

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 843777 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **843777**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification (IPC<sup>4</sup>)  
**C07D471/04**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.09.1984**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.09.1984**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **28.03.1985**

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

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

27.09.1983 DE P\_3335323.9

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 • Schering Aktiengesellschaft, 13342 Berlin, SAKSA, (DE)**

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Huth, Andreas, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)**

**2 • Schmiechen, Ralph, BRD, SAKSA, (DE)**

**3 • Rahtz, Dieter, BRD, SAKSA, (DE)**

**4 • Seidelmann, Dieter, BRD, SAKSA, (DE)**

**5 • Braestrup, Claus Thyco, Danmark, TANSKA, (DK)**

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki**

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

**Menetelmä -karboliinjohdannaisten valmistamiseksi.**

**Förfarande för framställning av -karbolinderivat.**

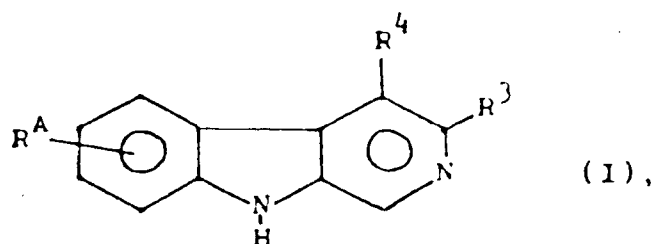
Menetelmä psykofarmaseuttisina aineina käytettävien substituoitujen  $\beta$ -karboliini johdannaisten valmistamiseksi - Förförande för framställning av substituerade  $\beta$ -karbolinderivat, som är användbara som psykofarmaceutiska medel

Keksintö koskee menetelmää patenttivaatimuksessa määriteltujen, uusien, substituoitujen  $\beta$ -karboliinien valmistamiseksi.

Keksinnön mukaisilla menetelmillä valmistetuilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Ne vaikuttavat erityisesti keskushermostoon ja ovat sen vuoksi sopivia psykofarmaseuttisina aineina.

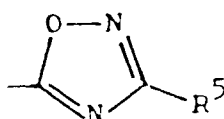
Suomalaisessa patentissa 68829 ja suomalaisissa patenttihakemuksissa 81 4043, 81 4044 ja 83 3916 on kuvattu substituoituja  $\beta$ -karboliineja, mutta nämä yhdisteet poikkeavat tämän keksinnön mukaisista yhdisteistä 5-8-asemassa olevien substituenttien osalta.

Tämän keksinnön kohteena on siten menetelmä psykofarmaseuttisina aineina käytettävien substituoitujen  $\beta$ -karboliini johdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava I



jossa kaavassa

$R^3$  tarkoittaa oksadiatsolyylitähdettä, jonka kaava on



jossa

$R^5$  on  $C_{1-3}$ -alempialkyyli, tai esterää  $C(=O)-OR^6$ , jossa  $R^6$  on

vety tai  $C_{1-3}$ -alempialkyyli,  
 $R^4$  tarkoittaa vetyä,  $C_{1-3}$ -alempialkyyliä tai ryhmää  $CH_2OR^9$ ,  
 jossa  $R^9$  on  $C_{1-3}$ -alempialkyyli ja  
 $R^A$  tarkoittaa 2-10 hiiliatomia sisältävää alkenyyliä tai 3-10 hiiliatomia sisältävää sykloalkyyli- tai sykloalkenyyli-ryhmää, joissa yksi  $CH_2$ -ryhmä voi mahdollisesti olla korvattu karbonyyliryhmällä.

Substituentti  $R^A$  voi olla joko 5- tai 6-asemassa, mieluummin kuitenkin 6-asemassa.

On hyvin tunnettua, että imettäväisillä keskushermostossa on tiettyjä kohtia, joissa havaitaan 1,4- ja 1,5-bentsodiatsepiineilla suuri sitoutumisaffiniteetti (Squires, R.F. ja Braestrup, C., Nature (Lontoo) 266 (1977, s. 734). Näitä kohtia sanotaan bentsodiatsepiinireseptoreiksi.

On yllättäen havaittu, että vaikka tämän keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettujen substituoitujen  $\beta$ -karboliinien rakenne eroaa suuresti bentsodiatsepiineista, osoittavat nämä  $\beta$ -karboliinit voimakasta affiniteettia ja spesifisyyttä sitoutua bentsodiatsepiinireseptoreihin, jolloin ne syrjäyttävät radioaktiivisesti merkityn flunitratsepamin näistä bentsodiatsepiinireseptoreista.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden syrjäyttämisaktiivisuus on ilmoitettu jäljempänä esitetyssä taulukossa  $IC_{50}$ - ja  $ED_{50}$ -arvojen muodossa.  $IC_{50}$ -arvo ilmoittaa konsentraation, jossa tapahtuu  $^3H$ -flunitratsepamin (1,0 nM,  $0^\circ C$ ) spesifisen sitoutumisen estymisen 50-prosenttisesti testissä, jossa käytetään näytteenä 0,55 ml aivomembraanisuspensiota, esim. rotista saatua.

