



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) Nr. 164978

(51) Int. Cl.⁵ C 07 D 471/04

(83)

(21) Patentsøknad nr. **870944**
(22) Inngivelsesdag 06.03.87
(24) Løpedag 06.03.87
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
BERLIN UND BERGKAMEN,
Müllerstrasse 170-178, D-1000 Berlin 65,
Waldstrasse 14,
D-4709 Bergkamen, DE.**

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreforingsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 09.09.87
(44) Utlegningsdag 27.08.90
(72) Oppfinner **HELMUT BIERE, Berlin,
ANDREAS HUTH, Berlin, DIETER RAHTZ,
Berlin, RALPH SCHMIECHEN, Berlin,
DIETER SEIDELMANN, Berlin,
DAVID NORMAN STEPHENS, Berlin, DE.
MOGENS ENGELSTOFT, Værløse,
JOHN BONDØ HANSEN, Lyngby, DK.**

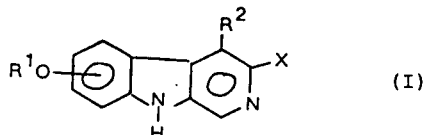
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 02.03.86, DE, nr. 3608089.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV TERAPEUTISK
AKTIVE HETEROARYLOXY- β -CARBOLINDERIVATER.**

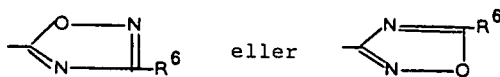
(57) Sammendrag

Heteroaryloxy- β -carbolinderivater
generell formel I



hvor

R^1 betegner en eventuelt substituert heteroarylrest,
 R^2 betegner hydrogen, lavere alkyl eller lavere alkoxyalkyl,
X betegner en COOR^3 -gruppe hvor R^3 betegner H eller lavere alkyl, eller en CONR^4R^5 -gruppe hvor R^4 og R^5 betegner hydrogen eller lavere alkyl, hvorved R^4 og R^5 sammen med nitrogenatomet kan danne en 5-6-leddet heterocyklisk ring, eller en oxadiazolylrest av formel



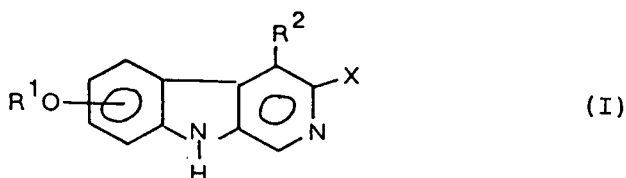
hvor R^6 betegner hydrogen, lavere alkyl eller cycloalkyl, utviser terapeutisk aktivitet. Fremstilling av forbindelsene er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

- Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av nye 2-heteroaryloxy- β -carbolinderivater.

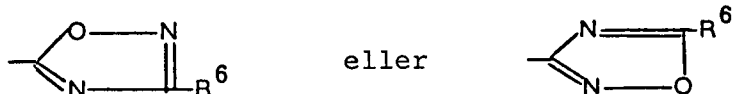
De nye forbindelser utviser verdifulle farmakologiske egenskaper. De påvirker i særdeleshet sentralnervesystemet og egner seg derved som psykofarmaka.

Oppfinnelsen angår således en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive heteroaryloxy- β -carbolinderivater av generell formel I



hvor

R^1 betegner en 2-pyridylrest eventuelt substituert i 5-stilling med halogen, nitro, amino eller cyano, en 2-pyrazinylrest, 2-pyrimidinylrest, en 2-thiazolylrest som eventuelt er substituert i 5-stilling med nitro, eller en 2-furylrest substituert i 5-stilling med ethoxycarbonyl, R^2 betegner hydrogen, lavere alkyl eller lavere alkoxyalkyl, X betegner en COOR^3 -gruppe hvori R^3 betegner H eller C_1 - C_4 -alkyl, eller en oxadiazolylrest av formel



hvor R^6 betegner C_1 - C_4 -alkyl.

Substituenten OR^1 kan stå i 5-, 6-, 7- eller 8-stilling, fortrinnsvis i 5- eller 6-stilling av β -carbolinet.

Det er kjent at bestemte steder i sentralnervesystemet hos hvirveldyr utviser en høy spesifikk affinitet for binding av 1,4- og 1,5-benzodiazepiner (Squires, R.F. og Braestrup, C., Nature (London) 266 (1977), 734). Disse steder benevnes som benzodiazepin-reseptorer.

Reseptoraffiniteten som er viktig for de farmakologiske egenskaper hos de nye forbindelser, ble bestemt ved undersøkelse av fortrenkningsevnen av radioaktivt merket flunitrazepam fra benzodiazepin-reseptorer.

Fortrenkningsaktiviteten av de nye forbindelser angis som IC_{50} - og ED_{50} -verdier. IC_{50} -verdien angir den konsentrasjon som bevirker en 50% fortrenkning av den spesifikke binding av H^3 -flunitrazepam (1,0 nM, $0^{\circ}C$) i prøver med et totalvolum på 0,55 ml av en suspensjon av hjernemembran, eksempelvis fra rotter.

