



Patentdirektoratet  
TAASTRUP

- (21) Patentansøgning nr.: 4715/86
- (22) Indleveringsdag: 02 okt 1986
- (41) Alm. tilgængelig: 05 apr 1987
- (44) Fremlagt: 13 jul 1992
- (86) International ansøgning nr.: -
- (30) Prioritet: 04 okt 1985 DE 3535927

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

- (71) Ansøger: \*SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; Muellerstrasse 170-178; Berlin und Bergkamen; D-W-1 Berlin 65, DE
- (72) Opfinder: Dieter \*Seidelmann; DE, Andreas \*Huth; DE, Ralph \*Schmiechen; DE, Rudolf \*Wiechert; DE, Herbert \*Schneider; DE, David Norman \*Stephens; DE

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) 3-vinyl- og 3-ethynyl-beta-carbolinderivater og fremgangsmåde til fremstilling heraf

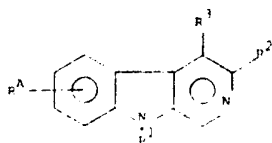
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 5541/81

(57) Sammendrag:

4715-86

Forbindelser med den alene formel I



(1)

hvor

R<sup>1</sup> betegner hydrogen eller en beskyttelsesgruppe.

R<sup>2</sup> betegner -H, -CH<sub>3</sub> eller -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> med R<sup>4</sup> i betydningen hydrogen eller halogen.

R<sup>3</sup> betegner hydrogen, lavere alkyl eller lavere alkoxyalkyl, og

R<sup>4</sup> betegner hydrogen, lavere alkyl, som eventuelt er substitueret med aryl, lavere alkoxy eller



hvor R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> kan være ens eller forskellige og hver betegner hydrogen eller lavere alkyl eller kernen med nitrogenatomet i en 5- eller 6-leddet ring, der kan indeholde et yderligere heteroatom, eller

OH, hvor R<sup>7</sup> betegner lavere alkyl, eventuelt substitueret aryl eller aralkyl, og

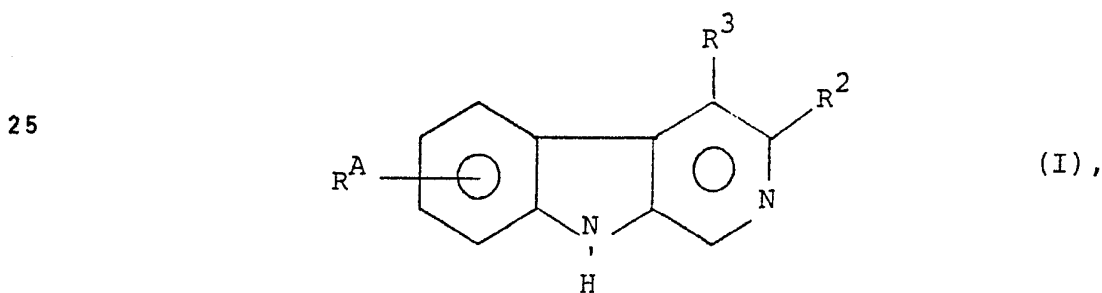
hvor hver forbindelse kan indeholde en eller flere ikke tynde genbetegnende R<sup>A</sup> rester. Disse forbindelser besidder værdifulde farmakologiske egenskaber.

Opfindelsen angår hidtil ukendte 3-vinyl- og 3-ethynyl- $\beta$ -carbolinderivater samt en fremgangsmåde til fremstilling heraf.

5 Fra DK patentansøgning nr. 5541/81 kendes  $\beta$ -carbolinderivater med virkning på centralnervesystemet, som er egnede til brug i psykofarmaceutiske præparater. De farmakologiske egenskaber hos disse  $\beta$ -carbolinderivater er undersøgt ved bestemmelse af deres evne til at fortrænge radioaktivt mærket flunitrazepam fra benzodiazepinreceptorer, ved undersøgelse af deres antiagresive effekt på mus og deres evne til at modvirke pentazol-inducerede kramper.

15 Forbindelserne ifølge opfindelsen besidder værdifulde farmakologiske egenskaber. De påvirker især centralnervesystemet og egner sig dermed som psykofarmaka. Forbindelserne ifølge opfindelsen har en klar overlegen affinitet til benzodiazepinreceptorer i forhold til de kendte forbindelse fra DK-patentansøgning nr. 5541/81.

20 Forbindelserne ifølge opfindelsen er ejendommelige ved den almene formel I:



30 hvori

$R^2$  betegner  $-\text{CH}=\text{CR}^4$  eller  $-\text{C}\equiv\text{CR}^4$  med  $R^4$  i betydningen hydrogen

eller halogen,

35

$R^3$  betegner  $\text{C}_{1-4}$  alkyl eller  $\text{C}_{1-4}$  alkoxyalkyl, og

R<sup>A</sup> er til stede en eller flere gange og betegner

OR<sup>7</sup>, hvor R<sup>7</sup> betegner C<sub>1-4</sub> alkyl, eventuelt med halogen substitueret phenyl eller phenyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl.

5

De hidtil ukendte 3-vinyl- eller 3-ethynyl- $\beta$ -carbolinderivater med den almene formel I kan være substitueret i A-ringen i stillingen 5 - 8 én eller flere gange, hvor substitutionen i 5-, 6- eller 7-stillingen foretrækkes.