Syrjäyttämisaktiiviteetti määritetään in vitro-testissä seuraavalla tavalla: 0,5 ml käsittelemätöntä rotan aivosuspensiota 25 mM:ssa  $KH_2PO_4$ :ää, pH = 7,1 (5-10 mg kudosta/näyte)

inkuboidaan 40-60 minuuttia 0°C:ssa yhdessä  $^3\text{H}$ -diatsepamin (spesifinen aktiiviteetti 14,4 Ci/mmoolia, 1,9 nM) tai  $^3\text{H}$ -flunitratsepamin kanssa (spesifinen aktiivisuus 87 Ci/mmoolia, 1,0 nM). Inkuboinnin jälkeen suspensio suodatetaan lasikuitusuodattimen läpi, suodatusjäänös pestään kaksi kertaa kylmällä puskuriliuoksella ja radioaktiivisuus mitataan tuikelaskimessa.

Koe toistetaan siten, että ennen kuin lisätään radioaktiivisesti merkitty bentsodiatsepiini, lisätään annettu määrä tai ylimäärin yhdistettä, jonka syrjäyttämiskiivisuus halutaan määrittää. Saatujen mittaustulosten perusteella voidaan laskea  $\text{IC}_{50}$ -arvo.

$\text{ED}_{50}$ -arvo ilmoittaa testattavan yhdisteen annoksen, jossa flunitratsepamin spesifinen sitoutuminen bentsodiatsepiinireseptoreihin elävissä aivoissa vähenee 50-prosenttiin kontrolliarvosta.

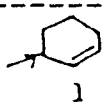
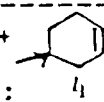
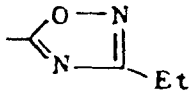
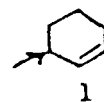
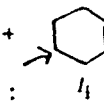
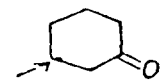
In-vivo koe suoritetaan seuraavalla tavalla:

Hiiriryhmät injektoidaan testattavalla yhdisteellä erilaisilla annoksilla ja tavallisesti subkutaanisesti. 15 minuuttia myöhemmin hiirille annetaan intravenöösisti  $^3\text{H}$ -flunitratsepamia. Edelleen 20 minuutin kuluttua hiiret tapetaan, niiden etuaivomembraanit poistetaan ja radioaktiivisuus etuaivomembraanissa mitataan tuikelaskimella.  $\text{ED}_{50}$ -arvo määritetään annos/responssi-käyrien avulla.

Tulokset farmakologisista testeistä on esitetty seuraavassa taulukossa.

## Taulukko

Kaavan (I) mukaisten substituotujen  $\beta$ -karboliinijohdannais-  
en syrjäyttämisaktiivisuus verrattuna tekniikan tason mukai-  
siin yhdisteisiin (1., 2. = FI-patentti 68829)

| Substituentti                                                                      |                                  |                               |                                                                                                                                                                             |                                      |                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| R <sup>3</sup>                                                                     | R <sup>4</sup>                   | R <sup>A</sup> <i>G-subst</i> |                                                                                                                                                                             | IC <sub>50</sub> ng/ml<br>(in vitro) | ED <sub>50</sub> mg/ml<br>(in vivo) |
|                                                                                    |                                  | R <sup>5</sup>                | R <sup>6</sup>                                                                                                                                                              |                                      |                                     |
| 1. CO <sub>2</sub> Et                                                              | Me                               | CH <sub>3</sub>               | H                                                                                                                                                                           | 1,7                                  | 27                                  |
| 2. CO <sub>2</sub> Et                                                              | Me                               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                                                                                                                                                                           | 1,9                                  | 3                                   |
| <hr/>                                                                              |                                  |                               |                                                                                                                                                                             |                                      |                                     |
| CO <sub>2</sub> Et                                                                 | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | H                             |  1 :  4   | 0,7                                  | 0,5                                 |
|  | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | H                             |  1 :  4 | 1,5                                  | 1,9                                 |
| CO <sub>2</sub> Et                                                                 | Me                               | H                             |                                                                                          | 0,6                                  | 0,9                                 |

