



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET  
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 160783

(51) Int. Cl.<sup>4</sup> C 07 D 471/04

(21) Patentsektnad nr. 842482  
(22) Inngivelsesdag 20.06.84  
(24) Lopedag 20.06.84  
(62) Avdeft/utskilt fra sektnad nr.

(86) Internasjonal sektnad nr. -  
(86) Internasjonal inngivelsesdag -  
(85) Videreferingsdag -  
(41) Alment tilgjengelig fra 27.12.84  
(44) Utlegningsdag 20.02.89

(71)(73) Soker/Patenthaver SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT,  
Postfach 65 03 11,  
D-1000 Berlin 65,  
BRD.

(72) Oppfinner ANDREAS HUTH, Berlin,  
RALPH SCHMIECHEN, Berlin,  
DIETER SEIDELMANN, Berlin,  
DIETER RAHTZ, Berlin, BRD,  
MOGENS ENGELSTOFT, Værlose,  
CLAUS THYCO BRÆSTRUP,  
Roskilde, Danmark.

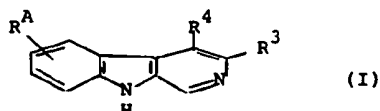
(74) Fullmektig Mag.scient. Knud-Henry Lund,  
Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

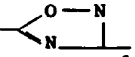
(30) Prioritet begjært 23.06.83, DE, nr. P 33 22 894.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE TIL FREMSTILLING  
AV TERAPEUTISK AKTIVE SUBSTITUETE  
B-KARBOLINDERIVATER.

(57) Sammendrag

B-karbolinderivater med den generelle formel I  
hvor

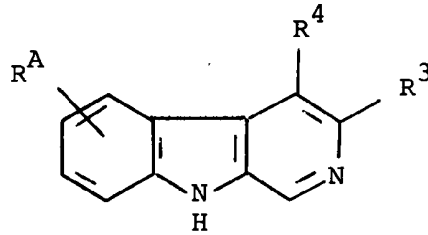


$R^3$  betegner en oksadiazolyrest med formel , hvor  $R^5$  betyr en lavere alkyl-  
gruppe med inntil 5 karbonatomer, eller gruppen  $-COOR^6$ , hvor  $R^6$  betegner en lavere alkyl-  
gruppe, aralkyl eller alkoksyalkyl med inntil 7 karbonatomer, eller amidgruppen  $-CON < \begin{matrix} R^7 \\ R^8 \end{matrix}$ ,  
hvor  $R^7$  og  $R^8$  kan være like eller forskjellige og betyr hydrogen eller en lavere alkylgruppe  
med inntil 5 karbonatomer eller tilsammen danner en piperidinoring,  
 $R^4$  betyr hydrogen, en lavere alkylgruppe med inntil 3 karbonatomer eller  $CH_2OR^9$ , hvor  $R^9$  betyr  
en lavere alkylgruppe med inntil 3 karbonatomer, og  
 $R^A$  betyr gruppen  $-COOR^{10}$ , hvor  $R^{10}$  betyr hydrogen, en lavere alkyl-, alkoksyalkyl- eller alke-  
nylrest med inntil 5 karbonatomer eller en fenylgruppe, eller gruppen:

$\begin{matrix} X \\ | \\ C - N < \begin{matrix} R^{11} \\ R^{12} \end{matrix} \end{matrix}$ , hvor X betyr oksygen eller svovel, og  $R^{11}$  og  $R^{12}$  er like eller forskjellige  
og betyr hydrogen eller en lavere alkyl- eller alkenylgruppe eller som sammen danner en  
nitrogenholdig 5- eller 6-leddet ring, som kan være substituert med ytterligere heteroatomer  
som oksygen, svovel og nitrogen, hvor det ytterligere nitrogenatomet eventuelt kan være substi-  
tuert med metyl eller fenyl. Forbindelser fremstilles ved i og for seg kjente fremgangsmåter.  
De virker spesielt på sentralnervesystemet, i det de på tross av, at deres struktur adskiller  
seg meget fra benzodiazepinens struktur har en stor affinitet for binding til de såkalte  
benzodiazepinreseptorer.

(56) Anførte publikasjoner Europeisk (EP) patentsektnad, publ. nr. 30254, 54507.

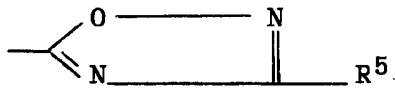
Oppfinnelsen vedrører en analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive substituerte  $\beta$ -karbolinderivater med den generelle formel I



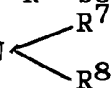
I

hvor

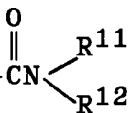
$R^3$  betegner en oksadiazolylrest med formel



hvor  $R^5$  betegner en lavere alkylgruppe med 1 til 5 karbonatomer, eller gruppen  $-COOR^6$ , hvor  $R^6$  betegner en lavere alkylgruppe, eller amidgruppen

$-CON$  , hvor  $R^7$  og  $R^8$  kan være like eller forskjellige og

betegne hydrogen eller en lavere alkylgruppe med inntil 5 karbonatomer eller sammen danner en piperidinoring, idet  $R^A$

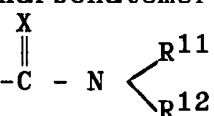
er  $-CN$  

når  $R^3$  er oksadiazol-, eller piperidinkarbonylrest,

$R^4$  betegner hydrogen, en lavere alkylgruppe med inntil 3 karbonatomer eller  $CH_2OR^9$ , hvor  $R^9$  betyr en lavere alkylgruppe med inntil 3 karbonatomer, idet  $R^4$  betyr  $CH_2OR^9$ , hvis