10

Ved lavere alkyl skal forstås såvel ligekædede som forgrenede rester med 1 - 6 carbonatomer. Der kan f.eks. nævnes de foretrukne C<sub>1-4</sub>alkylrester, såsom methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl og tert.-butyl.

15

Som halogen foretrækkes brom og chlor.

Arylresten R<sup>7</sup> kan være substitueret én eller flere gange med halogen, som f.eks. fluor, chlor, brom eller jod, med C<sub>1-2</sub>alkyl- eller med C<sub>1-2</sub>alkoxygrupper.

20

Aralkylresten R<sup>7</sup> har fortrinsvis 1 - 2 carbonatomer i alkylresten. Der kan f.eks. nævnes benzyl- og phenethylresterne 1-phenethyl og 2-phenethyl.

25

Det er kendt, at bestemte steder i det centrale nervesystem hos hvirveldyr udviser en høj specifik affinitet for bindingen af 1,4- og 1,5-benzodiazepiner (R. F. Squires og C. Braestrup, Nature (London) 266 (1977) 734). Bindingsstederne benævnes benzodiazepinreceptorer.

30

Det har vist sig, at de substituerede  $\beta$ -carboliner ifølge opfindelsen, selv om de adskiller sig meget fra benzodiazepinerne i deres kemiske struktur, overraskende udviser en stærk affinitet og specificitet for bindingen til benzodiazepinreceptorerne, idet de fortrænger radioaktivt mærket flunitrazepam fra disse benzodiazepinreceptorer. Forbindelserne ifølge

35

opfindelsen egner sig især som anxiolytikum og antiepileptikum.

5 Fortrængningsaktiviteten af forbindelserne ifølge opfindelsen angives som IC<sub>50</sub>- eller ED<sub>50</sub>-værdi. IC<sub>50</sub>-værdien angiver den koncentration, som bevirker en 50% fortrængning af den specifikke binding af <sup>3</sup>H-flunitrazepam (1,0 nM, 0°C) i prøver med et samlet volumen på 0,55 ml af en suspension af hjernemembraner, f.eks. fra rotter.

10

Fortrængningsaktiviteten bestemmes i in vitro-forsøget som følger: 0,5 ml af en suspension af ubehandlet rotte-forhjerne i 25 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH-værdi 7,1 (5-10 mg væv/prøve) inkuberes i 40 - 60 minutter ved 0°C sammen med <sup>3</sup>H-diazepam (specifik aktivitet 14,4 Ci/mmol, 1,9 nM) eller <sup>3</sup>H-flunitrazepam (specifik aktivitet 87 Ci/mmol, 1,0 nM). Efter inkubation filtreres suspensionen gennem en glasfritte, remanensen vaskes 2 gange med kold pufferopløsning, og radioaktiviteten måles på scintillationstæller.

20

Forsøget gentages derefter, dog således, at der før tilsætningen af den radioaktivt mærkede benzodiazepin tilsættes en bestemt mængde eller en overskydende mængde af den forbindelse, hvis fortrængningsaktivitet skal bestemmes. På grundlag af de opnåede værdier beregnes IC<sub>50</sub>-værdien.

25

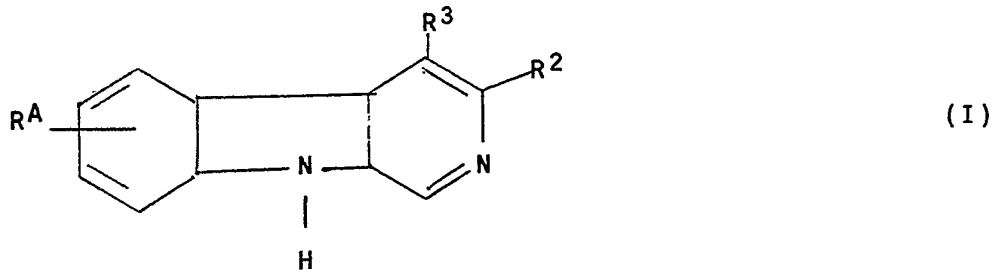
Fortrængningsaktiviteten hos forbindelserne ifølge opfindelsen blev bestemt som angivet ovenfor, og til sammenligning hermed for en  $\beta$ -carbolin-3-acrylsyreethylester, der er kendt fra DK patentansøgning nr. 5541/81 (svarende til EP-A-54 507). Resultaterne fremgår af tabellen.

30

35

TABEL

Fortrængningsaktivitet in vitro



R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>A</sup>	IC <sub>50</sub> -værdi (ng/ml)
-C≡CH	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	5-benzyloxy	0,75
15 -C≡C-Br	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	5-phenoxy	1,3
-C≡CH	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	5-phenoxy	0,39
-C≡CH	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	5-(4-Cl-phenoxy)	1,2
-C≡CH	CH <sub>3</sub>	5-isopropoxy	3,7
-C≡CH	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	6-benzyloxy	0,72
20 -CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	5-benzyloxy	13
EP-A-54507 (DK 5541/81)			
-CH=CH-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	58

25 Det fremgår klart af tabellen, at forbindelserne ifølge opfindelsen har en klart overlegen affinitet til benzodiazepinreceptorer i forhold til den fra DK patentansøgning nr. 5541/81 kendte β-carbolin-3-acrylsyreethylester.