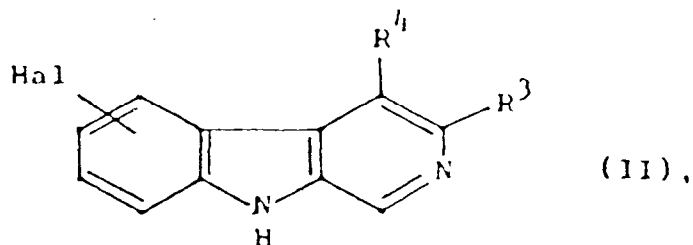
Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetut yhdis-  
teet ovat biologisen aktiivisuutensa perusteella sopivia  
psykofarmaseuttisiksi aineiksi ihmislääketieteessä. Niitä  
voidaan käyttää psykofarmaseuttisia valmisteiden valmistami-  
seen, esim. sellaisten, jotka annostetaan oraalisesti tai  
parenteraalisesti.

Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettuja yhdis-  
teitä annetaan annosyksikkönä, joka on 0,05-10 mg aktiiviai-  
netta fysiologisesti hyväksyttävässä kantaja-aineessa.

Yhdisteitä käytetään annoksena, joka on 0,1-300 mg/päivä,  
mieluimmin 1-30 mg/päivä.

Yleisen kaavan (I) mukaisten, uusien yhdisteiden valmistus  
tapahtuu sinänsä tunnetuilla menetelmillä, siten, että

A. halogenoitu, yleisen kaavan II mukainen  $\beta$ -karboliini johdannainen

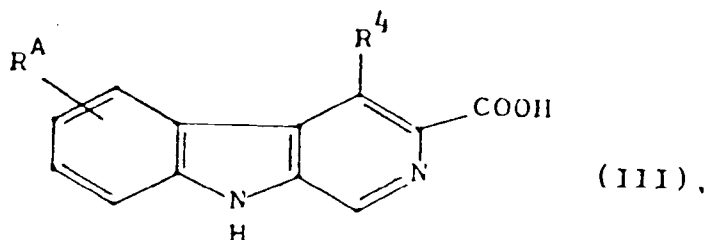


jossa Hal tarkoittaa bromia tai jodia ja  $R^3$  ja  $R^4$  tarkoittavat samaa kuin edellä, alkenyloidaan tyydyttymättömällä hiilivedyllä aproottisessa, polaarissa liuottimessa raskasmetallisuolan ja emäksen läsnäollessa ja paineessa, ja haluttaessa

B. substituentissa  $R^A$  esiintyvät yksittäiset tai konjugoidut kaksoissidokset hydrataan Raney-nikkelin tai kantaja-aineella olevan jalometallikatalysaattorin läsnäollessa proottisessa liuottimessa, ja haluttaessa

C. vapaan hapon muodostamiseksi 3-asemassa oleva esteriryhmä hydrolysoidaan alkalisesti, ja haluttaessa

D. kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa  $R^3$  on oksadiatsolyylitähde, kohdassa C. saatu kaavan III mukainen vapaa happo



jossa  $R^4$  ja  $R^A$  tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan  $R^5-C(=NOH)NH_2$  mukaisen amidioksiimin kanssa, jossa  $R^5$  tarkoittaa samaa kuin edellä, inertissä liuottimes-

sa lämpötilassa, joka on välillä huoneen lämpötila - reaktioseoksen kiehumispiste, ja haluttaessa

E. kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa  $R^A$ :ssa on karbonyyliryhmä, halogenoitu, kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan aproottisessa, polaarissa liuottimessa raskasmetallisuolan ja emäksen läsnäollessa ja paineessa sopivan sykloalkenonin kanssa.

Aproottisena, polaarisenä liuottimena voidaan mainita esimerkiksi dimetyyliformamidi, metyyliipyrrolidoni, heksametyyllifosforitriamidi, dimetyyliasetamidi, asetonitriili ja trimetyleeniglykolidimetyylieetteri.

Raskasmetallisuolana voidaan käyttää erityisesti ruteniumin, rodimin, palladiumin ja platinan yleisiä klorideja, sulfaatteja ja asetaatteja, yhdessä orgaanisten fosforiyhdisteiden, kuten trifenyylifosfiinin tai tri-o-tolyylifosfiinin kanssa.

Emäksiksi sopivat kaikki orgaaniset ja epäorgaaniset emäkset. Tert.-butyyliamiini ja natriumvetykarbonaatti ovat osoittautuneet erittäin sopiviksi.

Reaktio suoritetaan mieluummin inerttikaasuatmosfäärissä, kuten typpi- tai jalokaasuatmosfäärissä, lämpötilassa, joka on 70-150°C, ja paineessa, joka on 1-5 ilmakehää ylipainetta.