Fortrenkningstesten ble utført som følger:

0,5 ml av en suspensjon av ubehandlet rotteforhjerne i 25 mM KH_2PO_4 , pH = 7,1 (5-10 mg vev/prøve) ble inkubert i 40 til 60 minutter ved $0^{\circ}C$ sammen med H^3 -diazepam (spesifikk aktivitet 14,4 Ci/mmol, 1,9 nM) eller H^3 -flunitrazepam (spesifikk aktivitet 87 Ci/mmol, 1 nM). Etter inkubering ble suspensjonen filtrert gjennom en glassfritte, residuet ble vasket to ganger med kald bufferløsning, og radioaktiviteten ble målt i en scintillasjonsteller.

Forsøket ble deretter gjentatt, imidlertid slik at det før tilsetning av radioaktivt merket benzodiazepin ble tilsatt en mengde eller en overskytende mengde av den forbindelse hvor fortrenkningsaktivitet skulle bestemmes. På grunnlag av de erholdte verdier kan deretter IC_{50} -verdien beregnes.

ED_{50} -verdien angir den dose av en forsøkssubstans som bevirker en reduksjon av den spesifikke binding av flunitrazepam til benzodiazepinreseptoren i en levende hjerne til 50% av kontrollverdien.

In vivo-testen ble utført som følger:

Grupper av mus ble normalt intraperitonealt injisert forsøkssubstansen ved forskjellige doser. Etter 15 minutter

ble musene intravenøst administrert ^3H -flunitrazepam. Etter ytterligere 20 minutter ble musene avlivet, forhjernen ble fjernet, og radioaktiviteten av forhjernen ble målt ved hjelp av scintillasjonstelling. ED_{50} -verdien ble bestemt ut fra dose/virkningskurvene.

De nye forbindelser av generell formel I utviser verdifulle farmakologiske egenskaper. I særdeleshet virker de på sentralnervesystemet og kan derved anvendes som psyko-farmaka innen humanmedisinen. De nye forbindelser utviser i særdeleshet anxiolyttisk og antikonvulsiv aktivitet. For undersøkelse av den anxiolyttiske virkning ble forbindelsene testet ved 4-platetesten ifølge metoden beskrevet av Boissier et al., Eur. J. Pharmacol. 4, 145-150 (1968). I tabellen er angitt den minimale, minste dose (MED) som øker den lokomotoriske aktivitet av de testede dyr etter i.p. behandling.

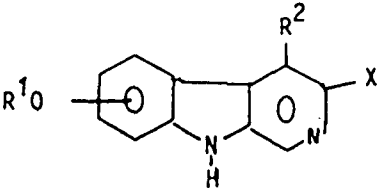
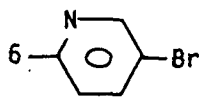
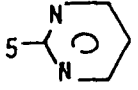
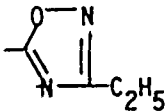
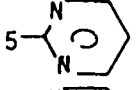
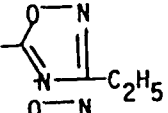
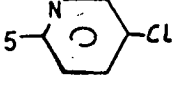
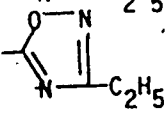
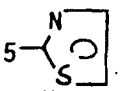
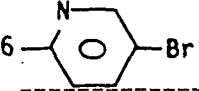
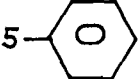
20

25

30

35

TABELL

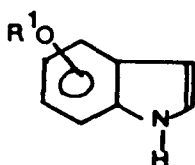
			Inhibering av H ³ -flu-nitrazepam-binding		anxio-lytisk aktivitet
R ¹	R ²	X	IC ₅₀ ng/ml in vitro	ED ₅₀ mg/kg in vivo	MED mg/kg i.p.
	CH ₂ OCH ₃	COO-i-prop	0,75	2,7	3,13
	H		0,28	2,0	3,13
	CH ₂ OCH ₃		0,28	3,4	1,56
	CH ₂ OCH ₃		0,29	0,5	0,2
	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ -i-propyl	0,27	4,5	1,56
	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ -tert.butyl	0,61	4,0	1,56
 EP-A-54507	CH ₃	CO ₂ -C ₂ H ₅	2,0	2,8	25

Særlig foretrukne forbindelser er 6-(5-brom-2-pyridyloxy)-4-methoxymethyl- β -carbolin-3-carboxylsyre-isopropylester og 5-(5-klor-2-pyridyloxy)-4-methoxymethyl-3-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)- β -carbolin.

Forbindelsene av generell formel I kan i særdeleshet anvendes for behandling av angst ledsaget av depresjoner, epilepsi, søvnforstyrrelser, spastisitet og muskelrelaksasjon under bedøvelse. De nye forbindelser utviser også amnetiske, hhv. hukommelsesfremmende egenskaper.