30 ED<sub>50</sub>-værdien angiver den dosis af et forsøgsstof, som bevirker en reduktion af den specifikke binding af flunitrazepam til benzodiazepinreceptoren i en levende hjerne til 50% af kontrolværdien.

In-vivoforsøget udføres som følger:

35

Forsøgsstoffet injiceres i forskellige doser og normalt subkutan i grupper af mus. Efter 15 minutters forløb indgives mus-

ene intravenøst <sup>3</sup>H-flunitrazepam. Efter yderligere 20 minutters forløb aflives musene, deres forhjerne fjernes og den til hjernemembranen specifikt bundne radioaktivitet måles ved scintillationstælling. ED<sub>50</sub>-værdien bestemmes ved hjælp af dosis/virkningskurven.

Forbindelserne ifølge opfindelsen viser sig på grund af deres biologiske virkning egnet som psykofarmaka til humanmedicinen. De kan herved anvendes formuleret til psykofarmaceutiske præparater, f.eks. til oral og parenteral anvendelse.

Som formuleringshjælpstoffer egner sig fysiologisk forligelige organiske og uorganiske bærestoffer, som er inerte over for forbindelserne ifølge opfindelsen.

Som bærestoffer kan f.eks. nævnes vand, saltopløsninger, alkoholer, polyethylenglycoler, polyhydroxyethoxylet ricinusolie, gelatine, lactose, amylose, magnesiumstearat, talkum, kiseltsyre, fedtsyremono- og -diglycerider, pentaerythritol-fedtsyreestere, hydroxymethylcellulose og polyvinylpyrrolidon.

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

Til den parenterale anvendelse egner sig især injektionsopløsninger eller suspensioner, især vandige opløsninger af de aktive forbindelser i polyhydroxyethoxylet ricinusolie.

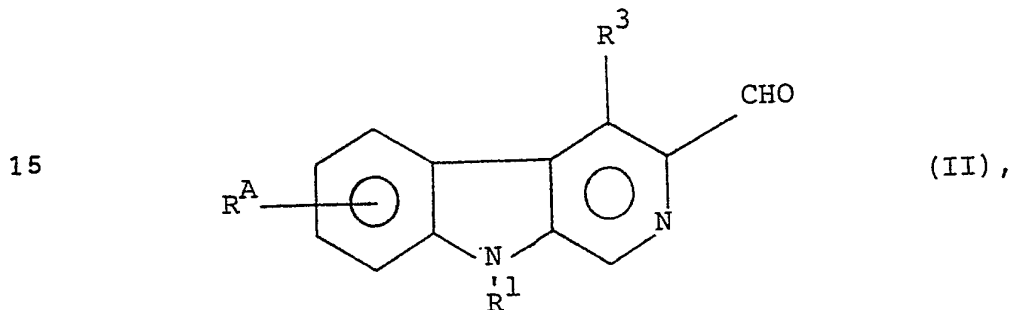
Til den orale anvendelse egner sig især tabletter, drageer eller kapsler med talkum og/eller en hydrocarbonbærer eller et hydrocarbonbindemiddel, som f.eks. lactose eller majs- eller kartoffelstivelse. Anvendelsen kan også foregå i flydende form, f.eks. som saft, der eventuelt tilsættes et sødestof.

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

Forbindelserne ifølge opfindelsen anvendes i en dosis fra 0,1 til 300 mg/dag, fortrinsvis 1 - 30 mg/dag.

5 Fremstillingen af forbindelserne ifølge opfindelsen med den almene formel I foregår efter i og for sig kendte metoder.

Opfindelsen angår også en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med den almene formel I, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man omsætter en forbindelse med den  
10 almene formel II

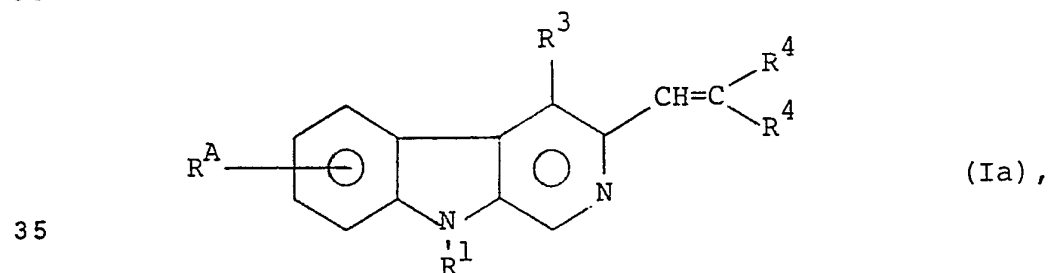


20

hvor  $R^3$  og  $R^A$  har den ovenfor angivne betydning, og

$R^1$  betegner en beskyttelsesgruppe valgt blandt en alkyl-, acyl-, aralkyl-, arylsulfonyl- eller silylrest, med et Wittigreagens valgt blandt triphenylphosphin/tetrahalogenmethan eller alkyltriphenylphosphoniumhalogenid i et inert opløsningsmiddel ved en temperatur fra  $-50^\circ\text{C}$  til reaktionsblandingskogetemperatur til en forbindelse med den almene formel  
Ia

30



hvor  $R^3$ ,  $R^4$  og  $R^A$  har den ovenfor angivne betydning, og

R<sup>1</sup> betegner en beskyttelsesgruppe som ovenfor defineret,

og derefter fraspalter beskyttelsesgruppen og om ønsket, såfremt R<sup>4</sup> betegner halogen, omsætter med baser og afhalogenerer de således opnåede 3-halogenethynyl- $\beta$ -carbolinderivater og om  
5 ønsket hydrerer.