$R^A$  og  $R^3$  betyr COO-lavere alkyl, og

$R^A$  betyr gruppen  $-COOR^{10}$ , hvor  $R^{10}$  betyr hydrogen, en lavere alkyl-, alkoksyalkyl- eller alkenylrest med inntil 5 karbonatomer eller en benzylgruppe, eller gruppen:

$-C$  

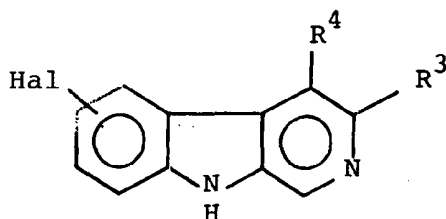
hvor X betegner oksygen eller svovel, og  $R^{11}$  og  $R^{12}$  er like eller forskjellige og betyr hydrogen eller en lavere alkyl- eller alkenylgruppe eller som sammen danner en

160783

2

morfolino-, pyrrolidino-, 4-fenyl-piperazino-, tiomorfolino-  
eller piperidinoring eller 4-metyl-piperazin,  
idet fremgangsmåten er karakteriser ved at

5 a) når  $R^A$  er  $COOR^{10}$  omsettes et substitueret  $\beta$ -karbolinderivat  
med den generelle formel II



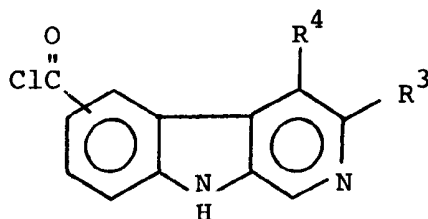
II

15 hvor  $R^3$  og  $R^4$  har ovennevnte betydning og Hal betyr brom  
eller jod, i nærvær av en organisk base med karbonmonoksyd  
og piperidin eller en organiske alkohol med formel  $R^6OH$ , hvor  
 $R^6$  betyr lavere alkyl, benzyl eller lavere alkoksyalkyl, og  
når  $R^{10}$  er hydrogen, hydrogeneres en forbindelse hvor  $R^{10}$  er  
20 benzyl, fortrinnsvis i nærvær av en katalysator, eller

b) for fremstilling av forbindelse hvor  $R^A$  betyr

25  $\begin{matrix} O \\ || \\ -C-N \end{matrix} \begin{matrix} R^{11} \\ R^{12} \end{matrix}$ , omsettes et substitueret  $\beta$ -karbolinderivat med

formel III

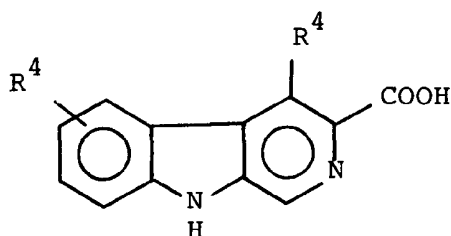


III

35

hvor  $R^3$  og  $R^4$  har den ovenfor angitte betydning med et primært eller sekundært amin med formel  $\text{HNR}^{11}\text{R}^{12}$ , hvor  $R^{11}$  og  $R^{12}$  har den ovenfor angitte betydning, og det ønskes forbindelser hvor X er S, omsettes forbindelser hvor X betyr O med en sulfurerende forbindelse, eller

c) når forbindelser ønskes hvor  $R^3$  er oksadiazol- eller piperidino- eller piperidinokarbonylrest omsettes en substituert  $\beta$ -karbolin-3-karboksylsyre med den generelle formel IV



IV

hvor  $R^A$  og  $R^4$  har den ovenfor angitte betydning med et amidoksim med den generelle formel  $\text{R}^5\text{-C(=NOH)NH}_2$ , hvor  $R^5$  har den ovenfor angitte betydning, for dannelselse av 5-oksadiazolylderivatet, eller med piperidin i nærvær av trietylamin og klormaursyreetyleter for dannelselse av 3-karboksylsyrepiperididet,

eller at en ester av en alifatisk alkohol eventuelt totalhydrolyseres alkalisk, og at den fri syre eventuelt igjen forestres med en alkohol i nærvær av cesiumkarbonat.

Forbindelsene fremstilt ved fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen  
5 har verdifulle farmakologiske egenskaper. De virker spesielt  
på sentralnervesystemet og er derfor egnet som psykofarmaka.

De nye  $\beta$ -karboliner med den generelle formel I er substituert  
i 3-stillingen med en substituert 5-oksydiazolyrest, med en  
10 aminokarbonylrest eller med en alkyloksykarbonylrest.

Med uttrykket "alkyl" skal forstås såvel uforgrenete som for-  
forgrenete grupper. Det kan f.eks. nevnes metyl, etyl, propyl,  
iso-oropyl, n-butyl, iso-butyl og tert-butyl.

15 De nye  $\beta$ -karboliner har i 4-stilling enten hydrogen, en lavere  
alkylgruppe, som metyl eller etyl, eller en lavere alkoksy-  
metylgruppe.

20 Substituenten R<sup>A</sup> kan enten befinne seg i 5- eller 6-stillingen,  
i det imidlertid 6-stillingen foretrekkes.

Det er kjent at bestemt steder i sentralnervesystemet hos  
virveldyr har en stor spesifikk affinitet for binding av 1,4-  
25 og 1,5-benzodiazepiner (Squires, R.F. og Braestrup, C., Nature  
(London) 266 (1977), s. 734). Disse steder kalles benzodiazepin-  
reseptorer.

