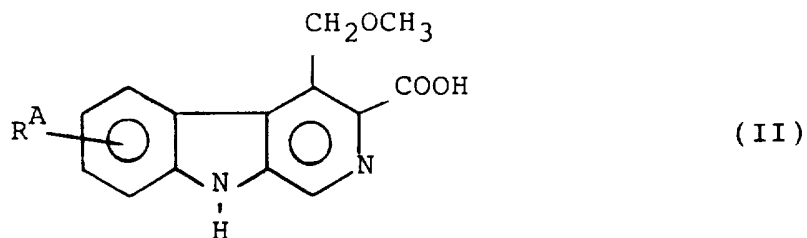
Taulukko 1 (jatkoa)

5	X	R ⁴	R ^A	IC ₅₀ , g/kg (in vitro)	ED ₅₀ , ng/ml (in vivo)
10		CH ₂ OCH ₃	6-i-Pr	0,6	1,9
15		CH ₃	5-CH ₃	0,4	2,9
20		C ₂ H ₅	5-CH ₂ OC ₂ H ₅	0,4	2,7
25		CH ₃	5-CH ₂ OCH ₃	0,3	1,0
30		CH ₂ OCH ₃	5-OCH ₂ Ph	0,4	0,4
35		H	H	0,56	15

FI-73427

Keksinnön mukaiselle menetelmälle kaavan I mukaisen yhdisteiden valmistamiseksi on tunnusomaista, että

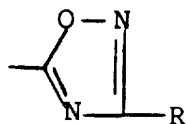
a) kaavan



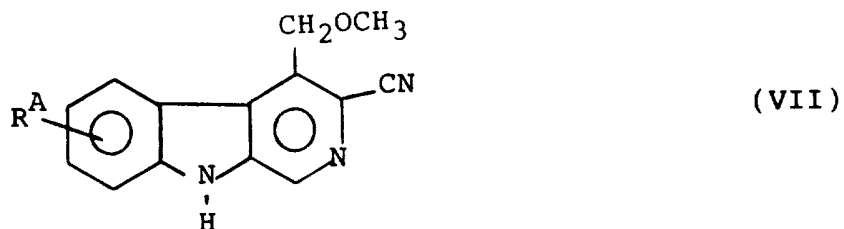
10 mukaisen yhdisteen reaktiivinen johdannainen, jossa kaavassa R^A tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



20 jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on

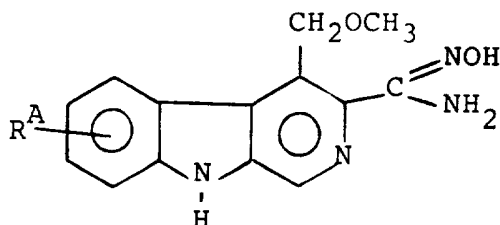


25 jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, tai
b) yhdiste, jonka kaava on



jossa R^A tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan $NH_2OH:n$ kanssa, jolloin muodostuu yhdiste, jonka kaava on

5



(VIII)

10

jossa R^A tarkoittaa samaa kuin edellä, ja saatu kaavan VIII mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

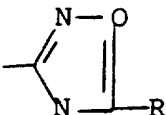
15



(IX)

jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on

20



jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä.

25

Keksinnön mukaisia farmakologisesti vaikuttavia yhdisteitä voidaan käyttää farmaseuttisten valmisteiden muodostamiseen, esim. suun kautta tai parenteraalisesti annettavaksi imettäväsille, mukaanluettuna ihminen, galleenisen farmasian tavanomaisten menetelmien mukaan.

30

Tavanomaiset apuaineet ovat sellaisia farmaseuttisesti sopivia orgaanisia tai epäorgaanisia kantaja-aineita, jotka sopivat parenteraalisesti tai suoneen käytettäväksi, ja jotka eivät haitallisesti reagoi vaikuttavien yhdisteiden kanssa.

35

Esimerkkejä sellaisista kantajista ovat vesi, suolaliuokset, alkoholit, polyetyleeniglykolit, polyhydrok-

sietyloitu risiiniöljy, liivate, laktoosi, amyloosi, magnesiumstearaatti, talkki, piihappo, rasvahappomonoglyseridit ja diglyseridit, pentaerytritolirasvahappoesterit, hydroksimetyylliselluloosa ja polyvinyylipyrrolidoni.