Før gennemførelsen af Wittig-reaktionen er det fordelagtigt at udbytte i molekylet tilstedeværende protondonorer efter sædvanlige fremgangsmåder med beskyttelsesgrupper. Som beskyttelsesgrupper egner sig alle sædvanligvis anvendte beskyttelsesgrupper, som f.eks. en alkyl-, alkanoyl-, aralkyl-, arylsulfonyl- eller silylrest, hvor arylsulfonyl- eller trialkylsilylresten, især tosylresten eller tert.-butyl-dimethylsilylresten, foretrækkes.  
10  
15

Til indførsel af vinylgruppen i 3-stillingen anvendes de sædvanlige Wittig-reagenser, som f.eks. triphenylphosphin/tetrahalogenmethan eller alkyltriphenylphosphoniumhalogenider, hvor halogen fortrinsvis omfatter chlor eller brom.  
20

Såfremt der skal fremstilles forbindelser med den almene formel Ia med R<sup>4</sup> i betydningen halogen, så omsættes aldehydet med den almene formel II med triphenylphosphin og tetrahalogenmethan.  
25

Reaktionen gennemføres i inerte polære opløsningsmidler ved temperaturer fra -50°C til reaktionsblandingsens kogepunkt, fortrinsvis ved temperaturer fra -20°C til +50°C. Som egnede opløsningsmidler kan f.eks. nævnes: chlorerede hydrocarboner, såsom dichlormethan, dichlorethan, ethere, såsom diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethylformamid og dimethylsulfoxid.  
30

Reaktionstiden andrager 15 - 20 timer og kan ved arbejde under ultralyd og ved tilsætning af zink accelereres betydeligt til ca. 6 - 8 timer.  
35

Såfremt der skal fremstilles forbindelser med den almene formel Ia med  $R^4$  i betydningen hydrogen, så omsættes aldehydet med den almene formel II med methyl-triphenylphosphoniumhalogenider, fortrinsvis bromiderne eller chloriderne, i nærværelse af baser.

5

Til opnåelse af ylenen kan anvendes alle stærke, fortrinsvis alkali-organiske baser, som f.eks. alkalialkoholater, såsom kalium-tert.-butylat, lithium-organyler, såsom tert.-butyllithium eller lithiumdiisopropylamid, natriumamid eller i givet tilfælde natriumhydrid/dimethylsulfoxid, men også kaliumcarbonat eller natriumhydroxid.

10

De ovenfor nævnte inerte polære opløsningsmidler og også i særlige tilfælde hydrocarboner, f.eks. hexan eller pentan, kan anvendes som opløsningsmiddel.

15

Omsætningen foregår ved temperaturer fra  $-50^{\circ}\text{C}$  til reaktionsblandningens kogepunkt og er sædvanligvis afsluttet efter 1 - 4 timers forløb.

20

Der arbejdes hensigtsmæssigt under en atmosfære af inert gas, f.eks. under nitrogen eller argon.

Wittig-reaktionen kan gennemføres i homogen eller heterogen fase. Ved en tofasereaktion er det også hensigtsmæssigt at tilsætte en faseoverførselskatalysator, f.eks. en kroneether, såsom 18-krone-6, dicyklohexyl-18-krone-6, dibenzo-18-krone-6 eller "Aliquat 336".

25

30

Såfremt beskyttelsesgruppen  $R^1$  er til stede, kan den fraspaltes efter sædvanlige metoder, f.eks. ved behandling med baser, såsom natrium- eller kaliumalkoholat eller syrer, såsom fortyndet uorganisk syre eller trifluoreddikesyre i inerte opløsningsmidler, såsom alkoholer, hydrocarboner og andre, ved stuetemperatur.

35

Fra den geminale dihalogenforbindelse med den almene formel Ia kan der ved omsætning med baser ved forhøjet temperatur (fortrinsvis 20°C til 100°C) fraspaltes hydrogenhalogenid. Reaktionen er sædvanligvis afsluttet efter 2 - 6 timers forløb.

5

Til hydrogenhalogenidfraspaltningen kan anvendes uorganiske eller organiske baser, som f.eks. kaliumhydroxid, natriumhydroxid (i fast form), alkalialkoholater, såsom natrium- eller kaliummethylat, -methylat eller -tert.-butylat, alkylerede aminer, såsom Hünig-basen, cykliske aminer, såsom 1,5-diazabicyklo-(5.4.0)-undec-5-en, 1,4-diazabicyklo(2.2.2)-octan og andre.

10

Hydrogenhalogenidfraspaltningen kan gennemføres i alle inerte aprotiske og protiske opløsningsmidler. Der kan f.eks. nævnes ethere, såsom diethylethere og tetrahydrofuran, hydrocarboner, såsom hexan og pentan og alkoholer, såsom methanol og ethanol.

15

Såfremt der i 9-stillingen findes en beskyttelsesgruppe, så fraspaltes denne under reaktionsbetingelserne.

