

52

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

203 101 B

(21) A bejelentés száma: 4467/88
 (22) A bejelentés napja: 1988.08.26.
 (30) Elsőbbségi adatok:
 4498/87 1987.08.28. DK
 P 37 30 667 1987.09.09. DE

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 471/04
 A 61 K 31/395

(40) A közzététel napja: 1989.05.29.
 (45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
 Közlönyben: 1991.05.28. SZKV 91/05

(72) Feltalálók:

dr. Huth, Andreas, Berlin (DE)
 dr. Rahtz, Dieter, Berlin (DE)
 dr. Rohde, Ralph, Berlin (DE)
 dr. Schmiechen, Ralph, Berlin (DE)
 dr. Seidelmarm, Dieter, Berlin (DE)
 dr. Schneider, Herbert Hans, Berlin (DE)
 dr. Stephens, David Norman, Berlin (DE)
 dr. Hansen, John Bondo, Lyngby (DK)
 Engelstoft, Mogens, Vaerlose (DK)
 Olsen, Preben, Koppenhága (DK)

(73) Szabadalmaz:

Schering Ag., Berlin-Bergkamen (DE)

(54) **Eljárás izoxazol- β -karbolin-származékok és ezeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű – ahol Y jelentése (VII), (VIII) vagy (IX) általános képletű csoport,

R^a és R^b jelentése azonos vagy különböző, mégpedig hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkil-, fenil-, adott esetben hidroxil- vagy 1–4 szénatomos alkoxi-csoporttal szubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, és

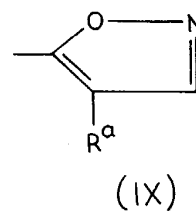
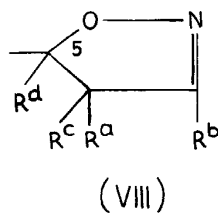
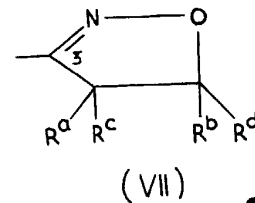
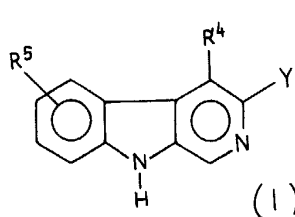
R^c és R^d jelentése azonos vagy különböző, mégpedig hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy ezek együttesen egy vegyértékkötést jelentenek,

R⁴ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkilcsoport, és

R⁵ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, –OR⁶ általános képletű csoport, melyben

R⁶ jelentése adott esetben halogénatommal helyettesített fenil-(1–4 szénatomos)-alkil, halogénezett fenil-, 1–4 szénatomos alkil-, pirazinil-, vagy halogénezett piridinil-csoport, mimellett, amennyiben R⁴ hidrogénatom, Y

jelentése 3-metil-izoxazol-5-il-csoporttól eltérő – izoxazol-béta-karbonil-származékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.



A leírás terjedelme: 7 oldal, 1 rajz

HU 203 101 B

A találmány tárgya eljárás 3-helyzetben izoxazol- vagy izoxazolin-származékokkal szubsztituált beta-karbolin-származékok, valamint e vegyületeket mint hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az 54 507 sz. közzétett európai szabadalmi bejelentés olyan beta-karbolin-származékokat ír le, amelyek 3-helyzetben izoxazolincsoporttal szubsztituáltak. E vegyületek kis affinitást mutatnak a benzodiazepin-receptorokhoz.

Azt találtuk, hogy a találmány szerinti, 3-helyzetben izoxazol- vagy izoxazolincsoportokkal helyettesített beta-karbolinok meglepetésszerűen nagy specifikus affinitást mutatnak a benzodiazepin-receptorokhoz, amennyiben ezek kiszorítják a radioaktívan jelzett flunitrazepámot a benzodiazepin-receptorokról.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek (I) általános képletűek – ahol

Y jelentése (VII), (VIII) vagy (IX) általános képletű csoport és

R^a és R^b jelentése azonos vagy különböző, mégpedig hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkil-, fenil-, adott esetben hidroxil- vagy 1–4 szénatomos alkoxi-csoporttal szubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, és

R^c és R^d jelentése azonos vagy különböző, mégpedig hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy ezek együttesen egy vegyértékkötést jelentenek,

R⁴ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkilcsoport, és

R⁵ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, egy vagy két, az utóbbi esetben a gyűrű két különböző helyzetében lévő –OR⁶ általános képletű csoport, melyben

R⁶ jelentése adott esetben halogénatommal helyettesített fenil-(1–4 szénatomos)-alkil-, halogénezett fenil-, (1–4 szénatomos alkil-pirazinil-, vagy halogénezett piridinil-csoport, vagy

mimellett, amennyiben R⁴ jelentése hidrogénatom, Y jelentése 3-metil-izoxazol-5-il-csoporttól eltérő.

Az R⁵ szubsztituens az 5-, 6-, 7- és/vagy 8-helyzetben egyszeresen vagy kétszeresen fordulhat elő, és előnyös az 5- vagy 6-helyzetű szubsztituáció.