Yksittäisten ja konjugoitujen kaksoissidosten tapahtuva mahdollinen hydraus, jossa kuitenkin aromaattiset kaksoissidokset eivät reagoi, tuottaa kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa substituentti  $R^A$  on tyydyttynyt. Tällöin lähtöaine hydrataan proottisessa liuottimessa, esim. alifaattisessa alkoholissa, kuten metanolissa tai etanolissa, Raney-nikkelin tai jalometallikatalysaattorin läsnäollessa, joka on sopivalla kantaja-aineella, kuten palladium hiilellä. Hydraus suoritetaan mieluummin paineessa, joka on 1-20 baaria, mieluummin 5-10 baaria.

3-aseman esteriryhmän mahdollisesti tapahtuva saippuointi tapahtuu mieluummin alkalisesti, jolloin esteri kuumennetaan laimennetun, vesipitoisen alkaliliuoksen kanssa, kuten kalium- tai natriumhydroksidin kanssa proottisessa liuottimeksa, kuten esim. metanolissa, etanolissa tai etyleeniglykolissa lämpötilassa, jossa reaktioliuos tislautuu palautusjäähdyttään.

Vapaata, kaavan (III) mukaista  $\beta$ -karboliini-karboksyylihappoa käytetään valmistettaessa kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa  $R^3$  tarkoittaa 5-oksadiatsolyylitähdettä. Tällöin  $\beta$ -karboliini-3-karboksyylihappona kondensoidaan kaavan  $R^5-C(=NOH)NH_2$  mukaisen amidioksiimin kanssa, jossa  $R^5$  tarkoittaa alempialkyylitähdettä, liuottimeksa, joka kiehuu yli  $100^\circ C$ :n lämpötilassa, ja joka on inertti reagoiviin yhdisteisiin nähden reaktioseoksen palautuslämpötilassa. Sopivia liuottimia kondensaatioreaktioon ovat esim. tolueeni ja dimetyyliformamidi. Vapaa  $\beta$ -karboliini-3-karboksyylihappona aktivoidaan mieluummin ennen kondensaatioreaktiota. Tällöin voidaan vapaa happo muuttaa seka-anhydridiksi, aktivoituksiksi esteriksi tai kloridiksi. Aktivointi imdiatsoli/tionyylikloridilla aproottisessa liuottimeksa, kuten dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, dimetyyliformamidissa tai N-metyylypyrrolidonissa, lämpötilassa, joka on  $0-50^\circ C$ , mieluummin huoneen lämpötilassa, on osoittautunut hyvin sopivaksi.

Reaktioseosten puhdistaminen näissä menetelmissä tapahtuu sinänsä tunnetuilla menetelmillä, kuten uuttamalla, kiteyttämällä, kromatografisesti, jne.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksinnön mukaista menetelmää.

5 Esimerkki 1:

1,9 g (5 mmoolia) 6-jodi-4-metyyli- $\beta$ -karboliini-3-karboksyylihappoetyyliesteriä saatettiin 30 ml:ssa dimetyyliformamidia reagoimaan 0,87 ml:n kanssa trietyyliamiinia, 22 mg:n kanssa palladium(II)asetaattia, 152 mg:n kanssa  
 10 tri-orto-tolyylifosfiinia ja 6 ml:n kanssa syklohekseeniä ja hämmennettiin paineastiassa argonatmosfäärissä 6 tuntia, haudelämpötilan ollessa 140°C. Liuottimen poistislau-  
 15 misen jälkeen jäännös jaettiin etikkahappo/kyllästettyyn natriumvetykarbonaattiliuokseen ja liuos imusuodatettiin liukenemattomasta osasta erilleen. Etikkahappofaasi  
 pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja konsentroitiin. Jäännös kromatografoitiin piihappogeelillä, eluoin-  
 20 tiaineena tolueeni:jääetikka:vesi = 10:10:1. Sopivat fraktiot konsentroitiin, otettiin talteen metyleenikloridiin, pestiin kerran natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kerran kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivattiin, suodatettiin ja konsentroitiin. Saatiin 500 mg (38 %  
 25 teoreettisesta määrästä) 6-(1-sykloheksen-4-yyli)-4-metyyli- $\beta$ -karboliini-3-karboksyylihappoetyyliesteriä, jonka sulamispiste on 200-201°C.