Det har overraskende vist seg at enskjønt strukturen av de  
30 substituerte  $\beta$ -karboliner fremstilt ved fremgangsmåten ifølge  
oppfinnelsen adskiller seg meget fra benzodiazepinene, har de  
foreliggende  $\beta$ -karboliner en sterk affinitet og spesifitet  
for binding til benzodiazepinreseptorene, i det de fortrenger  
radioaktivt merket flunitrazepam fra disse benzodiazepinresep-  
35 torer.

Fortrenningsaktiviteten av forbindelsene fremstilt ved frem-  
gangsmåten ifølge oppfinnelsen er angitt i den følgende tabell

i form av  $IC_{50}$ - og  $ED_{50}$ -verdier.  $IC_{50}$ -verdien angir den konsentrasjon, hvorved det foregår en fortrengning av 50% av den spesifikke binding av  $^3H$ -flunitrazepam (1,0 nM, 0°C) i prøver omfattende samlet volum på 0,55 ml av en suspensjon av hjernemembran, f.eks. fra rotter.

Fortrengningsaktiviteten bestemmes i en in-vitro prøve på følgende måte: 0,5 ml av en suspensjon av ubehandlet rotteforhjerne i 25 mM  $KH_2PO_4$ , pH = 7,1 (5-10 mg vev/prøve) inkuberes i 40-60 minutter ved 0°C sammen med  $^3H$ -diazepam (spesifik aktivitet 14,4 Ci/mmol, 1,9 nM) eller  $^3H$ -flunitrazepam (spesifik aktivitet 87 Ci/mmol, 1,0 nM). Etter inkubering filtreres suspensjonen gjennom et glassfiberfilter, filterresten vaskes to ganger med kald bufferopløsning og radioaktiviteten måles i en scintillasjonsteller.

Forsøket gjentas, i det det forut for tilsetningen av det radioaktive merket benzodiazepin tilsettes en gitt mengde eller overskudd av den forbindelse, hvis fortrengningsaktivitet ønskes bestemt. På grunnlag av de oppnådde måleresultater kan  $IC_{50}$ -verdien beregnes.


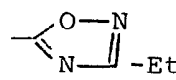

$ED_{50}$ -verdien angir den dose av prøvestoffet, hvorved den spesifikke binding av flunitrazepam til benzodiazepinreseptorer i en levende hjerne reduseres til 50% av kontrollverdien.

In-vivo forsøk utføres på følgende måte:

Grupper av mus injiseres med prøvestoffet i forskjellige doser og vanligvis subkutant. 15 minutter senere får musene ingitt  $^3H$ -flunitrazepam intravenøst. Etter ytterligere 20 minutter drepes musene, deres forhjernemembraner fjernes, og radioaktiviteten i forhjernemembranene måles ved scintillasjonstelling.  $ED_{50}$ -verdien bestemmes ved hjelp av dosis/responskurver.

## TABELL

Fortrengningsaktivitet av substituerte  $\beta$ -karbolinderivater  
med formel I

Substituent			IC <sub>50</sub> ng/ml (in vitro)	ED <sub>50</sub> mg/ml (in vivo)
R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>A</sup>		
CO <sub>2</sub> Me	H	H *)	1,9	22
CO <sub>2</sub> Et	OH <sub>3</sub>	CON(allyl) <sub>2</sub>	0,4	9,5
CO <sub>2</sub> Et	H	CO-N 	0,6	8,1
CO <sub>2</sub> Et	Me	COOC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0,5	4,9
CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1,3	12
	H	CON 	0,6	6,7
EP-A-30254				
CO <sub>2</sub> Et	H	COOEt	1,3	230

\*) Nature 294 (1981) 472.

25

Forbindelsene fremstilt ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er på grunn av deres biologiske aktivitet egnet som psyko-farmaka innenfor humanmedisinen.

30 Til fremstilling av forbindelser med formel I, hvor R<sup>A</sup> betegner en R<sup>6</sup>-oksykarbonylgruppe, karboksyleres den tilsvarende 6-halogen- $\beta$ -karbolinderivat sammen med den tilsvarende alkohol med formel R<sup>6</sup>OH i nærvær av en basisk katalysator, som tributylamin, og et palladium(II)salt, som palladium(II)acetat,  
35 under en karbonmonoksydatmosfære ved en temperatur over værelsestemperatur i nærheten av 100°C.

Til fremstilling av forbindelser med formel I, hvor R<sup>A</sup> eller R<sup>3</sup>

betegner gruppen  $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$  hhv.  $\text{CONR}^7\text{R}^8$ , omsettes det tilsvarende  $\beta$ -karbolin-3-karboksylysyreklorid eller  $\beta$ -karbolin-6-karboksylysyreklorid i et egnet, inert oppløsningsmiddel, som tetrahydrofuran, asetonitril, metylenklorid, kloroform  
5 eller dioksan, hensiktsmessig under avkjøling med et primært eller sekundært amin med formelen  $\text{NHR}^{11}\text{R}^{12}$  hhv.  $\text{NHR}^7\text{R}^8$ .

Til fremstilling av forbindelser med formel I, hvori  $\text{R}^3$  betyr 5-oksadiazolyresten, bringes den tilsvarende frie  $\beta$ -karbolin-10 3-karboksylysyre til kondensasjon med et amidoksim med formelen  $\text{R}^5\text{-C(=NOH)NH}_2$ , hvor  $\text{R}^5$  betegner en lavere alkylrest, i et oppløsningsmiddel som koker over  $100^\circ\text{C}$  og som er inert overfor reaksjonsdeltakerne, ved tilbakeløpstemperatur for reaksjonsblandingen. Egnete oppløsningsmidler til kondensasjons-15 reaksjonen er f.eks. toluen og dimetylformamid. Den frie  $\beta$ -karbolin-3-karboksylysyre aktiveres hensiktsmessig før kondensasjonsreaksjonen på en egnet måte. Hertil kan den frie syre overføres til det blandete anhydrid, den aktiverte ester eller til kloridet. En aktivering med imidazol/tionylklorid  
20 i et aprotisk oppløsningsmiddel, som dioksan, tetrahydrofuran, dimetylformamid eller N-metylpyrrolidon, ved en temperatur mellom  $0$  og  $50^\circ\text{C}$ , fortrinnsvis værelsestemperatur, har vist seg å være velegnet.