1–4 szénatomos alkilcsoport alatt egyenes vagy elágazó szénláncú szénhidrogén-csoportot, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, szekunder-butil-, terciar-butil-, izobutil-csoportot értünk.

Abban az esetben, ha R⁴ jelentése alkoxi-alkil-csoport, akkor az előnyösen (1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–2 szénatomos)-alkilcsoport.

R^a és R^b cikloalkilcsoportokként például a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-csoportokat említjük.

Az R^a és R^b alkilcsoportok szubsztituenseiként a hidroxil-csoport, vagy 1–4 szénatomos alkoxi-csoport jön számításba; az R^a és R^b szubsztituált alkil-csoportokként különösen a –CH₂OH és a –CH₂–O-(1–4 szénatomos)-alkil-csoportot említjük.

Halogénatom alatt mindig fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot értünk, előnyösen klór-, vagy brómatomot.

Az R⁶ fenil-alkilcsoportnak 7–10 szénatomja lehet és annak alkilcsoportja lehet egyenes vagy elágazó szénláncú. Előnyösek a fenil-(1–2 szénatomos)-alkilcsoportok.

A fenil-alkilcsoport alkalmas szubsztituensei a halogénatomok.

Előnyösek az olyan fenil-(1–2 szénatomos)-alkilcsoportok, amelyek fenilcsoportja halogénatommal szubsztituált lehet, például a benzil-, fenetil-, alfa-metil-benzil-, 4-klór-fenetil-, 3-brómbenzil- stb. csoport.

Az R⁶ fenilcsoport halogénatommal egyszeresen lehet szubsztituált.

Előnyös ilyen csoportokként a fenil-, 2-klór-fenil-, 4-klór-fenil-, csoportot említjük.

Abban az esetben, ha R⁶ jelentése heteroaromás csoport, akkor ez 5- vagy 6-tagú, és adott esetben szubsztituált lehet.

A heteroaril-csoport alkalmas szubsztituensei a halogénatomok.

A heteroaromás csoport egy vagy két nitrogénatomot tartalmazhat.

Különösen előnyös a piridin-, pirazin- és 5-brómpiridin-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek farmakológiailag hatásos anyagok, amelyek többek között a központi idegrendszerre gyakorolt hatásukkal tűnnek ki, és különösen pszichoterápiás gyógyszerekként alkalmasak az embergyógyászatban.

Minthogy a találmány szerinti vegyületek nemcsak a benzodiazepin-receptorokhoz mutatnak nagy specifikus affinitást, de toxicitásuk is nagyon kicsiny, ezért különösen előnyös a terápiás indexük. Ugyanakkor anyagcsere-stabilitásuk is jobb az ismert β-karbolinonhoz képest. A PTZ-tesztben mutatott meglepően jó hatásosságuk miatt a találmány szerinti vegyületek különösen epilepszia és félelemérzés kezelésére alkalmasak.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók például orális vagy parenterális adagolásra szánt gyógyszerkészítményekként az önmagukban ismert galenusi módszerek recepturálására szerint.

Az enterális és parenterális adagolásra szánt gyógyszerkészítmények előállítására segédanyagokként olyan, fiziológiásan elviselhető szerves vagy szervetlen hordozóanyagok használhatók fel, amelyek a találmány szerinti vegyületekkel szemben inerteek.

Hordozóanyagokként említjük például a vizet, sóoldatokat, alkoholokat, polietilén-glikolokat, poli-(hidroxil-etoxilezett)-ricinusolajat, zselatínokat, laktózt, amilózt, magnézium-sztearátot, talkumot, kovasavat, zsírsav-mono- és -diglicerideket, pentaeritritol-zsírsav-észtereket, hidroxil-metil-cellulózt és poli-(vinil-pirrolidont).

A gyógyszerkészítmények lehetnek sterilizáltak és/vagy adhatók hozzájuk segédanyagok, mint kenőanyagok, konzerválószerke, stabilizátorok, nedvesítőszerke, emulgeátorok, pufferanyagok és színezékek.

Parenterális alkalmazásra különösen injekciós oldatok vagy szuszpenziók, különösképpen az aktív vegyületek poli-(hidroxil-etoxilezett) ricinusolajban készült vizes oldatai alkalmasak.

Hordozó rendszerekként használhatók felületaktív segédanyagok, mint gallensavok vagy állati vagy növényi foszfolipidek, de ezek keverékei, valamint liposzómák vagy ezek komponensei is.

Orális adagolásra különösen talkummal és/vagy

szénhidrogén-hordozóval vagy -kötőanyaggal, mint például laktózzal, kukorica- vagy burgonyakeményítővel készült tabletták, dragsék, vagy kapszulák alkalmasak. Az adagolás folyékony alakban, például szirup alakjában is történhet, ilyenkor adott esetben édesítőanyagot is adunk a készítményhez.

A találmány szerinti vegyületeket 0,05–100 mg aktív anyag dóziségségben visszük be a fiziológiásan elviselhető hordozóanyagba.

A találmány szerinti vegyületeket napi 0,1–300 mg, előnyösen napi 0,1–30 mg dózisban adagoljuk.