Samalla tavalla valmistettiin:

4-metyyli-6-(1-syklo-okten-1-yyli)- $\beta$ -karboliini-3-karboksyylihappoetyyliesteri, sul.p. 196-199°C;

30 4-metyyli-6-(3- ja 4-syklohepten-1-yyli)- $\beta$ -karboliini-3-karboksyylihappoetyyliesterin seos, sul.p. 193°C;

4-metyyli-6-(3-metyyli-1,3-butadienyli)- $\beta$ -karboliini-3-karboksylihappoetyyliesteri, sul.p. 198-200<sup>o</sup>C;

4-metyyli-6-(2,3-dimetyyli-1,3-butadienyli)- $\beta$ -karboliini-3-karboksylihappoetyyliesteri;

5 5-(1- ja 2-sykloheksen-4-yyli)- $\beta$ -karboliini-3-karboksylihappoetyyliesterin seos, sul.p. 238-243<sup>o</sup>C;

4-etyyli-6-(1- ja 2-sykloheksen-4-yyli)- $\beta$ -karboliini-3-karboksylihappoetyyliesterin seos;

10 4-etyyli-6-(1-syklo-okten-1-yyli)- $\beta$ -karboliini-3-karboksylihappoetyyliesteri;

6-(1- ja 2-sykloheksen-4-yyli)- $\beta$ -karboliini-3-karboksylihappoetyyliesterin seos;

6-(1-syklo-okten-1-yyli)- $\beta$ -karboliini-3-karboksylihappoetyyliesteri;

15 4-metoksimetyyli-6-(1- ja 2-sykloheksen-4-yyli)- $\beta$ -karboliini-3-karboksylihappoetyyliesterin seos, sul.p. 152-156<sup>o</sup>C;

4-metoksimetyyli-6-(3-metyyli-1,3-butadienyli)- $\beta$ -karboliini-3-karboksylihappoetyyliesteri;

20 4-metyyli-6-(1-sykloheksen-4-yyli)- $\beta$ -karboliini-3-karboksylihappoetyyliesteri;

4-metyyli-6-(1-sykloheksen-4-yyli)- $\beta$ -karboliini-3-karboksylihappopropyyliesteri;

25 4-metyyli-6-(1-propyyli-1- ja 2-penten-1-yyli)- $\beta$ -karboliini-3-karboksylihappoetyyliesterin seos, sul.p. 142-144<sup>o</sup>C

ja 6-(sykloheksyyllivinyyli)-4-metyyli- $\beta$ -karboliini-3-karboksylihappoetyyliesteri, sul.p. 186-205°C.

Esimerkki 2:

- 440 mg (1,31 mmoolia) 6-(1-sykloheksen-4-yyli)-4-metyyli-  
 5  $\beta$ -karboliini-3-karboksylihappoetyyliesteriä kuumennettiin palautusjäähdyttären 20 ml:ssa etanolia yhdessä 2,5 ml:n kanssa 1N kaliumhydroksidia 1 tunti. Neutraloitiin etikkahapolla ja lisättiin 10 ml vettä, jonka jälkeen sakka suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin kalium-  
 10 hydroksidin päällä tyhjössä. Saatiin 378 mg (94 % teoreettisesta määrästä) 6-(1-sykloheksen-4-yyli)-4-metyyli- $\beta$ -karboliini-3-karboksylihappoa, jonka sulamispiste 284-285°C.

Samalla tavalla valmistettiin:

- 15 6-sykloheksyyli-4-metyyli- $\beta$ -karboliini-3-karboksylihappo;

6-(1-syklo-okten-1-yyli)-4-metyyli- $\beta$ -karboliini-3-karboksylihappo ja

6-(1- ja 2-sykloheksen-4-yyli)-4-metoksimetyyli- $\beta$ -karboliini-3-karboksylihapon seos, sul.p. 240-244°C;

Esimerkki 3:

1,36 g (20 mmoolia) imidatsolia saatettiin reagoimaan 15 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania 0,36 ml:n

kanssa tionyylikloridia 5 ml:ssa absoluuttista tetra-  
 hydrofuraania. Hämmennettiin 15 minuuttia huoneen lämpö-  
 tilassa, jonka jälkeen sakka suodatettiin. Suodos lisät-  
 tiin liuokseen, jossa oli 0,33 g (1,08 mmoolia) 6-(1-  
 5 sykloheksen-4-yyli)-4-metyyli- $\beta$ -karboliini-3-karboksyyli-  
 happoa 15 ml:ssa absoluuttista dimetyyliformamidia.  
 Hämmennettiin 1 tunti huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen  
 saatettiin reagoimaan 1,5 g:n kanssa (13 mmoolia) pro-  
 pioniamidioksiimia, jonka jälkeen tetrahydrofuraani tis-  
 10 lattiin pois ja reaktioseosta kuumennettiin 3 tuntia  
 palautusjäähdyttäen. Liuottimen poistislauksen jälkeen  
 jäännös jaettiin metyleenikloridi/kyllästettyyn natrium-  
 vetykarbonaattiliuokseen, jonka jälkeen orgaaninen faasi  
 pestiin neutraaliksi kyllästetyllä natriumkloridiliuok-  
 15 sella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja  
 haihdutettiin kuiviin. Suodatusjäännöksestä saatiin  
 pylväskromatografisesti piihappogeelillä, eluointiaineena  
 metyleenikloridi:etanoli = 10:1, ja kiteyttämällä uudes-  
 taan etanoli/heksaanista 194 mg (50 % teoreettisesta  
 20 määrästä) 6-(1-sykloheksen-4-yyli)-4-metyyli-3-(3-etyyli-  
 1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)- $\beta$ -karboliinia, jonka sulamis-  
 piste 247-248<sup>o</sup>C.