5 Farmaseuttiset valmisteet voidaan steriloida ja sekoittaa haluttaessa apuaineiden, kuten voiteluaineiden, säilytysaineiden, stabilisaattoreiden, kostutusaineiden, emulgaattoreiden tai suolojen kanssa, jotka vaikuttavat osmoottiseen paineeseen tai puskureiden ja/tai väriaineiden ja vastaavien kanssa, jotka eivät haitallisesti reagoi vaikuttavien aineiden kanssa.

10 Injektoitavat liuokset tai suspensiot, edullisesti vesiliuokset, joissa vaikuttava aine on liuotettu polyhydroksietoksyloituun risiiniöljyyn, ovat erityisen sopivia parenteraaliseen käyttöön.

15 Ampullit ovat sopivia annostusyksiköitä.

Tabletit, rakeet tai kapselit, joissa on talkki- ja/tai hiilihydraattikantaja tai -sideaine tai vastaavat, kantajan ollessa edullisesti laktoosi, ovat erityisen sopivia suun kautta käytettäväksi. Siirappia, eliksiiriä tai vastaavaa voidaan käyttää silloin, kun makeutettu apuaine on mahdollinen.

25 Yleensä keksinnön mukaiset yhdisteet annetaan annostusyksikön muodossa, joka käsittää 0,05 - 100 mg aktiivista yhdistettä farmaseuttisesti sopivassa kantajassa annostusyksikköä kohden.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden lääkeannostus on 0,1 - 300 mg/päivä, edullisesti 0,5 - 30 mg/päivä.

30 Keksintöä kuvataan nyt yksityiskohtaisemmin viittaamalla seuraaviin esimerkkeihin.

Esimerkki 1 (Ei keksinnön mukainen)

3-[5-(3-etyyli-1,2,4-oksadiatsol)-yyli]-4-metoksimetyyli-5-bentsyloksi-β-karboliini

A: Propionamidioksiimi

35 Liuos, jossa oli 2,3 g natriumia 40 ml:ssa metanolia, lisättiin pisaroittain liuokseen, jossa oli 6,9 g hy-

droksyyliamiinihydrokloridia 100 ml:ssa metanolia. Reaktioseoksen annettiin seistä 1 tunnin ajan, ennen kuin se suodatettiin. 0,11 moolia propionitriiliä lisättiin pisaroittain suodokseen ja reaktioseoksen annettiin seistä 2
5 päivää huoneenlämmössä kosteudesta eristettynä.

B: 3-[5-etyyli-1,2,4-oksadiatsol)-yyli]-4-metoksimetyyli-5-bentsyloksi-β-karboliini

27,2 g:aan imidatsolia 300 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania (THF) lisättiin pisaroittain 7,2 ml tionyylikloridia 100 ml:ssa kuivaa THF:a huoneenlämmössä sekoittaen. Lisäyksen jälkeen sekoittamista jatkettiin 0,5 tuntia, ja sakka poistettiin suodattamalla. Suodos sisälsi
10 0,1 moolia tionyyliidi-imidatsolia 400 ml:ssa.

10 g 4-metoksimetyyli-5-bentsyloksi-β-karboliini-
15 3-karboksyylihappoa suspendoitiin 300 ml:aan kuivaa THF:a. 200 ml tionyyliidi-imidatsolia THF:ssa lisättiin pisaroittain sekoittaen ja sekoittamista jatkettiin kunnes kaikki happo oli reagoinut. 10 g propionamidioksiimia lisättiin pisaroittain 5 minuutin aikana ja sekoittamista jatkettiin
20 muutamia tunteja. Seos jätettiin huoneenlämpöön seuraavaan päivään. Seos haihdutettiin sitten ja 200 ml vettä ja etikkahappoa lisättiin. Seos suodatettiin, jolloin saatiin 11,7 g tuotetta. Tämän tuote liuotettiin 900 ml:aan ksyleeniiä ja kuumennettiin 155 - 165 °C:ssa sekoittaen 6 tuntia. Ksyleenifaasi suodatettiin, jolloin saatiin 11,5 g
25 raakatuotetta. Raakatuote puhdistettiin kromatografialla silikageelillä ja CHCl₃Et₃NCH₃OH:lla (1:1:1), jolloin saatiin 9,0 g puhdasta 4-metoksimetyyli-5bentsyloksi-3-[5-(3-etyyli-1,2,4-oksadiatsol)-yyli]-β-karboliinia. Sp. 182
30 - 187 °C.