20

Også tofasereaktioner med anvendelse af en faseoverførselskatalysator som beskrevet ovenfor er mulig.

25

3-halogenethynyl- $\beta$ -carbolinderivaterne med den almene formel I omdannes ved omsætning med lithium-organylforbindelser og efterfølgende spaltning med vand til 3-ethynyl- $\beta$ -carbolinderivaterne.

30

Alle kendte lithium-organylforbindelser kan anvendes til omsætningen, hvor lithiumphenyl- og lithiumalkylforbindelser, som f.eks. tert.-butyllithium, foretrækkes.

35

Halogen-lithium-udbytningen foretages ved lave temperaturer (fortrinsvis 0°C til -90°C) og er afsluttet efter en  $\frac{1}{2}$  til 2 timers forløb. Derpå efterrøres i 1 - 2 timer ved stuetemperatur.

Der arbejdes hensigtsmæssigt under en atmosfære af inert gas, f.eks. under nitrogen eller argon.

5 Til afhalogeneringen egner sig aprotiske opløsningsmidler, såsom ether eller hydrocarbon, f.eks. tetrahydrofuran, dioxan, diethylether, toluen, hexan og andre.

10 3-ethynyl- $\beta$ -carbolinderivaterne kan hydreres delvis til 3-vinyl-derivaterne efter kendte fremgangsmåder, f.eks. i nærværelse af Lindlar-katalysatorer eller ved hydroaluminering og efterfølgende protolytisk spaltning.

15 Hydreringen i nærværelse af Lindlar-katalysatorer foretages, eventuelt under tilsætning af en katalysatorgift, som f.eks. quinolin eller pyridin, ved stuetemperatur i et inert opløsningsmiddel, som f.eks. hydrocarboner eller alkoholer og andre.

20 Hydroalumineringen kan gennemføres med aluminiumorganiske forbindelser, som f.eks. diisobutylaluminiumhydrid ved temperaturer fra  $-80^{\circ}\text{C}$  til stuetemperatur og efterfølgende opvarmning op til  $80^{\circ}\text{C}$ . Der arbejdes hensigtsmæssigt under en atmosfære af beskyttelsesgas i inerte opløsningsmidler, som f.eks. ether eller hydrocarboner. Fraspaltningen foretages med syrer, 25 fortrinsvis uorganiske syrer, som f.eks. saltsyre, ved stuetemperatur. Udgangsforbindelserne er kendte eller kan fremstilles efter kendte fremgangsmåder.

30 Fremstilling af udgangsmaterialet 5-benzyloxy-4-methoxymethyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin-3-carbaldehyd.

35 3,9 g 5-benzyloxy-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin-3-carboxylsyre-ethylester opløses i 70 ml dichlormethan med 1,84 ml triethylamin og 0,54 g dimethylaminopyridin. Opløsningen afkøles til  $0^{\circ}\text{C}$  og tilsættes derefter portionsvis 2,54 g tosylchlorid. Efter 2 timers omrøring ved stuetemperatur og henstand natten over udrystes tre gange med natriumhydrogencarbonatopløsning,

og den organiske fase inddampes og omkrystalliseres fra eddikesyreester. Der opnås 4 g 5-benzyloxy-4-methoxymethyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin-3-carboxylsyreethylester med smeltepunkt 149-150°C. Disse 4 g opløses i 40 ml tetrahydrofuran under argon og tilsættes ved stuetemperatur 17 ml af en 1,7 molær opløsning af calciumdiisopropoxyaluminiumhydrid i tetrahydrofuran ("Capal"). Efter 1 times opvarmning til tilbagesvaling tilsættes endnu engang 17 ml "Capal", og der opvarmes i 2 timer til tilbagesvaling. Efter afkøling tilsættes 2N natronlud, og der udrystes med eddikesyreester. Den organiske fase indampes, og der opnås 3,1 g 5-benzyloxy-4-methoxymethyl-9-tosyl-3-hydroxymethyl- $\beta$ -carbolin, der suspenderes i 57 ml toluen og tilsættes 1 ml azodicarboxylsyreester. Efter 12 timers opvarmning under tilbagesvaling inddampes, og ved kromatografi over kiselgel med cyklohexan:eddikesyreester = 1:1 som elueringsmiddel opnås 1,8 g 5-benzyloxy-4-methoxymethyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin-3-carbaldehyd med smeltepunkt 125 - 127°C.

På samme måde fremstilles:

20

5-isopropoxy-4-methyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin-3-carbaldehyd, smp. 172 - 175°C,

25

5-phenoxy-4-methoxymethyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin-3-carbaldehyd, smp. 150 - 153,

30

5-benzyloxy-9-tosyl- $\beta$ -carbolin-3-carbaldehyd, smp. 185 - 187°C,

6-benzyloxy-4-methoxymethyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin-3-carbaldehyd, smp. 188 - 190°C,

35

6-phenoxy-4-methoxymethyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin-3-carbaldehyd,

6-isopropoxy-4-methoxymethyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin-3-carbaldehyd,

6-phenoxy-4-methyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin-3-carbaldehyd,

6-(4-chlorphenoxy)-4-methoxymethyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin-3-carbaldehyd, smp. 215 - 217°C,

6-phenoxy-9-tosyl- $\beta$ -carbolin-3-carbaldehyd,

5

6,7-dimethoxy-9-tosyl-4-ethyl- $\beta$ -carbolin-3-carbaldehyd,

5-(1-ethoxyethyl)-4-methyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin-3-carbaldehyd,

10

5-(methoxymethyl)-4-methyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin-3-carbaldehyd,

5-(morpholinomethyl)-4-methyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin-3-carbaldehyd,

15

6-piperidino-4-methyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin-3-carbaldehyd og

5-ethyl-4-methyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin-3-carbaldehyd.