Samalla tavalla valmistettiin:

25 6-sykloheksyyli-4-metyyli-3-(3-etyyli-1,2,4-oksadiatsol-  
 5-yyli)- $\beta$ -karboliini,

6-(1- ja 2-sykloheksen-4-yyli)-4-metyyli-3-(3-etyyli-  
 1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)- $\beta$ -karboliinin seos,

6-(1-syklo-okten-1-yyli)-4-metyyli-3-(3-etyyli-1,2,4-  
 oksadiatsol-5-yyli)- $\beta$ -karboliini ja

6-(1- ja 2-sykloheksen-4-yyli)-4-metoksimetyyli-3-(3-etyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)- $\beta$ -karboliinin seos, sul.p. 142-145°C.

Esimerkki 4:

100 mg (0,3 mmoolia) 6-(1-sykloheksen-4-yyli)-4-metyyli- $\beta$ -karboliini-3-karboksyylihappoetyyliesteriä hydrattiin 20 ml:ssa etanolia 0,1 g:lla Raney-nikkeliä huoneen lämpötilassa ja 10 baarin paineessa 2 tuntia. Katalysaattorin poistamisen jälkeen liuos haihdutettiin ja kiteytettiin uudestaan pienestä määrästä etanoli/heksaania. Saatiin 55 g (54,7 % teoreettisesta määrästä) 6-sykloheksyyli-4-metyyli-3-karboksyylihappoetyyliesteriä, jonka sulamispiste 191-193°C.

Samalla tavalla valmistettiin:

6-sykloheptyyli-4-metyyli- $\beta$ -karboliini-3-karboksyylihappo-  
esteri,

6-syklo-oktyyli-4-metyyli- $\beta$ -karboliini-3-karboksyylihappo-  
etyyliesteri,

6-(2,3-dimetyyllibutyli)-4-metyyli- $\beta$ -karboliini-3-karboksy-  
lihappoetyyliesteri,

6-sykloheksyyli-4-metoksimetyyli- $\beta$ -karboliini-3-karboksy-  
lihappoetyyliesteri ja

5-sykloheksyyli- $\beta$ -karboliini-3-karboksyylihappoetyyliesteri,  
sul.p. 254-266°C.

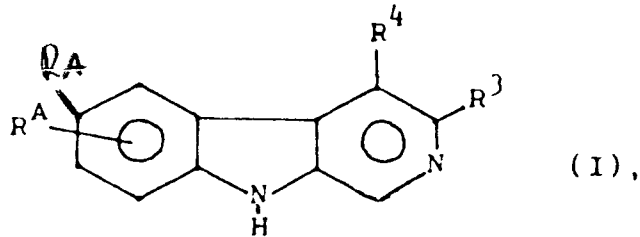
Esimerkki 5:

om 13

1,08 g (3 mmoolia) 6-jodi-4-metyyli- $\beta$ -karboliini-3-karboksyylihappoetyyliesteriä kuumennettiin 72 mg:n (0,06 mmoolia) kanssa palladium(II)asetaattia, 0,48 ml:n (3,5 mmoolia) kanssa 2-sykloheksen-1-onia 10 ml:ssa absoluuttista dimetyyli-formamidia paineastiassa 3 tuntia 140°C:ssa. Haihduttamisen jälkeen kromatografoitiin piihappogeelillä, eluointiaineena metyleenikloridi:etanoli = 10:2. Yhdistetyt, polaariset fraktiot kiteytettiin uudestaan metyleenikloridi/sykloheksaanista, saatiin 75 mg (6,7 % teoreettisesta määrästä) 6-(1-okso-2-sykloheksen-3-yyli)-4-metyyli- $\beta$ -karboliini-3-karboksyylihappoetyyliesteriä, jonka sulamispiste on 245-248°C. Yhdistetyistä ei-polaarisista fraktioista, jotka on kromatografoitu 2 kertaa piihappogeelillä, eluointiaineena tolueeni: jääetikka:vei = 10:10:1, saatiin etikkahappoesteristä uudelleenkiteyttämisen jälkeen 60 mg (5,8 % teoreettisesta määrästä) 6-(1-oksisykloheks-3-yyli)-4-metyyli- $\beta$ -karboliini-3-karboksyylihappoetyyliesteriä, jonka sulamispiste 182-189°C.