A találmány szerinti vegyületek előállítására önmagában ismert módszerekkel történik.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk például elő, hogy

a) valamely (II) általános képletű – ahol R⁴ és R⁵ jelentése a fenti –, adott esetben védett nitrogénatomot tartalmazó vegyületet valamely (III) általános képletű – ahol R^a, R^b, R^c és R^d jelentése a fenti – vegyülettel ciklizálunk, Y helyén (VII) általános képletű csoportot tartalmazó vegyületek előállítására, vagy

b) valamely (IV) általános képletű – ahol R^b jelentése a fenti – nitriloxidot valamely (V) általános képletű – ahol R^a, R^c, R^d, R^e és R^f jelentése a fenti – vegyülettel olyan (I) általános képletű vegyülettel ciklizálunk, amelyben Y jelentése (VIII) általános képletű csoport vagy

c) valamely (VI) általános képletű – ahol R^a, R^d és R^e jelentése a fenti – vegyületet enaminná alakítunk át, és hidroxilamin-O-szulfonsavval olyan (I) általános képletű vegyülettel ciklizálunk, amelyben Y jelentése (IX) általános képletű – ahol R^a jelentése a fenti – csoport, és kívánt esetben az Y helyén (VII) általános képletű csoportot tartalmazó vegyületben az R^b helyén hidroxil-1–4 szénatomos alkilcsoportot jelentő csoportból 1–4 szénatomos alkoxi-csoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkil-csoportot alakítunk ki.

A (II) és (IV) általános képletű vegyületek cikloadíciója 0–40 °C hőmérsékleten, aprotikus oldószerben történik és általában 4–20 óra után fejeződik be. Aprotikus oldószerként alifás és ciklusos éterek, mint dietil-éter, tetrahydrofurán, dioxán, halogénezett szénhidrogének, mint diklór-étán, kloroform, szénhidrogének, mint hexán, pentán és dimetil-formamid, dimetil-szulfid stb. alkalmasak.

Ha a kiindulási anyagok gázneműek, mint például az acetilén, akkor előnyös olyan, megfelelő folyékony vegyületet a reakcióban felhasználni, amelynek ezután könnyen lehasítható csoportja van. Könnyen lehasítható csoportként alkalmas például a tri-alkil-szilil-csoport.

A lehasítás a reakcióelegy feldolgozása előtt, az ismert módszerekkel, például szobahőmérsékleten végzett bázisok hozzáadásával történik. Alkalmas bázisok például az alkálihidroxidok és -alkoholátok, mint a nátrium- vagy kálium-hidroxid, -metilát vagy -etilát vagy fluoridok, mint a cézium-fluorid vagy tetra-normál butil-ammónium-fluorid.

Adott esetben a reakcióban a 9-helyzetben védőcsoporttal, mint tozilcsoporttal szubsztituált β-karbolinok használhatók fel. Ezt a védőcsoportot a fentiekben leírtak szerint a reakcióelegy feldolgozásánál vagy azt követően alkáli-alkoholátokkal történő kezeléssel hasítjuk le.

Abban az esetben, ha a találmány szerinti vegyületeket a c) eljárásváltozat szerint állítjuk elő, akkor a J. Lin, S. A. Lang (J. Org. Chem, 1980, 4857) által leírtak szerint járhatunk el, amikor is előbb az enaminnal ké-

pezzük, amelyet általában feldolgozás nélkül ciklizálunk hidroxilamin-O-szulfonsavval. A reakciót szobahőmérséklettől 100 °C-ig terjedő hőfokon oldószer jelen- vagy távollétében végezzük. Az enaminnal képzésre például dialkil-formamid-dialkil-acetált vagy aminál-észtert használunk. A ciklizálás történhet protikus oldószerben, mint alkoholokban, például metanolban, etanolban, propanolban stb., és 1–24 óra múltán fejeződik fel.

A kiindulási anyagok előállítása ismert eljárásokkal történik.

A nitriloxidok előállítása például a hidroxámsav-halogenidekből bázisokkal, mint nátrium- vagy kálium-alkoholátokkal, trialkil-aminokkal, Hüning-féle bázissal, DBU-val vagy diaza-biciklo-oktánnal végzett halogén-hidrogén lehasítással, szobahőmérsékleten történik. A hidroxámsav-halogenideket például a megfelelő oximok N-bróm-szukcinimiddal, N-klór-szukcinimiddal, tercier-butoxi-klorittal vagy Na-hipohalogeniddal, az előzőekben említett aprotikus oldószerben végzett reagáltatásával nyerjük (R. Annunziata és mások, J. Chem. Soc. Comm. 1987, 529; K. Larsen és mások, Tetr. 1984, 2985).

A nitriloxidok a megfelelő nitrovegyületekből formális vízlehasítással is nyerhetők, valamely savkloriddal vagy aril-izocianáttal bázis, mint trialkil-amin vagy alkálifém-alkoholát jelenlétében, a fentiekben nevezett aprotikus oldószerben –10 °C és 40 °C közötti hőmérsékleten végzett reakcióval (K. Harada és mások, Chem. Pharm. Bull. Jpn. 1980, 3296; H. Kawakami és mások, Chem. Lett. 1987, 85.)