De følgende eksempler skal belyse fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

20

5(-4-fluorbenzyloxy)-4-methoxymethyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin-3-carbaldehyd, smp. 170 - 172°C,

25

5(-4-chlorphenoxy)-4-methoxymethyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin-3-carbaldehyd.

#### Eksempel 1.

30

5-benzyloxy-3-(1,1-dibromvinyl)-4-methoxymethyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin.

35

2,5 g 5-benzyloxy-4-methoxymethyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin-3-carboxaldehyd og 2,6 g triphenylphosphin opløses i 27 ml dichlormethan og afkøles til +5°C. Til denne opløsning dryppes under omrøring 1,82 g tetrabrommethan, opløst i 7 ml dichlormethan, således at reaktionstemperaturen ikke overskrider +5°C. Efter

endtløst tilsætning omrøres reaktionsblandingen i 16 timer ved stuetemperatur, opløsningsmidlet afdampes, og remanensen kromatograferes over kiselgel med dichlormethan/ethanol = 1000 + 25 som elueringsmiddel. Der opnås 2 g 5-benzyloxy-3-(1,1-dibromvinyl)-4-methoxymethyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin med smp. 149 - 152°C.

Eksempel 2.

10 Analogt med eksempel 1 fremstilledes:

5-isopropoxy-3-(1,1-dibromvinyl)-4-methoxymethyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin,

15 5-phenoxy-3-(1,1-dibromvinyl)-4-methoxymethyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin, smp. 179 - 183°C,

5-(4-chlorphenoxy)-3-(1,1-dibromvinyl)-4-methoxymethyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin, smp. 165 - 167°C,

20

5-benzyloxy-3-(1,1-dibromvinyl)-4-methyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin,

5-isopropoxy-3-(1,1-dibromvinyl)-4-methyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin, smp. 168 - 171°C,

25

5-phenoxy-3-(1,1-dibromvinyl)-4-methyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin,

5-benzyloxy-3-(1,1-dibromvinyl)-9-tosyl- $\beta$ -carbolin, smp. 160 - 162°C,

30

6-benzyloxy-3-(1,1-dibromvinyl)-4-methoxymethyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin,

35

6-phenoxy-3-(1,1-dibromvinyl)-4-methoxymethyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin,

6-isopropoxy-3-(1,1-dibromvinyl)-4-methoxymethyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin,

6-phenoxy-3-(1,1-dibromvinyl)-4-methyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin,

6-(4-chlorphenoxy)-3-(1,1-dibromvinyl)-4-methyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin,

5

5-(4-fluorbenzyloxy)-3-(1,1-dibromvinyl)-4-methoxymethyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin, smp. 144 - 145°C,

6-phenoxy-3-(1,1-dibromvinyl)-9-tosyl- $\beta$ -carbolin,

10

6,7-dimethoxy-3-(1,1-dibromvinyl)-4-ethyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin,

5-(1-ethoxyethyl)-4-methyl-3-(1,1-dibromvinyl)-9-tosyl- $\beta$ -carbolin,

15

5-methoxymethyl-4-methyl-3-(1,1-dibromvinyl)-9-tosyl- $\beta$ -carbolin,

5-morpholinomethyl-4-methyl-3-(1,1-dibromvinyl)-9-tosyl- $\beta$ -carbolin,

20

6-piperidino-4-methyl-3-(1,1-dibromvinyl)-9-tosyl- $\beta$ -carbolin  
og

25

5-ethyl-4-methyl-3-(1,1-dibromvinyl)-9-tosyl- $\beta$ -carbolin.

### Eksempel 3.

30

1-brom-2-(5-benzyloxy-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin-3-yl)-acetylen.

35

En opløsning af 0,141 g natrium i 12 ml methanol dryppes under omrøring til en opløsning af 2 g 5-benzyloxy-3-(1,1-dibromvinyl)-4-methoxymethyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin i 25 ml methanol. Reaktionen omrøres ved stuetemperatur i 3 timer og indampes derefter til tørhed. Remanensen kromatograferes over kiselgel med dichlormethan/ethanol = 10/1 som elueringsmiddel. Der op-

nås 0,7 g 1-brom-2-(5-benzyloxy-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin-3-yl)-acetylen med smeltepunkt 160°C (dekomponering).

Eksempel 4.

5

Analogt med eksempel 3 fremstilledes:

1-brom-2-(5-isoproxy-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin-3-yl)-acetylen,

10

1-brom-2-(5-phenoxy-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin-3-yl)-acetylen, smp. 210 - 212°C (dekomponering),

1-brom-2-[5-(4-chlorphenoxy)-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin-3-yl]-acetylen, smp. 207 - 209°C (dekomponering),

15

1-brom-2-(5-benzyloxy-4-methyl- $\beta$ -carbolin-3-yl)-acetylen,

1-brom-2-(5-isopropoxy-4-methyl- $\beta$ -carbolin-3-yl)-acetylen, smp. 170°C (dekomponering),

20

1-brom-2-[5-(4-fluorbenzyloxy)-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin-3-yl)]-acetylen, smp. 151 - 153°C (dekomponering).