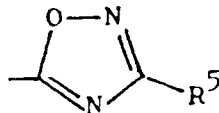
Patenttivaatimus

Menetelmä psykofarmaseuttisina aineina käytettävien substituoitujen  $\beta$ -karboliini johdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I



jossa kaavassa

$R^3$  tarkoittaa oksadiatsolyylitähdettä, jonka kaava on



jossa

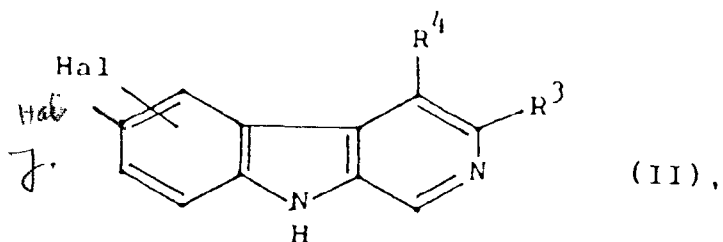
$R^5$  on  $C_{1-3}$ -alempialkyyli, tai esterää  $C(=O)-OR^6$ , jossa  $R^6$  on vety tai  $C_{1-3}$ -alempialkyyli,

$R^4$  tarkoittaa vetyä,  $C_{1-3}$ -alempialkyyliä tai ryhmää  $CH_2OR^9$ ,

jossa  $R^9$  on  $C_{1-3}$ -alempialkyyli ja

$R^A$  tarkoittaa 2-10 hiiliatomia sisältävää alkenyyliä tai 3-10 hiiliatomia sisältävää sykloalkyyli- tai sykloalkenyyli-ryhmää, joissa yksi  $CH_2$ -ryhmä voi mahdollisesti olla korvattu karbonyyliryhmällä, t u n n e t t u siitä, että

A. halogenoitu, yleisen kaavan II mukainen  $\beta$ -karboliini johdannainen

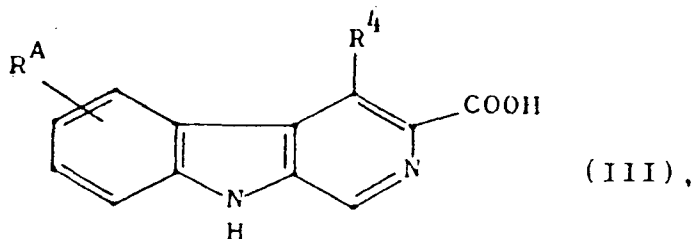


jossa Hal tarkoittaa bromia tai jodia ja  $R^3$  ja  $R^4$  tarkoittavat samaa kuin edellä, alkenyloidaan tyydyttymättömällä hiilivedyllä aproottisessa, polaarissa liuottimessa raskasmetallisuolan ja emäksen läsnäollessa ja paineessa, ja haluttaessa

B. substituentissa  $R^A$  esiintyvät yksittäiset tai konjugoidut kaksoissidokset hydrataan Raney-nikkelin tai kantaja-aineella olevan jalometallikatalysaattorin läsnäollessa proottisessa liuottimessa, ja haluttaessa

C. vapaan hapon muodostamiseksi 3-asemassa oleva esteriryhmä hydrolysoidaan alkalisesti, ja haluttaessa

D. kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa  $R^3$  on oksadiatsolyylitähde, kohdassa C. saatu kaavan III mukainen vapaa happo

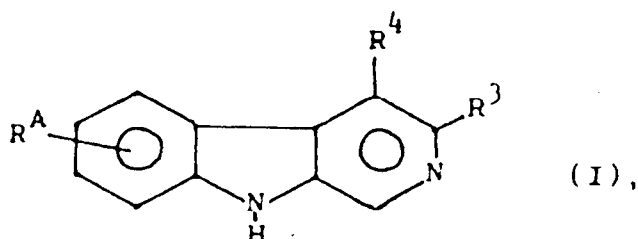


jossa  $R^4$  ja  $R^A$  tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan  $R^5-C(=NOH)NH_2$  mukaisen amidioksiimin kanssa, jossa  $R^5$  tarkoittaa samaa kuin edellä, inertissä liuottimessa lämpötilassa, joka on välillä huoneen lämpötila - reaktioseoksen kiehumispiste, ja haluttaessa

E. kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa  $R^A$ :ssa on karbonyyliryhmä, halogenoitu, kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan aproottisessa, polaarisisä liuottimessa raskasmetallisuolan ja emäksen läsnäollessa ja paineessa sopivan sykloalkenonin kanssa.