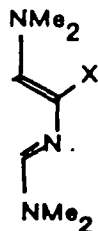
Analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er kjennetegnet ved at

a) en indol av generell formel II



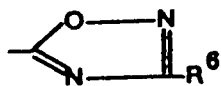
(II)

hvor R^1 har den i formel I angitte betydning, omsettes med et azabutadien av formel III

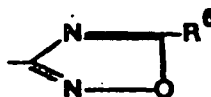


(III)

hvor X betegner en COOR^3 -gruppe hvor R^3 betegner lavere alkyl eller en oxadiazolyrest av formel

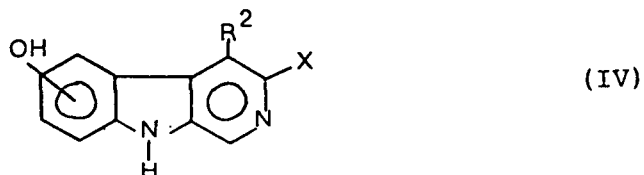


eller



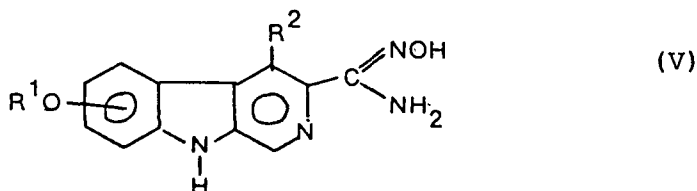
hvor R^6 har den ovenfor angitte betydning, i nærvær av syrer, eller

b) et β -carbolinderivat av generell formel IV



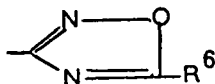
hvor X og R^2 har de ovenfor angitte betydninger, forethres med halogen R^1 , hvor R^1 har den ovenfor angitte betydning, eller

c) en forbindelse av formel V



hvor R^1 og R^2 har de ovenfor angitte betydninger, omsettes med en forbindelse av formel $(R^6CO)_2O$ hvor R^6 har den ovenfor angitte betydning, til en forbindelse av generell

formel I hvor X betegner



hvor R^6 har den ovenfor angitte betydning, og eventuelt deretter at de ifølge fremgangsmåte a), b) eller c) fremstilte forbindelser

- α) hvor R^1 betegner O_2N -heteroaryl, reduseres til H_2N -heteroaryl-forbindelser, og at disse, om ønsket, deretter overføres i $N\equiv C$ -heteroaryl-forbindelser, og
- β) hvor R^1 betegner halogenheteroaryl, dehalogeneres, og
- γ) hvor X betegner $COOR^3$, hvor R^3 betegner lavere alkyl, omestres eller forsåpes.

Ifølge fremgangsmåte a) skjer omsetningen av indolderivatet av generell formel II med azadienet i nærvær av syrer ved temperaturer mellom 50 og $200^\circ C$. Omsetningen utføres eksempelvis slik at indolderivatet og azabutadien av

- formel III oppvarmes i en alifatisk carboxylsyre slik som maursyre, eddiksyre, propionsyre eller trifluoreddiksyre, eller i et uorganisk miljø slik som fosforsyre, polyfosforsyre, osv.

Inerte, organiske løsningsmidler slik som f.eks.

- 5 toluen, ethylacetat, dioxan, dimethoxyethan, acetonitril, diklormethan o.l., kan også tilsettes.

Omsetningen kan imidlertid også utføres i nærvær av katalytiske mengder av en mineralsyre slik som svovelsyre, saltsyre, perklorisyre etc., i et av de ovenfor angitte, 10 inerte løsningsmidler, og er generelt fullført etter 2 til 10 timer.

Forethringen av β -carbolinderivatet av generell formel IV ifølge fremgangsmåte b) skjer eksempelvis ved at en reaktiv heteroarylforbindelse omsettes i et polart løsningsmiddel slik som f.eks. dimethylsulfoxyd, dimethylform- 15 amid, acetonitril eller ethanol i nærvær av en base, ved temperaturer opptil løsningsmidlets kokepunkt. Søm reaktive heteroarylforbindelser er i særdeleshet halogenider slik som klorid, bromid eller jodid, såvel som mesylat eller 20 tosylat egnet.

Som baser kommer alkaliforbindelser slik som eksempelvis natrium- eller kaliumhydroxyd, natrium- eller kaliumcarbonat o.l. i betraktning, eventuelt også i nærvær av faseoverføringskatalysatorer slik som f.eks. kroneether eller Aliquat® 25 336.

Hensiktsmessig arbeides det under inertgassatmosfære, eksempelvis under nitrogen eller argon.

Reduksjonen av nitrogruppen til aminogruppen kan eksempelvis utføres katalytisk i polare løsningsmidler ved rom- 30 temperatur under H_2 -trykk eller normaltrykk.

Fortrinnsvis anvendes det som katalysator palladium på en bærer slik som carbon, eller platina i finfordelt form.

Som polare løsningsmidler for reduksjonen er eksempelvis egnet alkoholer eller ethere slik som methanol, ethanol, 35 diethylether, tetrahydrofuran eller blandinger derav.