25 Til fremstilling av forbindelser med formel I, hvor  $\text{R}^3$  betegner en piperidino-oksykarbonylrest, omsettes den frie  $\beta$ -karbolin-3-karboksylysyre i et inert oppløsningsmiddel først med klormaursyreetyler i nærvær av en basisk katalysator, som f.eks. trietylamin ved temperaturer under værelsestemperatur, for-30 trinnsvis under  $0^\circ\text{C}$ , og deretter med piperidin.

Til fremstilling av en fri  $\beta$ -karbolin-6-karboksylysyre kan en aralkylgruppe, som benzylgruppen, som i  $\beta$ -karbolin-6-karboksylysyrebenzylester, fjernes ved hydrogenering. Hertil hydrogeneres  
35 6-benzylesteren på palladium i metanolisk saltsyre. Ved denne metode blir en eventuelt nærværende 3-alkoksykarbonylgruppe i  $\beta$ -karbolinmolekylet ikke angrepet.

160783

8

Til fremstilling av en fri  $\beta$ -karbolin-3-karboksytsyre hydrolyseres den tilsvarende esteren i en alifatisk alkohol, som metanol eller etanol, med fortynnet, vanddig alkali, som natrium- eller kaliumhydroksyd, ved reaksjonsblandingens koke-  
5 punkt.

Til forestring overføres en fri  $\beta$ -karbolin-3-karboksytsyre med sesiumkarbonat til sesiumsaltet og bringes deretter til reaksjon med et hensiktsmessig alkylhalogenid.

10

Til omforestring oppvarmes den tilsvarende ester med formel I med den ønskete alkohol i nærvær av katalytiske mengder av det tilsvarende natriumalkoholat eller natriumhydrid i 3-6 timer ved en temperatur mellom 60 og 120°C. Omforestringen  
15 kan eventuelt også foretas med denne alkohol i nærvær av en sur katalysator, som p-toluensulfonsyre, saltsyre eller kobber(II)klorid.

Til fremstilling forbindelser med formel I, hvor  $R^A$ -substituenten betegner  $CSNR^{11}R^{12}$ , behandles den tilsvarende karbonylforbindelse i et egnet oppløsningsmiddel med et polysulfid, som fosforpentasulfid eller Lawessons reagens, i nærvær av en base. Egnete oppløsningsmidler er f.eks. tetrahydrofuran, toluen, asetonitril og glykoldimetyleter. Egnete baser er  
25 f.eks. natriumhydrogenkarbonat og kaliumkarbonat.

#### Fremstilling av utgangsmaterialer

30 A) 6-jod-4-metyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksytsyreetylester  
5,08 g 4-metyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksytsyreetylester ble oppløst i 40 ml iseddik og omsatt med 0,96 ml vann, 0,24 ml konsentrert svovelsyre, 688 mg jodsyre og 1,768 mg jod. Blandingen ble oppvarmet 3 timer ved 80°C. Etter avkjøling  
35 ble uoppløst material frafiltrert og filtratet inndampet. Inndampningsresten ble overført til etanol/vann. De dannede krystaller ble tørket, overført i 500 ml eddiksyreester og omrørt med 200 ml 1N natriumhydroksyd i 15 minutter.

Den organiske fase ble fraskilt, inndampet og resten utrørt i eddiksyreester og tørket. Det fremkom 4,3 g 6-jod-4-metyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysyreetyler med et smeltepunkt på 250-255°C.

5 På analog måte ble det fremstilt 4-etyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysyreetyler.

B) 3-etoksykarbonyl-4-etyl- $\beta$ -karbolin-6-karboksylysyreklorid og homologe

10 590 mg 3-etoksykarbonyl-4-etyl- $\beta$ -karbolin-6-karboksylysyre ble i 6 ml tionylklorid kokt med en dråpe dimetylformamid i 2,5 time under tilbakeløp. Etter inndamping og tørking fremkom 664 mg 3-etoksykarbonyl-4-etyl- $\beta$ -karbolin-6-karboksylysyreklorid i form av hydrokloridet.

15

Dessuten ble det fremstilt:

3-etoksykarbonyl-4-metyl- $\beta$ -karbolin-6-karboksylysyreklorid,  
3-etoksykarbonyl-4-metoksymetyl- $\beta$ -karbolin-6-karboksylysyre-  
klorid og

20

3-etoksykarbonyl- $\beta$ -karbolin-6-karboksylysyreklorid.

EKSEMPEL 1

25 1,97 g 6-jod-4-etyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysyreetyler ble oppvarmet ved 100°C under karbonmonoksydatmosfære i 30 ml benzylalkohol og 1,34 ml tributylamin. Deretter ble det til-  
satt 55 mg palladium(II)acetat, som ble skylt godt med karbon-  
monoksyd, og omrørt i 2 timer ved 100°C. Etter avdestillering  
30 av benzylalkohol ble resten overført i 300 ml metylenklorid,  
og det ble først vasket med 80 ml 1N saltsyre, deretter med  
100 ml halvmettet natriumbikarbonatoppløsning og til slutt  
med 100 ml mettet koksaltoppløsning, hvoretter blandingen ble  
35 tørket, filtrert og inndampet. Etter omkrystallisering fra  
etanol/petroleumseter fremkom 980 mg 6-benzyloksykarbonyl-4-  
etyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysyreester med et smeltepunkt på  
212-215°C.