A kiindulási anyagok előállítását például az 54 507, 218 541, 130 140 és a 237 467 számú közzétett európai szabadalmi bejelentések írják le.

Az alábbi példák a találmány szerinti eljárást szemléltetik. A kitermelési adatokat az elméleti érték %-ában fejezzük ki.

A kiindulási anyagok előállítása

6-Benziloxi-4-metoxi-metil-beta-karbolin-3-karbaldehid

24,3 g (60 mmól) 6-benziloxi-4-metoxi-metil-beta-karbolin-3-karbonsav-izopropilészter 250 ml száraz toluollal készült szuszpenziójához 15 ml klór-trimetil-szilánt és 48 ml trietil-amint adunk. A reakcióelegyet 1 óráig 50 °C-on melegítjük és azután térfogatának felére pároljuk be. Ezután a reakcióelegyet –78 °C-ra hűtjük, és 1/2 óra alatt 1000 ml 1 mólos toluolos DIBAH oldatot adunk hozzá, majd további fél óráig –78 °C-on keverjük. Ezután 10 ml etanolt adunk hozzá, és szobahőmérsékletre melegítjük, hozzáadunk 200 ml 0,5 mólos nátrium-hidroxid oldatot, 200 ml etanolt és éjszakán át keverjük. A csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk, megszáritjuk és további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakciólépésben.

Analog módon állítjuk elő a β-karbolin-3-karbaldehidet.

6-Benziloxi-4-metoxi-metil-β-karbolin-3-karbaldehid-oxim

13,5 g 6-benzil-oxi-4-metoxi-metil-β-karbolin-3-karbaldehidet 150 ml száraz DMF-ben oldunk és hozzáadunk 6 g hidroxil-amin-hidrokloridot, valamint 6 g kálium-hidroxid 30 ml etanollal készült oldatát. A reakcióelegyet 1 óráig szobahőmérsékleten keverjük, szűr-

jük és a maradékot 2×20 ml DMF-fel mossuk. A DMF-es frakcióhoz 200 ml jeges vizet adunk, a csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk és megszáritjuk. Kitermelés: 9,6 g.

Analóg módon állítjuk elő a

6-(2-pirazinil-oxi)-4-metoxi-metil- β -karbolin-3-karbaldehid-oximot,

6-(4-klór-fenoxi)-4-metoxi-metil- β -karbolin-3-karbaldehid-oximot.

6-(2-piridil-oxi)-4-metoxi-metil- β -karbolin-3-karbaldehid-oximot,

6-metil-4-metoxi-metil- β -karbolin-3-karbaldehid-oximot,

6-(5-bróm-pirid-2-il)-4-metoxi-metil- β -karbolin-3-karbaldehid-oximot,

6-benzil-oxi-4-metil- β -karbolin-3-karbaldehid-oximot.

5-Benzil-oxi-4-metoxi-metil-9-tozil- β -karbolin-3-karbaldehid-oxim

500 mg 5-benzil-oxi-4-metoxi-metil-9-tozil- β -karbolin-3-karbaldehidet 15 ml etanolban 70°C -ra melegítünk, hozzáadunk 84 mg 10 ml etanolban oldott hidroxil-amin-hidrokloridot és 1,5 órán át 70°C -on melegítjük. Ezután 5 ml-re pároljuk be, 40 ml vízre öntjük, és leszivatjuk. A maradékot (450 mg) szárítás után további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

Analóg módon állítjuk elő az

5-izopropoxi-4-metil-9-tozil- β -karbolin-3-karbaldehid-oximot,

5-(4-klór-fenoxi)-4-metoxi-metil-9-tozil- β -karbolin-3-karbaldehid-oximot,

5-(2-pirazinil-oxi)-4-metoxi-metil-9-tozil- β -karbolin-3-karbaldehid-oximot,

5-(5-bróm-2-piridinil-oxi)-4-metoxi-metil-9-tozil- β -karbolin-3-karbaldehid-oximot,

6,7-dimetoxi-4-etil-9-tozil- β -karbolin-3-karbaldehid-oximot.

3-Acetil-5-benzil-oxi-4-metoxi-metil-9-tozil- β -karbolin

3,3 g 5-benzil-oxi-4-metoxi-metil-9-tozil- β -karbolin-3-karbonsav-etilésztert 25 ml abszolút tetrahidrofuranban szuszpendálunk és nitrogén atmoszféra alatt -60°C -ra hűtjük. Ehhez a szuszpenzióhoz 5,2 ml 1,5 mólos, éteres metil-lítium-oldatot csepegtetünk és 2 órán át -60°C -on keverjük. Szobahőmérsékletre végzett melegítés után a reakcióelegyhez telített ammóniumklorid oldatot adunk, és etil-acetáttal extraháljuk. A nyersteget kovasavgélen 95 : 5 arányú toluol : etil-acetát oldószerrel végzett kromatográfiával tisztítjuk.