Innføring av cyanogruppen skjer eksempelvis etter Sandmeyer-reaksjonen idet de fra aminoforbindelser med nitritter intermediært dannede diazoniumsalter omsettes med

alkalicyanider i nærvær av Cu-I-cyanid.

Den katalytiske dehalogenering utføres eksempelvis med palladium på carbon (10%) under tilsetning av organiske baser slik som f.eks. triethylamin i alkohol.

5 For å unngå omestring anvendes hensiktsmessig alkoholen av esterkomponenten som løsningsmiddel.

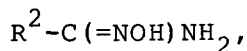
Ønskes en omestring, kan det eksempelvis omsettes med den tilsvarende alkohol eller alkalialkoholat, eventuelt kan titantetra-isopropylat i vannfri alkohol tilsettes som
10 katalysator. Vanligvis utføres omestringen ved temperaturer på 60 til 120°C og er fullført etter 2 - 6 timer.

Innføring av den tertiære butylestergruppe skjer eksempelvis ved omsetning av carboxylsyren med tert.-butoxy-bis-dimethyl-aminomethan. Generelt utføres reaksjonen under
15 inertgassatmosfære slik som argon eller nitrogen og under fuktighetsutelukkelse, ved forhøyet temperatur.

Forsåpning av estergruppen kan skje surt eller alkalisk, fortrinnsvis alkalisk, idet esteren oppvarmes med fortynnet, vandig alkalilut, slik som kalium- eller natriumhydroxyd,
20 i et protisk løsningsmiddel slik som f.eks. methanol, ethanol eller ethylenglycol, til temperaturer opp til reaksjonsblandingens tilbakeløpstemperatur.

Carboxylsyreamider erholdes eksempelvis ved omsetning med aminer av de tilsvarende imidazolider som intermediært
25 fremstilles fra carboxylsyrene og carbonyl- eller thionyl-dimidazol. Reaksjonen utføres ved romtemperatur i dipolare, aprotiske løsningsmidler slik som f.eks. dimethylformamid, dimethylacetamid o.l.

For innføring av 1,2,4-oxadiazol-5-yl-resten kondenseres β -carbolincarboxylsyre eksempelvis med et amidoxim av
30 formel



i et inert løsningsmiddel som koker over 100°C og som er
35 inert overfor reaktantene, ved reaksjonsblandingens tilbakeløpstemperatur. Egnede løsningsmidler for kondensasjonsreaksjonen er eksempelvis toluen og dimethylformamid. Hensiktsmessig aktiveres den frie β -carbolin-3-carboxylsyre

før kondensasjonsreaksjonen på egnet måte. Herved kan den frie syre eksempelvis overføres i det blandede anhydrid, i den aktiverte ester eller i kloridet.

En aktivering til imidazolid med imidazol/thionyl-
5 klorid eller også carbonyldiimidazol i et aprotisk løsningsmiddel slik som dioxan, tetrahydrofuran, dimethylformamid eller N-methylpyrrolidon ved temperaturer mellom 0 og 50°C, fortrinnsvis romtemperatur, har også vist seg fordelaktig.

Fremstilling av 1,2,4-oxadiazol-3-yl-β-carbolinderi-
10 vater skjer eksempelvis fra β-carbolin-3-carboxylsyrene idet det som vanlig fremstilte syreamid overføres med et vannavspaltende middel slik som f-eks. et reagens fra trifenylfosfin/brom i nærvær av triethylamin i det tilsvarende nitril. Dette kan deretter omsettes med hydroxylamin til det
15 ønskede β-carbolin-3-carboxamidoxim. De således erholdte β-carbolin-3-carboxamidoximer tilsettes ved romtemperatur syreanhydridet (R⁶CO)₂O og oppvarmes deretter til koketemperatur. Reaksjonen er fullført etter ca. 7 timer, og reaksjonsproduktet opparbeides etter vanlige metoder.

20 Fremstilling av utgangsforbindelsene er kjent eller skjer etter kjente metoder.

De etterfølgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1

5-(2-pyrazinyloxy)-β-carbolin-3-carboxylsyre-ethylester

25 Under isavkjøling ble en blanding av 2 ml iseddik og 0,3 ml trifluoreddiksyre tilsatt 260 mg 1,4-bis-(dimethylamino)-2-azabutadien-3-carboxylsyre-ethylester og omrørt i 10 minutter. 211 mg 4-(2-pyrazinyloxy)-indol ble deretter
30 tilsatt, og blandingen ble omrørt i 24 timer ved romtemperatur under nitrogenatmosfære og ble deretter oppvarmet i 2 timer under tilbakeløpskjøling (150-160°C badtemperatur). Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen helt over i K₂CO₃-løsning, krystallisatet ble fraskilt, vasket med vann og omkrystal-
35 lisert fra ethanol. Det ble erholdt 190 mg (56%), smp. 264-266°C (EtOH).