160783

10

På analog måte ble det fremstilt:

- 5 6-benzyloksykarbonyl-4-metyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysyreetyl-  
ester:
- 6-benzyloksykarbonyl-4-metoksymetyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksyly-  
syreetyler med smeltepunkt 183-185°C (eddiksyreester/heksan);  
6-benzyloksykarbonyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysyreetyler med  
smeltepunkt 265-272°C (dimetylformamid);
- 10 6-(2-metoksyetyl)-oksykaryl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysyre-  
etyler med smeltepunkt 169-174°C (etanol/heksan);  
3-(5'-[3'-etyl-1', 2', 4'-oksadiazol]-yl)- $\beta$ -karbolin-6-  
karboksylysyreetyler med smeltepunkt >330°C (smeltepunktet  
under spaltning).

15

#### EKSEMPEL 2

- 970 mg 6 benzyloksykarbonyl-4-etyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysyre-  
20 etyler ble hydrogenert i 50 ml metanol med 3 ml 1N salt-  
syre og 1,50 g 10% palladium/kull ved værelsestemperatur og  
normalt trykk i 1 time. Etter frafiltrering av katalysatoren  
ble det inndampet og det fremkom 593 mg 3-etoksykaryl-4-  
etyl- $\beta$ -karbolin-6-karboksylysyre som hydroklorid.

25

På analog måte ble det fremstilt følgende forbindelser som  
hydroklorid:

- 3-etoksykaryl-4-metyl- $\beta$ -karbolin-6-karboksylysyre med smelte-  
punkt 328-330°C (etanol);
- 30 3-etoksykaryl-4-metoksymetyl- $\beta$ -karbolin-6-karboksylysyre;  
3-etoksykaryl- $\beta$ -karbolin-6-karboksylysyre med smeltepunkt  
313-314°C (spaltning; etanol/eddiksyre)

35

og

3-etoksykarbonyl- $\beta$ -karbolin-5-karboksylsyre.

5 EKSEMPEL 3

Til en suspensjon av 322 mg 3-etoksykarbonyl-4-etyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylsyreklorid (som hydroklorid) i 10 ml tetrahydrofuran ble under isavkjøling tilført i 10 minutter dimetylamin. Deretter lot man blandingen oppvarme seg til værelses-  
10 temperatur og det ble omrørt ennå en time ved værelsestemperatur. Etter inndampning ble det fordelt i eddiksyreester/mettet natriumhydrogenkarbonatoppløsning, og den organiske fase ble vasket med 25 ml mettete koksaltoppløsning, tørket,  
15 filtrert og inndampet. Etter omkrystallisering fra etanol/heksan fremkom 175 mg 6-N,N-dimetylkarbamoyl-4-etyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylsyreetyler med et smeltepunkt på 169-170°C.

På analog måte ble det fremstilt:

20 6-N,N-dimetylkarbamoyl-4-metyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylsyreetyler med smeltepunkt 244-225°C (etanol/heksan);  
6-N,N-dimetylkarbamoyl-4-metoksymetyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylsyreetyler med smeltepunkt 131-133°C (eddiksyre/diisopropyleter)

25 og

6-N,N-dimetylkarbamoyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylsyreetyler med smeltepunkt 185-196°C.

30 EKSEMPEL 4

Til en suspensjon av 372 mg 3-etoksykarbonyl-4-etyl- $\beta$ -karbolin-6-karboksylsyreklorid (hydroklorid) i 10 ml tetrahydrofuran ble under isavkjøling tilsatt 0,21 ml diallylamin. Etter 2  
35 timers omrøring ble det inndampet, fordelt i eddiksyreester/mettet natriumbikarbonatoppløsning, hvoretter den organiske fase ble tørket, filtrert og konsentrert. Etter kromatografi over kiselgel med metylenklorid/etanol = 10:1 som eluerings-

160783

12

middel fremkom 266 mg 6-N,N-diallylkarbamoyl-4-etyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysireetylester som en olje.

På analog måte ble det fremstilt:

5 6-N,N-dietylkarbamoyl-4-metyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysireetylester med smeltepunkt 218-220°C (etanol/heksan);

6-morfolinokarbonyl-4-metyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysireetylester med smeltepunkt 199-201°C (etanol, dietyleter/heksan);

10 6-N,N-diallylkarbamoyl-4-metyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysireetylester (olje);

6-pyrrolidinokarbonyl-4-metyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysireetylester med smeltepunkt 272-274°C (etanol/heksan);

6-(4-fenylpiperazino)karbonyl-4-metyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysireetylester med smeltepunkt 226-228°C (etanol/heksan);

15 6-(4-metylpiperazino)karbonyl-4-metyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysireetylester med smeltepunkt 228-229°C (etanol/heksan);

6-(tiomorfolino)karbonyl-4-metyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysireetylester med smeltepunkt 180-182°C (etanol/heksan);

20 6-diallylkarbamoyl-4-metoksymetyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysireetylester;

6-diallylkarbamoyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysireetylester med smeltepunkt 189-191°C (cykloheksan/eddiksyre);

25 6-piperinokarbonyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysireetylester med smeltepunkt 237-240°C

og

6-piperidonokarbonyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysirepiperidid med smeltepunkt 267-269°C

30

EKSEMPEL 5

Til en suspensjon av 320 mg 3-etoksykarbonyl- $\beta$ -karbolin-6-karboksylysireklorid (hydroklorid) i 10 ml tetrahydrofuran og 8 ml metylenklorid ble det tilsatt 83,5 mg metylammonium-35 hydroklorid og 0,6 ml trietylamin. Etter henstand ved værelsestemperatur natten over, ble det tilsatt vann og iseddik, hvoretter det ble inndampet og fordelt i eddiksyre-

ester/mettet natriumbikarbonatoppløsning. Den organiske fase ble tørket, konsentrert og resten ble kromatografert på kiselgel med metylenklorid/etanol = 10:1. Etter omkrystallisering av de hensiktsmessige fraksjoner fra etanol/  
5 heksan fremkom 25 mg 6-N-metylkarbamoyl-4-metyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksytsyreetyler med et smeltepunkt på 224-225°C.