3-Acetil-6-benzil-oxi-4-metoxi-metil- β -karbolin

3,70 g (22 mmól) metánszulfon-p-toluidid 100 ml száraz tetrahidrofuranal készült oldatához -78°C -on, nitrogénatmoszféra alatt 45 mmól normál butil-lítiumot csepegtetünk 10 perc alatt, 50 ml tetrahidrofuranban oldott 5,58 g (10 mmól) 6-benzil-oxi-4-metoxi-metil-9-tozil- β -karbolin-3-karbonsav-izopropilésztert adunk hozzá. A reakcióelegy sötétkék színű lesz. -78°C -on 1 órán át keverjük, vízbe öntjük és éterrel extraháljuk. Az étert leszivatjuk és a visszamaradt olajat 100 ml metanolban oldjuk. Ezután 5 g KOH-ot adunk hozzá és 1 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett kever-

jük. Lehűlés után jeges vizet adunk hozzá, és a csapadékot leszűrjük. Kitermelés: 3,5 g.

A nyersteget kovasavgélen etil-acetáttal végzett kromatográfiával tisztítjuk. Kitermelés: 2,80 g.

5

1. példa

6-Benzil-oxi-3-(3-izoxazolil)-4-metoxi-metil- β -karbolin

0,55 g (1,5 mmól) 6-benzil-oxi-4-metoxi-metil- β -karbolin-3-karbaldehid-oximot 30 ml dimetil-formamidban oldunk és 0,3 g (1,7 mmól) 5 ml dimetil-formamidban oldott N-bróm-szukcinimidet adunk hozzá. A reakcióelegyet 10 percig szobahőmérsékleten keverjük, és azután 1,5 ekvivalensnyi mennyiségű trimetil-szilil-acetilént és 1 ml trietil-amint adunk hozzá. 4 órás, szobahőmérsékleten végzett keverés után 5 ml 1 mólos nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, majd ezt követően további 1 órán át keverjük. Az oldatot jeges vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószerrel leszivatjuk. A nyert terméket kovasavgélen oszlopkromatográfián etil-acetáttal, mint eluálószerrel tisztítjuk. Olvadáspont: $123\text{--}126^\circ\text{C}$.

25

2. példa

6-Benzil-oxi-3-(5-etoxi-3-izoxazolil)-4-metoxi-metil- β -karbolin

1,1 g (3,0 mmól) 6-benzil-oxi-4-metoxi-metil- β -karbolin-3-karbaldehid-oximot 40 ml száraz dimetil-formamidban oldunk és 0,56 g (3,1 mmól) 5 ml dimetil-formamidban oldott N-bróm-szukcinimidet adunk hozzá. A reakcióelegyet 15 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd 1,5 ekvivalens mennyiségű etoxi-acetilént és 2 ml trietil-amint adunk hozzá. A reakcióelegyet éjszaka át szobahőmérsékleten keverjük, ezután jeges vízre öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, az oldószerrel leszivatjuk és a maradékot kovasavgélen etil-acetáttal oszlopkromatográfián tisztítjuk. Olvadáspont: $139\text{--}140^\circ\text{C}$.

40

Analóg módon állítjuk elő a

6-benzil-oxi-3-(5-hidroxi-metil-3-izoxazolil)-4-metoxi-metil- β -karbolint hidroxil-metil-acetilénnel. Olvadáspont: $220\text{--}221^\circ\text{C}$, majd e termék alkilezésével a 6-benzil-oxi-3-(5-metoxi-metil-3-izoxazolil)-4-metoxi-metil- β -karbolint, olvadáspont: $89\text{--}90^\circ\text{C}$.

45

Propargilsav-etil-észterrel oszlopkromatográfián a 6-benzil-oxi-3-(5-etoxi-karbonil-3-izoxazolil)-4-metoxi-metil- β -karbolint (op.: $202\text{--}203^\circ\text{C}$) és a 6-benzil-oxi-3-(4-etoxi-karbonil-3-izoxazolil)-4-metoxi-metil- β -karbolint (op.: $145\text{--}146^\circ\text{C}$) kapunk;

50

továbbá a

6-benzil-oxi-3-(4-etoxi-karbonil-4,5-dihidro-3-izoxazolil)-4-metoxi-metil- β -karbolint akrilsav-etil-észterrel (op.: 183°C),

55

6-benzil-oxi-3-(4-etoxi-karbonil-4,5-dihidro-4-metil-3-izoxazolil)-4-metoxi-metil- β -karbolint metakrilsav-etil-észterrel (op.: $187\text{--}189^\circ\text{C}$),

60

6-benzil-oxi-3-(5-etoxi-4,5-dihidro-3-izoxazolil)-4-metoxi-metil- β -karbolint vinil-etil-éterrel (op.: $149\text{--}150^\circ\text{C}$),

65

6-benzil-oxi-3-(5-metil-3-izoxazolil)-4-metoxi-metil- β -karbolint (op.: $160\text{--}162^\circ\text{C}$),

6-(2-pirazinil-oxi)-3-(5-metoxi-metil-3-izoxazolil)-4-metoxi-metil- β -karbolint (op.: 184°C),

6-metil-3-(5-metil-3-izoxazolil)-4-metil-béta-karbolint (op.: 178 °C),

6-metil-3-(5-metoxi-metil-3-izoxazolil)-4-metoxi-metil-béta-karbolint (op.: 160 °C),