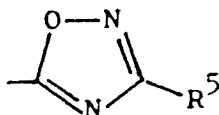
### Patentkrav

Förfarande för framställning av som psykofarmaceutiska medel användbara substituerade  $\beta$ -karbolinderivat med den allmänna formeln I



i vilken formel

$R^3$  betecknar en oxadiazolylrest med formeln



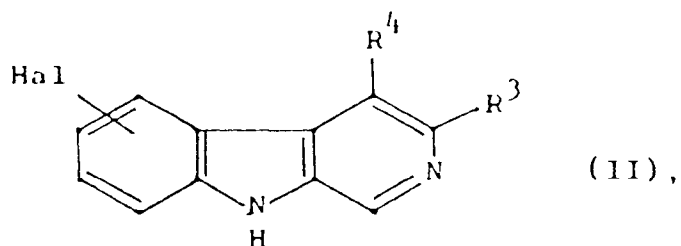
vari

$R^5$  är  $C_{1-3}$ -lågalkyl, eller en ester  $C(=O)-OR^6$ , vari  $R^6$  är väte eller  $C_{1-3}$ -lågalkyl,

$R^4$  betecknar väte,  $C_{1-3}$ -lågalkyl eller gruppen  $CH_2OR^9$ , vari  $R^9$  är  $C_{1-3}$ -lågalkyl och

$R^A$  betecknar alkenyl med 2-10 kolatomer eller en cykloalkyl- eller cykloalkenylgrupp med 3-10 kolatomer, vari en av  $CH_2$ -grupperna kan eventuellt vara ersatt med en karbonylgrupp, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v , a t t

A. ett halogenerat  $\beta$ -karbolinderivat med den allmänna formeln II

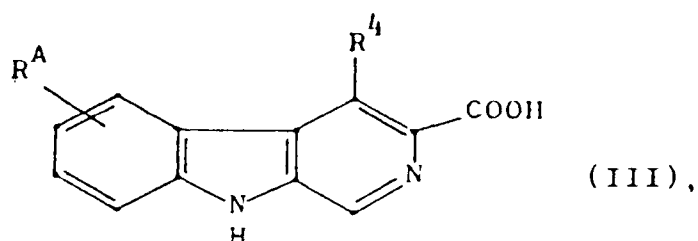


i vilken Hal betecknar brom eller jod och  $R^3$  och  $R^4$  betecknar detsamma som ovan, alkenyleras med en omättad kolväte i ett aprotiskt, polariskt lösningsmedel i närvaro av ett tungmetallsalt och en bas och under tryck, och, om så önskas,

B. de i substituenten  $R^A$  förekommande isolerade eller konjugerade dubbelbindningarna hydreras i närvaro av Raney-nickel eller en ädelmetallkatalysator på ett bärarmaterial i ett protiskt lösningsmedel, och, om så önskas,

C. för bildning av en fri syra, estergruppen i 3-ställningen hydrolyseras alkaliskt, och, om så önskas,

D. för framställning av föreningar med formeln I, vari  $R^3$  är en oxadiazolylrest, den vid punkten C. erhållna fria syran med formeln III



vari  $R^4$  och  $R^A$  betecknar detsamma som ovan, omsätts med en amidoxim med formeln  $R^5-C(=NOH)NH_2$ , vari  $R^5$  betecknar detsamma som ovan, i ett inert lösningsmedel vid en temperatur, som är mellan rumtemperaturen och kokpunkten av reaktionsblandningen, och, om så önskas

E. för framställning av föreningar med formeln I, vari  $R^A$  har en karbonylgrupp, en halogenerad förening med formeln II omsätts i ett aprotiskt, polariskt lösningsmedel i närvaro av ett tungmetallsalt och en bas och under tryck med en lämplig cykloalkenon.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,  
utläggnings- och patentskrifter:

FI 68829, 73424, 74002 ja 74961 lk Cor D 431/04

CH \_\_\_\_\_

DE \_\_\_\_\_

DK \_\_\_\_\_

FR \_\_\_\_\_

GB \_\_\_\_\_

NO \_\_\_\_\_

SE \_\_\_\_\_

US \_\_\_\_\_

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP 30254, 54504 ja 110814 lta (02.10.42/04)

WO

Japani - Kokori 57-4937

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

21. 04. 89

  
Allekirjoitus