Utgangsmaterialet ble erholdt på følgende måte:

En løsning av 2,66 g 4-hydroxyindol i 60 ml DMSO ble tilsatt 1,4 g kaliumhydroxyd (pulverisert) og ble under N₂-atmosfære omrørt ved romtemperatur i 1 time. Etter tilsetning av 2,5 g 2-klorpyrazin ble reaksjonsblandingen oppvarmet i 2 timer til 100°C, ble avkjølt, helt over i vann og ekstrahert med ethylacetat. Residuet av den organiske fase ble renset over kiselgel. Det ble erholdt 2,95 g (70%) 4-(2-pyrazinyloxy)-indol, smp. 192-193°C.

Eksempel 2

5-(5-nitro-2-pyridyloxy)-β-carbolin-3-carboxylsyre-ethylester

Smp. 298-300°C. Analogt med eksempel 1 fra 4-(5-nitro-2-pyridyloxy)-indol.

Utgangsmaterialet ble erholdt analogt med eksempel 1 fra 4-hydroxyindol og 2-klor-5-nitropyridin. Smp. 169-170°C.

Eksempel 3

5-(2-pyrimidinyloxy)-β-carbolin-3-carboxylsyre-ethylester

Smp. 273-275°C. Analogt med eksempel 1 fra 4-(2-pyrimidinyloxy)-indol.

Utgangsmaterialet ble fremstilt analogt med eksempel 1 fra 4-hydroxyindol og 2-klorpyrimidin. Smp. 233-234°C (diisopropylether).

Eksempel 4

3-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-(2-pyrazinyloxy)-β-carbolin

Under isavkjøling ble en blanding av 4 ml iseddik og 0,5 ml trifluoreddiksyre tilsatt 340 mg 1,4-bis-(dimethyl-amino)-3-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-azabutadien og ble omrørt i 10 minutter. 211 mg 4-(2-pyrazinyloxy)-indol ble deretter tilsatt, og blandingen ble først holdt i 24 timer ved romtemperatur, deretter i 2 timer ved 100°C og sluttelig i 6 timer under tilbakeløpskjøling. Etter opparbeidelse med K₂CO₃-løsning ble produktet kromatografert over kiselgel. Det ble erholdt 92 mg (25%). Smp. 278-280°C (EtOH).

Azadienet ble erholdt som følger:

A) 3-ethyl-5-(fthalimidomethyl)-1,2,4-oxadiazol

Til en løsning av 65,7 g fthalimidoeddiksyre i 500 ml THF (abs.) ble ved 40°C tilsatt en suspensjon av 26,0 g carbonyldiimidazol i 250 ml THF. Etter ca. 1 time ble det ikke lenger observert noen gassutvikling. En løsning av 28,2 g propioamidoxim i 50 ml THF ble deretter tilsatt, og blandingen ble omrørt i 24 timer ved romtemperatur. Etter filtrering av bunnfallet ble filtratet inndampet i vakuum, og etter tilsetning av 500 ml tørr xylen ble blandingen oppvarmet under tilbakeløpskjøling på en vannavskiller i 6 timer. Den fremdeles varme løsning ble separert fra det oljeaktige residuum og inndampet i vakuum. Etter krystallisering fra EtOH ble det erholdt 31,5 g (76,5% beregnet på carbonyldiimidazol) oxadiazol med smp. 106-107°C.

B) 5-aminomethyl-3-ethyl-1,2,4-oxadiazol

En suspensjon av 32,2 g fthalimid i 250 ml methanol ble ved romtemperatur tilsatt 4,5 g (140 mmol) hydrazin, hvorved denne forbindelse raskt ble oppløst. Reaksjonsblandingen ble kokt i 3 timer under tilbakeløpskjøling, det dannede bunnfall ble deretter fraskilt, vasket med methanol, og filtratet ble inndampet. Etter oppslemming av residuet med diethylether ble dette på nytt filtrert, inndampet, og oljen ble destillert på kulerør, kokepunkt 90-100°C, 0,03 torr. Utbytte 14,87 g (91,6% av teoretisk); n_D^{20} 1,4691.

C) En blanding av 11,5 g 5-aminomethyl-3-ethyl-1,2,4-oxadiazol og 24 ml dimethylformamiddimethylacetal ble oppvarmet i 7 timer til 80°C hvorved 10 ml av den dannede methanol ble avdestillert. Etter tilsetning av ytterligere 12 ml DMF-acetal ble blandingen kokt under tilbakeløpskjøling i 3 timer og ble deretter fraksjonert-destillert. Den ved 155-160°C og 0,03 torr overgående fraksjon 1,4-bis-(dimethylamino)-3-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-aza-1,3-butadien ble erholdt i et utbytte på 72% av teoretisk, (n_D^{20} 1,5908).

Eksempel 5

5-(5-klor-2-pyridyloxy)-3-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-
β-carbolin

5 Analogt med eksempel 4 fra 4-(5-klor-2-pyridyloxy)-
indol, smp. 259-260°C (EtOH).

Eksempel 6

5-(2-pyrimidinyloxy)-3-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-
β-carbolin

10 Analogt med eksempel 4 fra 4-(2-pyrimidinyloxy)-indol,
smp. 254-256°C (EtOH).

Eksempel 7

15 5-(5-nitro-2-pyridyloxy)-3-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-
β-carbolin

Analogt med eksempel 4 fra 4-(5-nitro-2-pyridyloxy)-
indol.