6-(5-bróm-pirid-2-il)-oxi-4-metoxi-metil-3-(3-izoxazolil)-béta-karbolint (op.: 203 °C),

6-(5-bróm-pirid-2-il)-oxi-3-(5-metil-3-izoxazolil)-4-metoxi-metil-béta-karbolint (op.: 197–198 °C),

6-(5-bróm-pirid-2-il)-oxi-3-(5-metoxi-metil-3-izoxazolil)-4-metoxi-metil-béta-karbolint (op.: 164 °C),

6-benzil-oxi-4-metoxi-metil-3-(5-izopropil-3-izoxazolil)-béta-karbolint (op.: 125–126 °C, izopropanolból; kitermelés 43,7%),

6-benzil-oxi-4-metoxi-metil-3-(5-ciklopentil-3-izoxazolil)-béta-karbolin (op.: 128–129 °C, izopropanolból; kitermelés 40,7%) és

6-benzil-oxi-4-metoxi-metil-3-(5-fenil-3-izoxazolil)-béta-karbolint (op.: 173–175 °C, metilén-kloridból; kitermelés 38%).

3. példa

6-Bróm-3-(3-izoxazolil)-β-karbolin

1,05 g (5 mmól) β-karbolin-3-karbaldehyd-oximot 50 ml száraz tetrahydrofuranban szuszpendálunk és 0 °C-on 1,8 g 20 ml száraz tetrahydrofuranban oldott N-bróm-szukcinimidet adunk hozzá.

A reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük, 95 órán át keverjük és 1,5 ekvivalens mennyiségű trimetil-szilil-acetilént és 2 ml trietil-amint adunk hozzá. Az elegyet éjszakán át keverjük, jeges vízre öntjük és éterrel extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és az oldószert leszivattyújuk. A visszamaradt olajat 10 ml dimetil-formamidban oldjuk és 10 ml 1 mólos nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, vízre öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A nyert terméket oszlopkromatográfiásan etil-acetáttal, mint eluálószerrel tisztítjuk. Olvadáspont: 292–293 °C.

4. példa

5-Benzil-oxi-4-metoxi-metil-3-(3-izoxazolil)-β-karbolin

103 mg 5-benzil-oxi-4-metoxi-metil-9-tozil-β-karbolin-3-karbaldehyd-oximhoz 5 ml metilén-kloridban 22 mg N-klór-szukcinimidet adunk és 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 30 mg trimetil-szilil-acetilént és 0,13 ml trietil-amint adunk hozzá és az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 1 ml 1 normál nátrium-hidroxidot adunk hozzá és 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, 25 ml vízbe öntjük, 25 ml metilén-kloriddal extraháljuk, és a szerves fázist megszáritjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot 15 ml metanolban 54 mg nátrium-metiláttal 1,5 órán át visszafolyatódó hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Bepárlás után 25 ml vízben vesszük fel, és etil-acetáttal extraháljuk. Szárítás és szűrés után a szerves fázist bepároljuk, a maradékot kovasavgélen 1 : 1 arányú toluol : etil-acetát eleggyel, mint futtatószerrel kromatografáljuk.

5. példa

5-Benzil-oxi-4-metoxi-metil-3-(5-metoxi-metil-3-izoxazolil)-β-karbolin

155 mg 5-benzil-oxi-4-metoxi-metil-9-tozil-β-karbolin-3-karbaldehyd-oxim-hidrokloridhoz 6 ml abszolút tetrahydrofuranban 1,4 ml nátrium-hipoklorit oldatot

csepegtetünk szobahőmérsékleten, védőgáz alatt. Addig keverjük szobahőmérsékleten, míg az oxim eltűnik (vékonyrétegkromatográfiás ellenőrzés; kb. 1 órán át), ezután 210 mg metil-propargilétert csepegtetünk hozzá, és éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert ledesztillálása után a maradékot etil-acetát/víz eleggyel rázzuk ki, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot 8 ml metanolban oldjuk, 54 mg nátrium-metilátot adunk hozzá és 1 órán át visszafolyatódó hűtő alkalmazása mellett hevítjük. Bepárlás és etil-acetát/koncentrált konyhasóoldat eleggyel végzett kirázás után a szerves fázist konyhasóoldat eleggyel végzett kirázás után a szerves fázist megszáritjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen 1 : 1 arányú toluol : etil-acetát eleggyel kromatografáljuk. A megfelelő frakciókat egyesítjük és etil-acetáttal kristályosítjuk. 70 mg cím szerinti vegyületet kapunk, melynek olvadáspontja 133–135 °C (etil-acetát). Kitermelés: 53,6%.

20 Analóg módon állítjuk elő az

5-(4-klór-fenoxi)-4-metoxi-metil-3-(5-metoxi-metil-3-izoxazolil)-béta-karbolint, melynek olvadáspontja 176–177 °C (izopropanol); kitermelés 51,2%;

25 5-izopropoxi-4-metil-3-(5-metoxi-metil-3-izoxazolil)-béta-karbolint (op.: 159–160 °C, izopropanolból); kitermelés 35%;

6,7-dimetoxi-4-etil-3-(5-metoxi-metil-3-izoxazolil)-béta-karbolint (op.: 182–183 °C, izopropanolból); kitermelés 33%, és az

30 5-(4-fluor-benzil-oxi)-4-metoxi-metil-3-(5-metoxi-metil-3-izoxazolil)-béta-karbolint (op.: 146–147 °C, etil-acetáttól); kitermelés 32%.