## EKSEMPEL 6

10 700 mg 6-jod-4-metyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksytsyreetyler ble omsatt i 18 ml piperidin og 0,6 ml tributylamin og oppvarmet under en karbonmonooksydatmosfære ved 60°C. Ved denne temperatur ble det tilsatt 18 mg bis[tri-(o-tolyl)-  
15 fosfin]palladium(II)-diklorid, hvorefter det ble skylt godt med karbonmonoksyd og bunnlaget oppvarmet i 2½ time ved 80°C. Etter fortynning med metylenklorid ble det filtrert og inndampet. Inndampningsresten ble fordelt i metylenklorid og 1N saltsyre, hvorefter den organiske fase ble vasket to  
20 ganger med 1N saltsyre med fortynnet ammoniakk, med vann og ble tørket, filtrert og konsentrert. Etter omkrystallisering fra eddiksyreester fremkom 400 mg 6-piperidinokarbonyl-4-metyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksytsyreetyler med et smeltepunkt på 212-218°C.

25

## EKSEMPEL 7

30 400 mg 6-piperidinokarbonyl-4-metyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksytsyreetyler ble oppvarmet i 16 ml toluen med 200 mg Lawessons reagens (2,4-bis-(4-metoksyfenyl)-1,3-ditiafosfetan-2,4-disulfid) i 1 time ved 100°C. Deretter ble blandingen omsatt med vann og utrustet to ganger med eddiksyreester. Eddiksyreesterfasen ble tørket, filtrert, konsentrert og kromatografert på kiselgel med metylenklorid/etanol = 10:1.  
35 Etter omkrystallisering av de hensiktsmessige fraksjoner fra etanol/vann fremkom 240 mg 6-piperidinotiokarbonyl-4-metyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksytsyreetyler med et smeltepunkt på

160783

14

225-230°C.

EKSEMPEL 8

5 202 mg 3-etoksykarbonyl-4-metoksymetyl- $\beta$ -karbolin-6-karboksyly-  
syre ble omsatt i 15 ml etanol og 5 ml vann med 206 mg  
cesiumkarbonat i 1,5 ml vann, og blandingen ble omrørt, inntil  
det ble oppnådd en klar oppløsning. Det ble inndampet til  
10 tørrhet, tilsatt 10 ml dimetylformamid og deretter 0,14 ml  
metyljodid, og blandingen ble omrørt i 3 timer ved værelses-  
temperatur. Etter inndampning ble det fordelt i metylen-  
klorid/mettet koksaltoppløsning. Den organiske fase ble tørket,  
filtrert, konsentrert og kromatografert over kiselgel med  
15 metylenklorid/etanol = 6:1 som elueringsmiddel. Etter om-  
krystallisering av de hensiktsmessige fraksjoner fra etanol/  
heksan fremkom 92 mg 6-metoksykarbonyl-4-metoksymetyl- $\beta$ -karb-  
lin-3-karboksylysyreetyler.

20 På analog måte ble det fremstilt:  
6-isopropoksykarbonyl-4-metyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysyre-  
etyler med et smeltepunkt på 190-191°C (etanol/heksan)  
og  
6-etoksykarbonyl-4-metoksymetyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysyre-  
25 etylester med et smeltepunkt på 193°C.

EKSEMPEL 9

30 I en suspensjon av 300 mg 3-etoksykarbonyl- $\beta$ -karbolin-6-  
karboksylysyreklorid (hydroklorid) i 10 ml tetrahydrofuran ble  
det innført dimetylamin under omrøring og avkjøling i 10  
minutter. Deretter ble det omrørt i 17 timer ved værelses-  
temperatur. Etter konsentrering ble resten fordelt i eddiksyre-  
35 ester/mettet natriumbikarbonatoppløsning. Den organiske fase  
ble tørket, filtrert, konsentrert og kromatografert over kisel-  
gel med metylenklorid/metanol =10:1 som elueringsmiddel. Det  
fremkom 43 mg 3,6-bis(N,N-dimetylkarbamoyl)- $\beta$ -karbolin.

## EKSEMPEL 10

345 mg 6-N,N-dimetylkarbamoyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysire-  
etylester ble kokt under tilbakeløp i 10 ml etanol med 2 ml  
5 1N vanddig kaliumhydroksyd i  $\frac{1}{2}$  time. Etter avkjøling ble  
det tildryppet 0,45 ml iseddik, og bunnlaget fortynnet med  
vann. Etter frasugning og vask med etanol og vann fremkom  
283 mg 6-N,N-dimetylkarbamoyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysire  
med et smeltepunkt på 295-297°C (under spaltning).

10

På analog måte ble det fremstilt:

6-N,N-dimetylkarbamoyl-4-metyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysire  
med et smeltepunkt på 272°C;

6-piperidinokarbonyl-4-metyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysire med  
15 et smeltepunkt på 291°C (under spaltning);

6-piperidinokarbonyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysire med et smelte-  
punkt på 271-275°C (under spaltning).