Eksempel 8

20 4-methoxymethyl-5-(2-pyrazinyloxy)-β-carbolin-3-carboxylsyre-
ethylester

25 En løsning av 300 mg 5-hydroxy-4-methoxymethyl-
β-carbolin-3-carboxylsyre-ethylester i 3 ml tørt dimethyl-
sulfoxyd ble tilsatt 155 mg K₂CO₃ og ble omrørt under nitro-
gen i 30 minutter ved romtemperatur. Etter tilsetning av
0,2 ml 2-klorpyrazin ble blandingen omrørt i 6 timer ved 95°C,
ble deretter helt over i 1N eddiksyre og ekstrahert med
ethylacetat. Etter rensing over kiselgel ble det erholdt
242 mg (64%), smp. 130-131°C (diethylether).

30 Utgangsmaterialet ble erholdt ved katalytisk hydrogen-
ing (Pd/C/H₂ i EtOH) av 5-benzyloxy-4-methoxymethyl-
β-carbolin-3-carboxylsyre-ethylester.

Eksempel 9

35 4-methoxymethyl-5-(2-pyrimidinyloxy)-β-carbolin-3-carboxyl-
syre-ethylester

Analogt med eksempel 8 fra 2-klorpyrimidin i acetonitril,
smp. 96-98°C (EtOH).

Eksempel 105-(5-klor-2-pyridyloxy)-4-methoxymethyl- β -carbolin-3-carboxylsyre-ethylester

Analogt med eksempel 8 fra 2-brom-5-klorpyridin i dimethylformamid, smp. 156-158°C (diisopropylether).

Eksempel 115-(5-klor-2-pyridyloxy)-4-methyl- β -carbolin-3-carboxylsyre-ethylester

Analogt med eksempel 8 fra 5-hydroxy-4-methyl- β -carbolin-2-carboxylsyre-ethylester og 2-brom-5-klorpyridin i dimethylformamid, smp. 194-196°C (EtOH).

Eksempel 126-(5-nitro-2-pyridyloxy)- β -carbolin-3-carboxylsyre-methylester

Analogt med eksempel 8 fra 6-hydroxy- β -carbolin-3-carboxylsyre-methylester og 2-klor-5-nitropyridin. Smp. 150-155°C.

Eksempel 134-methoxymethyl-6-(2-pyrimidinyloxy)- β -carbolin-3-carboxylsyre-ethylester

Analogt med eksempel 8 fra 6-hydroxy-4-methoxymethyl- β -carbolin-3-carboxylsyre-ethylester og 2-klorpyrimidin. Smp. 129-129°C.

Eksempel 146-(5-brom-2-pyridyloxy)-4-methoxymethyl- β -carbolin-3-carboxylsyre-ethylester

Analogt med eksempel 8 fra 6-hydroxy-4-methoxymethyl- β -carbolin-3-carboxylsyre-ethylester med 2,5-dibrompyridin. Smp. 210-212°C.

Eksempel 155-(2-pyrimidinyloxy)- β -carbolin-3-carboxylsyre-isopropylester

En suspensjon av 185 mg 5-(2-pyrimidinyloxy)- β -carbolin-3-carboxylsyre-ethylester i 20 ml absolutt 2-

propanol ble tilsatt 0,16 ml titanisopropylat og ble kokt i 90 minutter under argonatmosfære. Etter inndampning og rensing over kiselgel ble det erholdt 124 mg (64%) isopropylester, smp. 298-300°C (isopropanol).

5

Eksempel 16

5-(5-klor-2-pyridyloxy)-4-methoxymethyl-β-carbolin-3-carboxylsyre-isopropylester

Analogt med eksempel 15 fra den tilsvarende ethylester, smp. 190-191°C (isopropanol).

10

Eksempel 17

5-(5-klor-2-pyridyloxy)-4-methyl-β-carbolin-3-carboxylsyre-isopropylester

Analogt med eksempel 15 fra den tilsvarende ethylester, smp. 243-245°C (isopropanol).

15

Eksempel 18

6-(5-brom-2-pyridyloxy)-4-methoxymethyl-β-carbolin-3-carboxylsyre-isopropylester

20

Analogt med eksempel 15 fra den tilsvarende ethylester, smp. 210-212°C.

Eksempel 19

4-methoxymethyl-6-(2-pyrimidinyloxy)-β-carbolin-3-carboxylsyre-isopropylester

25

Analogt med eksempel 15 fra den tilsvarende ethylester, smp. 166-169°C.

30

Eksempel 20

5-(2-pyrazinyloxy)-4-methoxymethyl-β-carbolin-3-carboxylsyre

35

En suspensjon av 325 mg 4-methoxymethyl-5-(2-pyrazinyloxy)-β-carbolin-3-carboxylsyre-ethylester i 2,5 ml 1N natronlut ble oppvarmet i 30 minutter til 110°C. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen innstilt til pH 3 med 2N HCl, krystalliset ble fraskilt og vasket. Det ble erholdt 265 mg (88%), smp. 236-237°C.