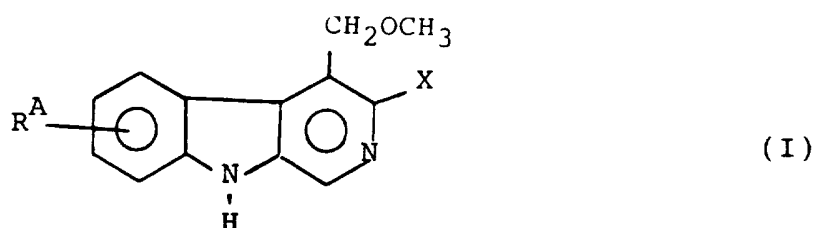
Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla menetelmällä:

3-[5-(3-etyyli-1,2,4-oksadiatsol)-yyli]-4-metoksimetyyli-
6-isopropyyli-β-karboliini, sp 174 °C
35 3-[5-(3-etyyli-1,2,4-oksadiatsol)-yyli]-4-metoksimetyyli-
5-(sykloheksen-3-yyli)-oksi-β-karboliini

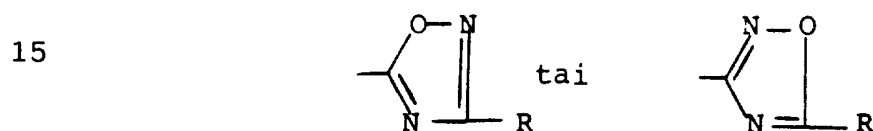
- 3-[5-(3-etyyli-1,2,4-oksadiatsol)-yyli]-4-metoksimetyyli-
5-isopropoksi- β -karboliini, sp 138-142 °C
- 3-[5-(3-etyyli-1,2,4-oksadiatsol)-yyli]-4-metoksimetyyli-
5-syklobutoksi- β -karboliini, sp 107-11 °C, ja
- 5 3-[5-(3-etyyli-1,2,4-oksadiatsol)-yyli]-4-metoksimetyyli-
6-isopropyylioksi- β -karboliini, sp 176-9 °C

Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten β -karbo-
liini-3-oksadiatsolyylijohdannaisten valmistamiseksi, joi-
den kaava on



jossa X on oksadiatsolyyliryhmä, jonka kaava on



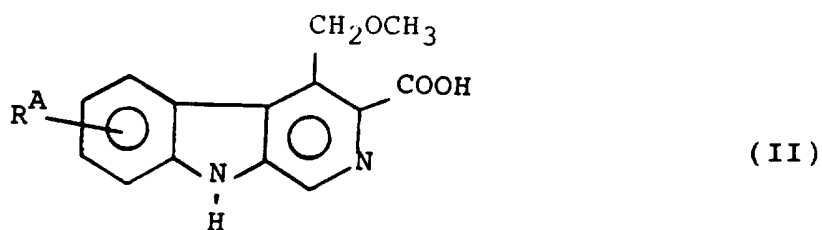
joissa kaavoissa

R on metyyli, etyyli tai syklopropyyli;

R^A on metyyli, isopropyyli, isopropoksi, syklobutyloksi tai
sykloheksenyloksi,

t u n n e t t u s i i t ä , e t t ä

a) kaavan

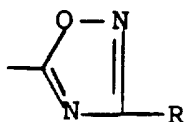


mukaisen yhdisteen reaktiivinen johdannainen, jossa kaa-
vassa R^A tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoi-
maan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



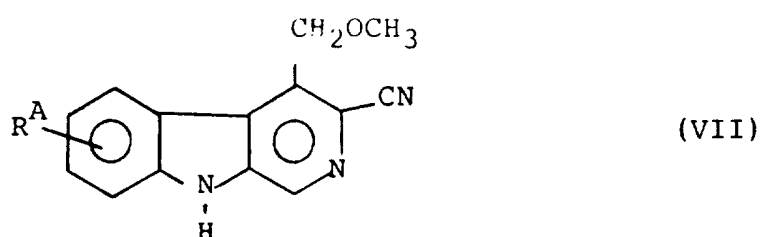
jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on

5



jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, tai
b) yhdiste, jonka kaava on