## 20 EKSEMPEL 11

En blanding av 0,5 g tionylklorid i 10 ml absolutt tetrahydro-  
furan ble tilsatt dråpevis under omrøring til en oppløsning av  
1,35 g imidazol i 25 ml tetrahydrofuran. Etter 15 minutters  
25 omrøring ble det filtrert og til filtratet satt 0,8 g 4-metyl-  
6-N,N-dimetylkarbamoyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylysire. Etter  
18 timers omrøring ble den oppnådde suspensjon omsatt med 1,25 g  
propionamidoksim, og blandingen ble omrørt i 1 time ved værelses-  
temperatur. Etter henstand natten over, ble det inndampet og  
30 resten opptatt i 30 ml toluen og kokt under tilbakeløp i 3  
timer. Etter inndampning, fordeling i metylenklorid/vann,  
tørking, filtrering av den organiske fase og inndampning av  
den organiske fase, såvel som omkrystallisering fremkom 300 mg  
4-metyl-3-(5'-[3'-etyl-1', 2', 4'-oksadiazol]-yl)- $\beta$ -karbolin-  
35 6-karboksylysiredimetylamid med et smeltepunkt på 268-272°C.

På analog måte fremkom fra  $\beta$ -karbolin-3-karboksylysire-6-karbok-  
sylysireetylester 3-(5'-[3'-etyl-1', 2', 4'-oksadiazol]-yl)- $\beta$ -

160783

16

karbolin-6-karboksytsyreetyler med et smeltepunkt på >330°C (under spaltning).

På analog måte ble det videre fremstilt:

- 5 3-(5'-[3'-etyl-1', 2', 4'-oksadiazol]-yl)- $\beta$ -karbolin-6-karboksytsyre-N,N-dimetylamid;  
3-(5'-[3'-etyl-1', 2', 4'-oksadiazol]-yl)- $\beta$ -karbolin-6-karboksytsyrepiperidid med et smeltepunkt på 291-295°C;  
og  
10 3-(5'-[3'-etyl-1', 2', 4'-oksadiazol]-yl)-4-metyl- $\beta$ -karbolin-6-karboksytsyrepiperidid med et smeltepunkt på 243-245°C.

#### EKSEMPEL 12

15

280 mg 6-N,N-dimetylkarbamoyl-4-metyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksytsyre ble oppløst i 15 ml dimetylformamid. Etter oppløsningens avkjøling til -5°C ble det tildryppet først 0,14 ml trietylamin og deretter 0,096 ml klormausyreetyler. Det ble omrørt i 5 minutter ved denne temperatur, og deretter ble det tilsatt 0,1 ml piperidin i 1 ml dimetylformamid. Etter omrøring natten over ved værelsestemperatur, ble det inndampet, inndampningsresten fordelt i metylenklorid/fortynnet ammoniakkoppløsning, den organiske fase tørket, filtrert og konsentrert.  
25 Etter kromatografi på kiselgel med metylenklorid/etanol = 10:1 fremkom 50 mg 6-N,N-dimetylkarbamoyl-4-metyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksytsyrepiperidid.

På analog måte ble det fremstilt:

- 30 6-piperidinokarbonyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksytsyrepiperidid med et smeltepunkt på 267-269°C.

#### EKSEMPEL 13

35

320 mg 5-brom- $\beta$ -karbolin-3-karboksytsyreetyler ble oppvarmet ved 110°C i 6 ml benzylalkohol med 0,27 ml tributylamin under en karbonmonooksydatmosfære. Deretter ble det tilsatt 76 mg

palladium-bis(tri-*o*-tolylfosfin)-diklorid, og oppvarmet under karbonmonoksyd i 4 timer. Deretter ble det tilsatt ytterligere 38 mg katalysator, og blandingen oppvarmet 1 time ved 110°C under karbonmonoksyd. Etter inndampning til tørrhet ble  
5 det tilsatt dimetylformamid, og katalysatoren frafiltrert. Etter inndampning ble inndampningsresten kromatografert på kiselgel med kloroform/metanol = 10:1,5 som elueringsmiddel. Etter krystallisering fra eddiksyreester/diisopropyleter fremkom 94 mg 5-benzylloksykarbonyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylsyre-  
10 etylester med et smeltepunkt på 150-155°C.

## EKSEMPEL 14

15 På analog måte som i eksempel 4 vil man hvor det går ut fra 3-etoksykarbonyl- $\beta$ -karbolin-5-karboksylsyre over syreklorid-mellomtrinnet (se fremstilling av utgangsmaterialet under eksempel B) få 5-piperidinokarbonyl- $\beta$ -karbolin-3-karboksylsyre-  
etylester som et oljeaktig stoff.

20

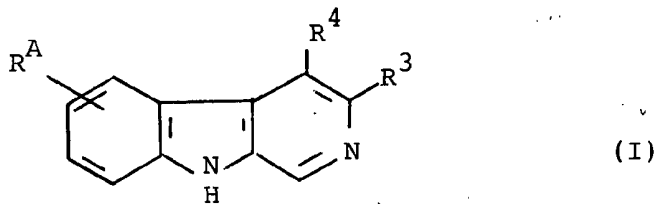
25

30

35

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive  
 5 substituerte  $\beta$ -karbolinderivater med den generelle formel I



hvor

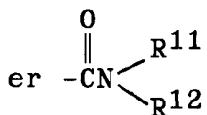
$R^3$  betegner en oksadiazolylrest med formel



alkylgruppe med 1 til 5 karbonatomer, eller gruppen  $-\text{COOR}^6$ ,  
 hvor  $R^6$  betegner en lavere alkylgruppe, eller amidgruppen