På analog måte ble erholdt:

4-methoxymethyl-5-(2-pyrimidinyloxy)- β -carbolin-3-carboxylsyre, smp. 237-239°C

5-(5-klor-2-pyridyloxy)-4-methoxymethyl- β -carbolin-3-carboxylsyre, smp. 226-227°C.

Eksempel 21

3-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-methoxymethyl-5-(2-pyrazinyloxy)- β -carbolin

En løsning av 245 mg 4-methoxymethyl-5-(2-pyrazinyloxy)- β -carbolin-3-carboxylsyre i 15 ml dimethylformamid ble tilsatt 140 mg N,N'-carbonyl-diimidazol og ble omrørt i 1 time ved 50°C. 310 mg propioamidoxim ble deretter tilsatt, og blandingen ble omrørt i 8 timer ved romtemperatur og deretter i 2 timer ved 100°C. Etter inndampning i vakuum ble residuet tilsatt 20 ml xylen og ble kokt under tilbakeløpskjøling i 3 timer. Den filtrerte xylenfase ble inndampet, og residuet ble renset over kiselgel. Det ble erholdt 170 mg (60%); smp. 192-193°C (ethanol).

Analogt ble følgende forbindelser erholdt:

3-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-methoxymethyl-5-(2-pyrimidinyloxy)- β -carbolin, smp. 175-176°C (EtOH)

5-(5-klor-2-pyridyloxy)-4-methoxymethyl-3-(3-ethyl-1,2,4-odiazol-5-yl)- β -carbolin, smp. 144-146°C (diisopropylether).

Eksempel 22

4-methoxymethyl-5-(2-pyridyloxy)- β -carbolin-3-carboxylsyre-isopropylester

En suspensjon av 124 mg 5-(5-klor-2-pyridyloxy)-4-methoxymethyl- β -carbolin-3-carboxylsyre-isopropylester i 15 ml 2-propanol ble tilsatt 50 mg triethylamin og 120 mg Pd-C (10%) og ble hydrogenert ved romtemperatur og normalt trykk. Etter opptak av den beregnede mengde hydrogen ble reaksjonsblandingen filtrert, filtratet ble inndampet, og residuet ble omkrystallisert fra 2-propanol. Det ble erholdt 96 mg (84%), smp. 188-189°C.

Eksempel 236-(5-amino-2-pyridyloxy)- β -carbolin-3-carboxylsyre-methylester

En suspensjon av 3,65 g 6-(5-nitro-2-pyridyloxy)-
5 β -carbolin-3-carboxylsyre-methylester og 0,5 g Pd/C (10%) i
100 ml methanol ble hydrogenert ved romtemperatur og normal-
trykk. Etter opptak av den beregnede mengde hydrogen ble
reaksjonsblandingen filtrert og inndampet. Residuet ble
krystallisert fra methanol/diethylether. Det ble erholdt
2,84 g (85%).

Eksempel 246-(5-cyano-2-pyridyloxy)- β -carbolin-3-carboxylsyre-methylester

En suspensjon av 1,7 g aminoderivat (eksempel 24) i
10 ml vann og 2,5 ml saltsyre (37%) ble ved -5°C dråpevis
15 tilsatt en løsning av 0,4 g NaNO₂ i 1,5 ml vann og ble der-
etter omrørt i ytterligere 1 time ved 0 - 5°C. Etter til-
setning av natriumcarbonat ble deretter løsningen innstilt
til pH 5,5 - 6 og helt over i en til 60°C på forhånd opp-
varmet blanding av 0,5 g kopper-I-cyanid og 1,6 g kalium-
20 cyanid i 10 ml vann. Etter endt omsetning ble den avkjølte
løsning ekstrahert med diklormethan, den organiske fase ble
vasket med vann og inndampet. Residuet ble renset over
kiselgel. Det ble erholdt 1,12 g (65%).

Eksempel 254-methoxymetyl-5-(5-nitro-2-thiazolyloxy)- β -carbolin-3-
carboxylsyre-isopropylester

Fremstilt analogt med eksempel 8 fra 5-hydroxy-4-
methoxymethyl- β -carbolin-3-carboxylsyre-ethylester og 2-brom-
30 5-nitro-thiazol og etterfølgende omestring analogt med
eksempel 15, smp. 190-2°C (i-PrOH).

Eksempel 265-(5-ethoxycarbonyl-2-furyloxy)-4-methoxymetyl- β -carbolin-3-
35 carboxylsyre-isopropylester

Fremstilt analogt med eksempel 29 fra 5-brom-furan-2-
carboxylsyre-ethylester. Smp. 191-2°C (i-PrOH).