6. példa

35 6-Benzil-oxi-3-(3-metil-5-izoxazolil)-4-metoxi-metil-β-karbolin

340 mg 20 ml száraz dimetil-acetamidban oldott nitroetánhoz 4,5 ml 1 normál metanolos nátrium-metilát-oldatot adunk, és jégfürdőben 5 °C-ra hűtjük. Az elegyhez ezután egymás után 0,32 ml acetil-kloridot és 510 ml 6-benzil-oxi-4-metoxi-metil-3-etil-β-karbolint adunk.

16 óras, szobahőmérsékleten végzett keverés után további, 3 ekvivalensnyi mennyiségű 1 normál metanolos nátrium-metilát-oldatot, nitroetánt és acetil-kloridot adunk hozzá és még egyszer 16 órán át keverjük szobahőmérsékleten. Ezt a hozzáadást megismételjük és összesen 3 nap múlva 100 ml vizet adunk a reakcióelegyhez, majd még egyszer egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk.

Kovasavgélen etil-acetáttal végzett kromatografálás után 130 ml 6-benzil-oxi-3-(3-metil-5-izoxazolil)-4-metoxi-metil-β-karbolint kapunk, melynek olvadáspontja 202–203 °C.

7. példa

60 6-Benzil-oxi-4-metoxi-metil-3-(5-izoxazolil)-β-karbolin

500 mg 3-acetil-6-benzil-oxi-4-metoxi-metil-β-karbolint 5 ml N,N-dimetil-formamid-dietil-acetáttal 100 °C-on egy éjszakán át keverünk. Bepárlás után további tisztítás nélkül a maradékot 20 ml abszolút etanolban vesszük fel, 600 mg 5 ml metanolban oldott hidro-

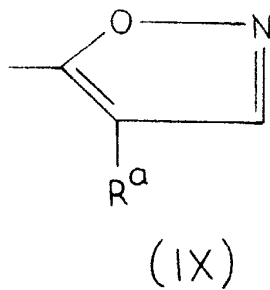
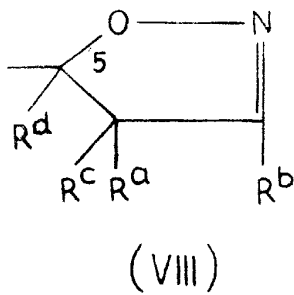
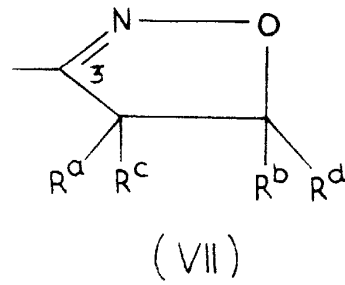
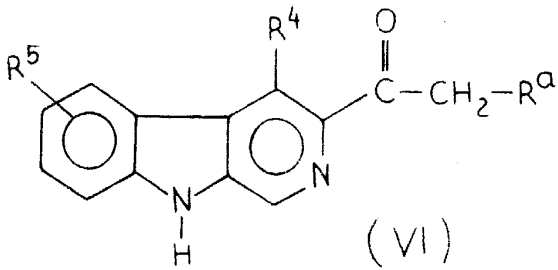
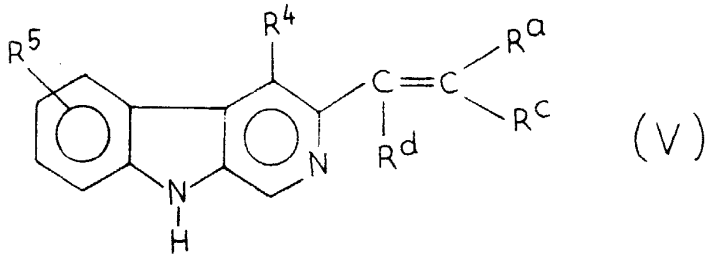
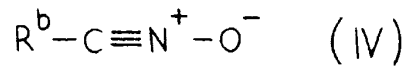
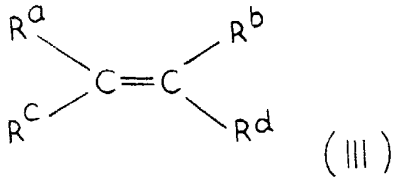
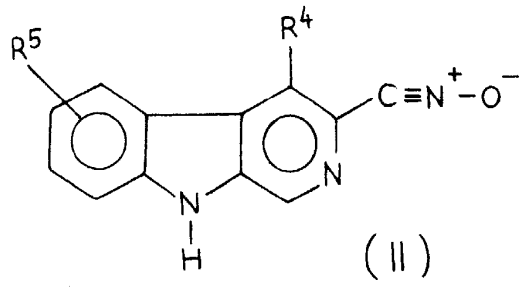
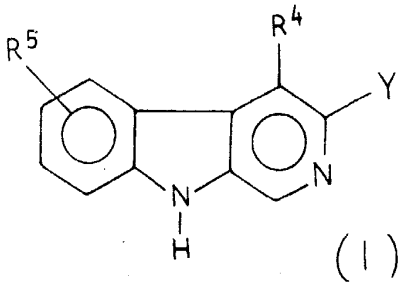
xilamin-O-szulfonsavat adunk hozzá, és 5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Trietil-aminnal végzett semlegesítés után a reakcióelegyet éjszakán át keverjük, vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, és vákuumban bepároljuk. Kovasavgélen, 10 : 1 arányú aceton : trietil-amin eluálószerrel végzett kromatografálás után 130 mg 125–126 °C olvadáspontú 6-benzil-oxi-4-metoxi-metil-3-(5-izoxazolil)- β -karbolint nyerünk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű – ahol
Y jelentése (VII) általános képletű csoport,
R^a és R^b jelentése azonos vagy különböző, mégpedig hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkoxi-, adott esetben hidroxil- vagy 1–4 szénatomos alkoxi-csoporttal szubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport,
R^c jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, és
R^d jelentése hidrogénatom, vagy
R^c és R^d együttesen egy vegyértékkötést jelentenek,
R⁴ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkilcsoport, és
R⁵ jelentése halogénatom, –OR⁶ általános képletű csoport, melyben
R⁶ jelentése 1–4 szénatomos alkil-, fenil-(1–4 szénatomos)-alkil, halogénezett fenil-, pirazinil-, vagy halogénezett piridinil-csoport –
izoxazol-béta-karbolin-származékok előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű – ahol R⁴ és R⁵ jelentése a fenti –, adott esetben védett nitrogénatomot tartalmazó nitriloxidot egy (III) általános képletű – ahol R^a, R^b, R^c és R^d jelentése a fenti – vegyülettel ciklizálunk. (Elsőbbsége: 1987. 08. 28.)
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás 6-benzil-oxi-3-(3-izoxazolil)-4-metoxi-metil-beta-karbolin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbsége: 1987. 08. 28.)
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás 6-benzi-oxi-3-(5-etoxi-izoxazolil)-4-metoxi-metil-beta-karbolin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbsége: 1987. 08. 28.)
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás 6-benzil-oxi-3-(5-hidroxi-metil-3-izoxazolil)-4-metoxi-metil-beta-karbolin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbsége: 1987. 08. 28.)
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás 6-benzil-oxi-3-(5-metoxi-metil-3-izoxazolil)-4-metoxi-metil-beta-karbolin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbsége: 1987. 08. 28.)
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás 6-benzil-oxi-3-(5-etoxi-4,5-dihidro-3-izoxazolil)-4-metoxi-metil-beta-karbolin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbsége: 1987. 08. 28.)