20  $-\text{CON} \begin{cases} \text{R}^7 \\ \text{R}^8 \end{cases}$ , hvor  $R^7$  og  $R^8$  kan være like eller forskjellige og

betegne hydrogen eller en lavere alkylgruppe med inntil 5  
 karbonatomer eller sammen danner en piperidinoring, idet  $R^A$

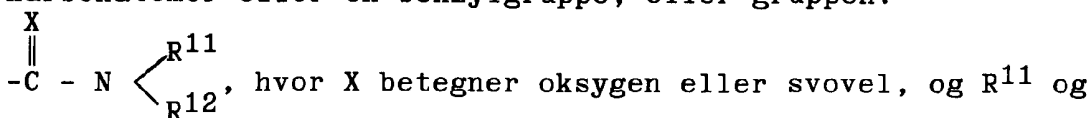


når  $R^3$  er oksadiazol-, eller piperidinkarbonylrest,

$R^4$  betegner hydrogen, en lavere alkylgruppe med inntil 3  
 karbonatomer eller  $\text{CH}_2\text{OR}^9$ , hvor  $R^9$  betyr en lavere alkyl-

30 gruppe med inntil 3 karbonatomer, idet  $R^4$  betyr  $\text{CH}_2\text{OR}^9$ , hvis  
 $R^A$  og  $R^3$  betyr COO-lavere alkyl, og

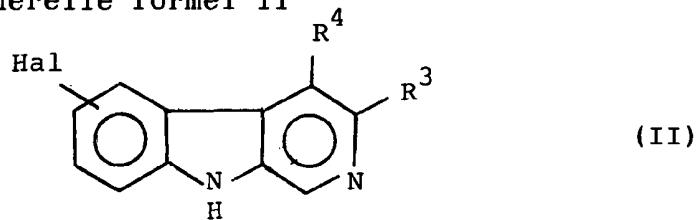
$R^A$  betyr gruppen  $-\text{COOR}^{10}$ , hvor  $R^{10}$  betyr hydrogen, en lavere  
 alkyl-, alkoksyalkyl- eller alkenylrest med inntil 5  
 karbonatomer eller en benzylgruppe, eller gruppen:



$R^{12}$  er like eller forskjellige og betyr hydrogen eller en  
 lavere alkyl- eller alkenylgruppe eller som sammen danner en

morfolino-, pyrrolidino-, 4-fenyl-piperazino-, tiomorfolino- eller piperidinoring eller 4-metyl-piperazin, idet fremgangsmåten er karakteriserer ved at

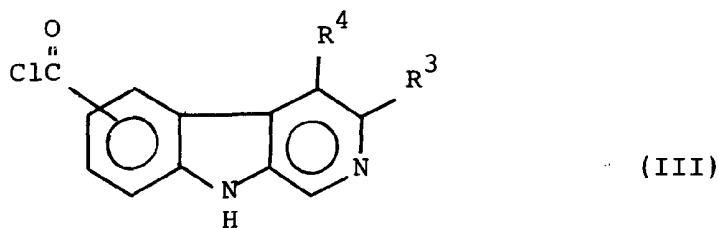
a) når  $R^A$  er  $COOR^{10}$  omsettes et substitueret  $\beta$ -karbolinderivat med den generelle formel II



hvor  $R^3$  og  $R^4$  har ovennevnte betydning og Hal betyr brom eller jod, i nærvær av en organisk base med karbonmonoksyd og piperidin eller en organiske alkohol med formel  $R^6OH$ , hvor  $R^6$  betyr lavere alkyl, benzyl eller lavere alkoksyalkyl, og når  $R^{10}$  er hydrogen, hydrogeneres en forbindelse hvor  $R^{10}$  er benzyl, fortrinnsvis i nærvær av en katalysator, eller

b) for fremstilling av forbindelse hvor  $R^A$  betyr

$\begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N} \begin{cases} \text{R}^{11} \\ \text{R}^{12} \end{cases} \end{array}$ , omsettes et substitueret  $\beta$ -karbolinderivat med formel III

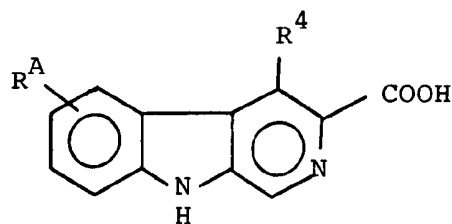


hvor  $R^3$  og  $R^4$  har den ovenfor angitte betydning med et primært eller sekundært amin med formel  $HNR^{11}R^{12}$ , hvor  $R^{11}$  og  $R^{12}$  har den ovenfor angitte betydning, og det ønskes forbindelser hvor X er S, omsettes forbindelser hvor X betyr O med en sulfurerende forbindelse, eller

160783

20

c) når forbindelser ønskes hvor  $R^3$  er oksadiazol- eller piperidino- eller piperidinokarbonylrest omsettes en substitueret  $\beta$ -karbolin-3-karboksylsyre med den generelle formel IV



10

hvor  $R^A$  og  $R^4$  har den ovenfor angitte betydning med et amidoksim med den generelle formel  $R^5-C(=NOH)NH_2$ , hvor  $R^5$  har den ovenfor angitte betydning, for dannelse av 5-oksadiazolylderivatet, eller med piperidin i nærvær av trietylamin og klormaursyreetyler for dannelse av 3-karboksylsyrepiperidid,

15

eller at en ester av en alifatisk alkohol eventuelt totalhydrolyseres alkalisk, og at den fri syre eventuelt igjen

20

forestres med en alkohol i nærvær av cesiumkarbonat.

25

30

35