Eksempel 5.

25

5-benzyloxy-3-ethynyl-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin.

30

En opløsning af 0,164 g 1-brom-2-(5-benzyloxy-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin-3-yl)-acetylen i 5 ml absolut tetrahydrofuran afkøles under N<sub>2</sub>-atmosfære til -78°C og tilsættes 0,46 ml af en 1,4 molar opløsning af tert.-butyllithium i pentan. Efter 1 times omrøring ved -78°C opvarmes reaktionsblandingen til stuetemperatur og omrøres i yderligere 1,5 time. Derefter tilsættes forsigtigt vand og ekstraheres med dichlormethan. De organiske faser forenes og tørres, og opløsningsmidlet afdampes. Remanensen kromatograferes over kiselgel med acetone/hexan = 1 + 1 som elueringsmiddel. Der opnås 0,056 g 5-benzyloxy-3-ethynyl-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin med smeltepunkt 207 - 209°C.

35

Eksempel 6.

Analogt med eksempel 5 fremstilledes:

- 5 5-isopropoxy-3-ethynyl-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin,  
5-phenoxy-3-ethynyl-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin, smp. 115°C  
(dekomponering),
- 10 5-(4-chlorphenoxy)-3-ethynyl-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin, smp.  
260 - 263°C (dekomponering),  
5-benzyloxy-3-ethynyl-4-methyl- $\beta$ -carbolin,
- 15 5-isopropoxy-3-ethynyl-4-methyl- $\beta$ -carbolin, smp. 205 - 207°C,  
5-phenoxy-3-ethynyl-4-methyl- $\beta$ -carbolin,  
5-benzyloxy-3-ethynyl- $\beta$ -carbolin, smp. 206 - 210°C,
- 20 6-benzyloxy-3-ethynyl-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin, smp. 205 -  
209°C,  
6-phenoxy-3-ethynyl-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin,
- 25 6-isopropoxy-3-ethynyl-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin,  
6-phenoxy-3-ethynyl-4-methyl- $\beta$ -carbolin,
- 30 6-(4-chlorphenoxy)-3-ethynyl-4-methyl- $\beta$ -carbolin,  
6-phenoxy-3-ethynyl- $\beta$ -carbolin,  
6,7-dimethoxy-3-ethynyl-4-ethyl- $\beta$ -carbolin,
- 35 5-(1-ethoxyethyl)-4-methyl-3-ethynyl- $\beta$ -carbolin,

5-methoxymethyl-4-methyl-3-ethynyl- $\beta$ -carbolin,

5-morpholinomethyl-4-methyl-3-ethynyl- $\beta$ -carbolin,

5 6-piperidino-4-methyl-3-ethynyl- $\beta$ -carbolin,

5-ethyl-4-methyl-3-ethynyl- $\beta$ -carbolin og

10 5-(4-fluorbenzyloxy)-3-ethynyl-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin,  
smp. 181 - 184°C (dekomponering).

#### Eksempel 7.

5-benzyloxy-4-methoxymethyl-9-tosyl-3-vinyl- $\beta$ -carbolin.

15

1,0 g methyltriphenylphosphoniumbromid + natriumamid (tilstand  
- ylid) omrøres i 8 ml absolut tetrahydrofuran ved stuetempe-  
ratur under argon i 15 minutter. Dertil sættes 500 mg 5-benzyl-  
oxy-4-methoxymethyl-9-tosyl- $\beta$ -carbolin-3-carbaldehyd, og reak-  
20 tionsblandingen opvarmes i 4 timer til tilbagesvaling. Efter  
afdampningen af opløsningsmidlet kromatograferes remanensen  
over kiselgel med cyklohexan/eddikesyreester = 8 + 2 som elue-  
ringsmiddel. Der opnås 0,153 mg 5-benzyloxy-4-methoxymethyl-9-  
tosyl-3-vinyl- $\beta$ -carbolin med smeltepunkt 141 - 143°C.

25

#### Eksempel 8.

5-benzyloxy-4-methoxymethyl-3-vinyl- $\beta$ -carbolin.

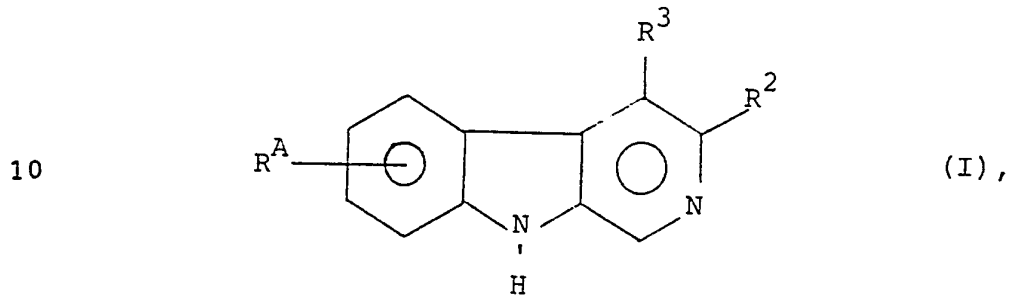
30

En opløsning af 0,23 g natrium i 10 ml methanol dryppes under  
omrøring til en suspension af 0,5 g 5-benzyloxy-4-methoxyme-  
thyl-9-tosyl-3-vinyl- $\beta$ -carbolin i 20 ml methanol. Efter 72 ti-  
mers omrøring ved stuetemperatur indampes til tørhed, og re-  
manensen kromatograferes over kiselgel med dichlormethan/etha-  
35 nol = 10/1 som elueringsmiddel. Der opnås 0,135 g 5-benzyloxy-  
4-methoxymethyl-3-vinyl- $\beta$ -carbolin med smeltepunkt 183 -  
185°C.