Eksempel 274-methoxymethyl-5-(2-thiazolyloxy)- β -carbolin-3-carboxylsyre-isopropylester

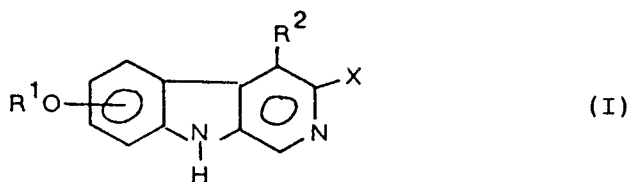
Fremstilt analogt med eksempel 29 fra 2-brom-thiazol.
Smp. 123-125°C (ethylacetat).

Eksempel 286-(5-brom-2-pyridyloxy)-4-methoxymethyl- β -carbolin-3-carboxylsyre-tert.-butylester

Fremstilt fra den tilsvarende syre ved oppvarming med
tert.-butoxy-bis-(dimethylamino)-methan. Smp. 173-75°C.

P a t e n t k r a v

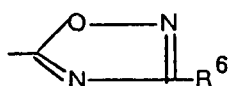
1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk
aktive heteroaryloxy- β -carbolinderivater av generell
formel I



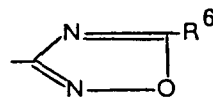
hvor

R^1 betegner en 2-pyridylrest eventuelt substituert i 5-stilling med halogen, nitro, amino eller cyano, en 2-pyrazinylrest, 2-pyrimidinylrest, en 2-thiazolylrest som eventuelt er substituert i 5-stilling med nitro, eller en 2-furylrest substituert i 5-stilling med ethoxycarbonyl,

R^2 betegner hydrogen, lavere alkyl eller lavere alkoxyalkyl, X betegner en COOR^3 -gruppe hvori R^3 betegner H eller C_1 - C_4 -alkyl, eller en oxadiazolylrest av formel



eller

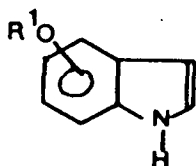


5

hvor R^6 betegner C_1-C_4 -alkyl,
karakterisert ved at

a) en indol av generell formel II

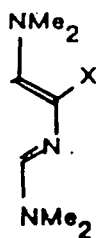
10



(II)

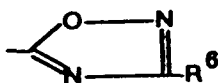
15 hvor R^1 har den i formel I angitte betydning, omsettes med
et azabutadien av formel III

20

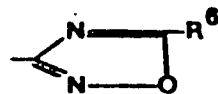


(III)

25 hvor X betegner en $COOR^3$ -gruppe hvor R^3 betegner lavere
alkyl eller en oxadiazolyrest av formel



eller

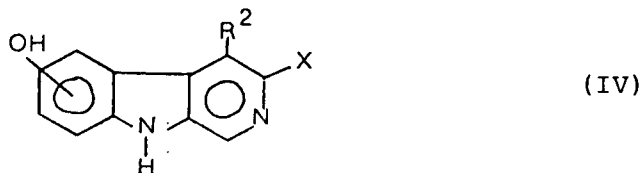


30

hvor R^6 har den ovenfor angitte betydning, i nærvær av
syre, eller

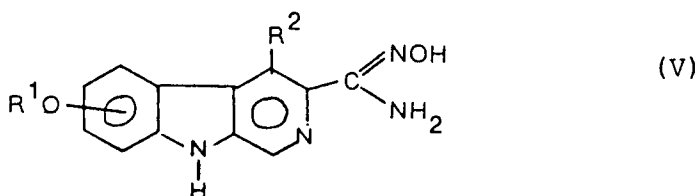
35

b) et β -carbolinderivat av generell formel IV

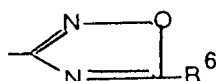


hvor i X og R^2 har de ovenfor angitte betydninger, forethres
 10 med halogen R^1 , hvor R^1 har den ovenfor angitte betydning,
 eller

c) en forbindelse av formel V



hvor i R^1 og R^2 har de ovenfor angitte betydninger, omsettes
 20 med en forbindelse av formel $(R^6CO)_2O$ hvor i R^6 har den oven-
 for angitte betydning, til en forbindelse av generell
 formel I hvor i X betegner



hvor i R^6 har den ovenfor angitte betydning, og eventuelt
 deretter at de ifølge fremgangsmåte a), b) eller c) frem-
 30 stilte forbindelser

- 35
- α) hvor i R^1 betegner O_2N -heteroaryl, reduseres til H_2N -heteroaryl-forbindelser, og at disse, om ønsket, deretter overføres i $N\equiv C$ -heteroaryl-forbindelser, og
 - β) hvor i R^1 betegner halogenheteroaryl, dehalogeneres, og
 - γ) hvor i X betegner $COOR^3$, hvor i R^3 betegner lavere alkyl, omestres eller forsåpes.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av
6-(5-brom-2-pyridyloxy)-4-methoxymethyl- β -carbolin-3-
carboxylsyre-isopropylester,

5 k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangs-
materialer anvendes.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av
5-(5-klor-2-pyridyloxy)-4-methoxymethyl-3-(3-ethyl-1,2,4-
10 oxadiazol-5-yl)- β -carbolin,

k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangs-
materialer anvendes.

15

20

25

30

35