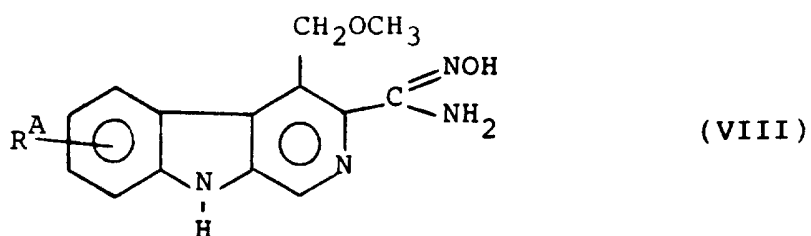
10



15

jossa R^A tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan NH₂OH:n kanssa, jolloin muodostuu yhdiste, jonka kaava on

20



25

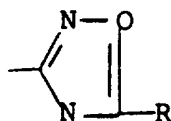
jossa R^A tarkoittaa samaa kuin edellä, ja saatu kaavan VIII mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



30

jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on

35

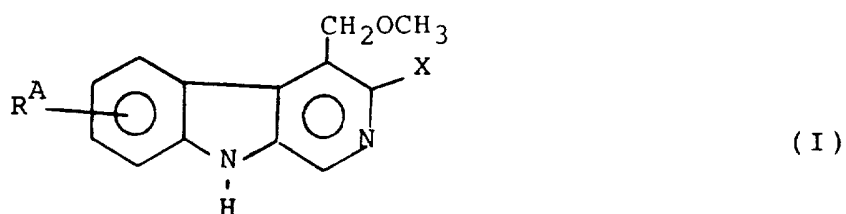


jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä.

Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara β -karbolin-3-oxadiazolylderivat med formeln

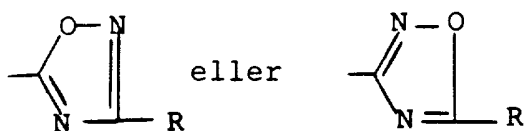
5



10

där X är en oxadiazolylgrupp med formeln

15



där

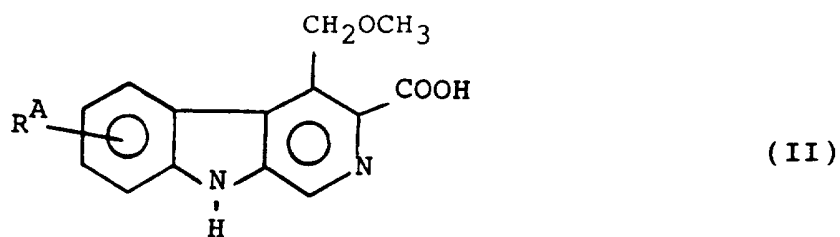
R betecknar metyl, etyl eller cyklopropyl;

20 R^A betecknar metyl, isopropyl, isopropoxi, cyklobutyloxi eller cyklohexenyloxi,

k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) omsätter ett reaktivt derivat av en förening med formeln

25



30

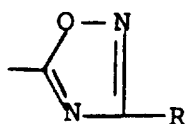
där R^A betecknar samma som ovan, med en förening med formeln

35



där R betecknar samma som ovan, varvid erhålles en förening med formeln I, där X är

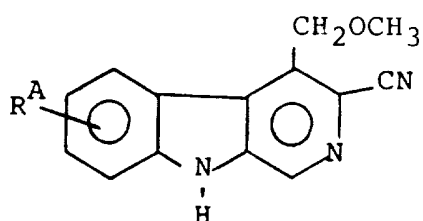
5



där R betecknar samma som ovan, eller

b) omsätter en förening med formeln

10

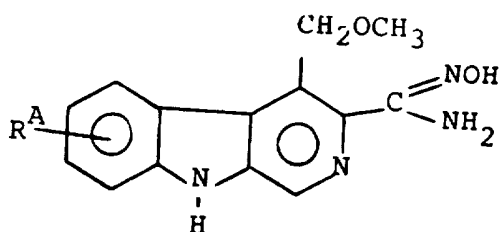


(VII)

15

där R^A betecknar samma som ovan, med NH₂OH, varvid bildas en förening med formeln

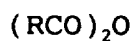
20



(VIII)

25

där R^A betecknar samma som ovan, och den erhållna föreningen med formeln VIII omsätts med en förening med formeln

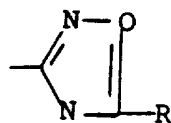


(IX)

30

där R betecknar samma som ovan, varvid erhålles en förening med formeln I, där X är

35



där R betecknar samma som ovan.