P a t e n t k r a v .

-----

1. 3-vinyl- eller 3-ethynyl- $\beta$ -carboliner, k e n d e t e g -  
5 n e t ved den almene formel I:



hvor i

15

$R^2$  betegner  $-\text{CH}=\text{CR}^4$  eller  $-\text{C}\equiv\text{CR}^4$  med  $R^4$  i betydningen hydrogen

eller halogen,

20

$R^3$  betegner  $\text{C}_{1-4}$  alkyl eller  $\text{C}_{1-4}$  alkoxyalkyl, og

$R^A$  er til stede en eller flere gange og betegner

OR<sup>7</sup>, hvor  $R^7$  betegner  $\text{C}_{1-4}$  alkyl, eventuelt med halogen sub-  
25 stitueret phenyl eller phenyl- $\text{C}_{1-2}$ -alkyl.

2. Forbindelse, k e n d e t e g n e t ved, at den er:

1-brom-2-(5-phenoxy-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin-3-yl)-acetylen,  
30

1-brom-2-[5-(4-chlorphenoxy)-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin-3-yl]-  
acetylen,

35

1-brom-2-(5-isopropoxy-4-methyl- $\beta$ -carbolin-3-yl)-acetylen,

1-brom-2-(6-benzyloxy-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin-3-yl)-acety-  
len,

5-phenoxy-3-ethynyl-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin,

5-(4-chlorphenoxy)-3-ethynyl-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin,

5 5-isopropoxy-3-ethynyl-4-methyl- $\beta$ -carbolin,

6-benzyloxy-3-ethynyl-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin,

10 1-brom-2-(5-benzyloxy-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin-3-yl)-acetylen,

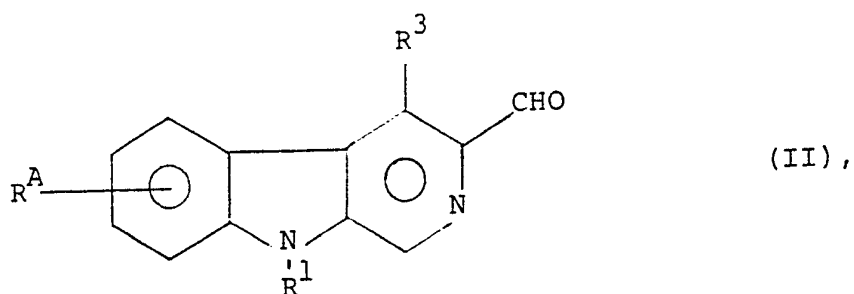
5-benzyloxy-3-ethynyl-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin eller

3-vinyl-5-benzyloxy-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin.

15

3. Fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med den almene formel I, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en forbindelse med den almene formel II

20



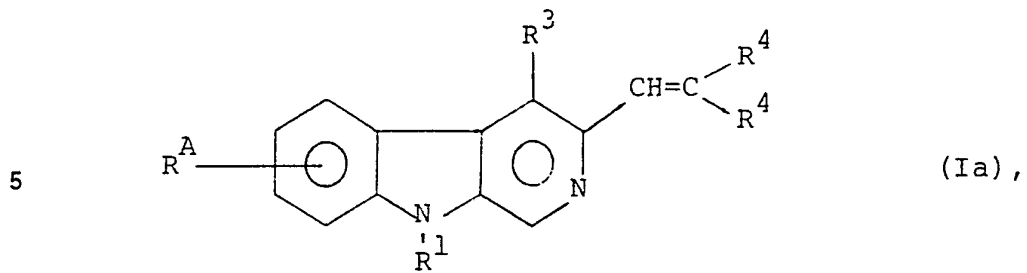
25

hvor  $R^3$  og  $R^A$  har den ovenfor angivne betydning, og

30

$R^1$  betegner en beskyttelsesgruppe valgt blandt en alkyl-, acyl-, aralkyl-, arylsulfonyl- eller silylrest, med et Wittigreagens valgt blandt triphenylphosphin/tetrahalogenmethan eller alkyltriphenylphosphoniumhalogenid i et inert opløsningsmiddel ved en temperatur fra  $-50^\circ\text{C}$  til reaktionsblandingskogetemperatur til en forbindelse med den almene formel Ia

35



10 hvori  $R^3$ ,  $R^4$  og  $R^A$  har den ovenfor angivne betydning, og  
 $R^1$  betegner en beskyttelsesgruppe som ovenfor defineret,

og derefter fraspalter beskyttelsesgruppen og om ønsket, så-  
fremt  $R^4$  betegner halogen, omsætter med baser og afhalogenerer  
15 de således opnåede 3-halogenethynyl- $\beta$ -carboliderivater og om  
ønsket hydrerer.

20

25

30

35