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás 6-benzil-oxi-3-(5-metil-3-izoxazolil)-4-metoxi-metil-beta-karbolin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbsége: 1987. 08. 28.)
8. Eljárás az (I) általános képletű – ahol
Y jelentése (VII), (VIII) vagy (IX) általános képletű csoport,
R^a és R^b jelentése azonos vagy különböző, mégpedig hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkoxi-, adott esetben hidroxil- vagy 1–4 szénatomos alkoxi-csoporttal szubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, és
R^c és R^d jelentése azonos vagy különböző, mégpedig hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy ezek együttesen egy vegyértékkötést jelentenek,
R⁴ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkilcsoport, és
R⁵ jelentése halogénatom, egy vagy két – utóbbi esetben a gyűrű két különböző helyzetében lévő –OR⁶ általános képletű csoport, melyben R⁶ jelentése 1–4 szénatomos alkil-, fenil-(1–4 szénatomos)-alkil, halogénezett fenil-, pirazinil-, vagy halogénezett piridinil-csoport,
mimellett, amennyiben R⁴ jelentése hidrogénatom, Y jelentése 3-metil-izoxazol-5-il-csoporttól eltérő – izoxazol-béta-karbolin-származékok előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
a) valamely (II) általános képletű – ahol R⁴ és R⁵ jelentése a fenti –, adott esetben védett nitrogénatomot tartalmazó nitriloxidot egy (III) általános képletű – ahol R^a, R^b, R^c és R^d jelentése a fenti – vegyülettel olyan (I) általános képletű vegyülettel ciklizálunk, amelyben Y jelentése (VII) általános képletű csoport, ahol R^a, R^b, R^c és R^d jelentése a fenti, vagy
b) valamely (IV) általános képletű – ahol R^b jelentése a fenti – nitriloxidot egy (V) általános képletű – ahol R^a, R^b, R^c és R^d jelentése a fenti – vegyülettel olyan (I) általános képletű vegyülettel ciklizálunk, amelyben Y jelentése (VIII) általános képletű csoport vagy
c) valamely (VI) általános képletű – ahol R^a, R⁴ és R⁵ jelentése a fenti – vegyületet enaminná alakítunk át és hidroxilamin-O-szulfonsavval olyan (I) általános képletű vegyülettel ciklizálunk, amelyben Y jelentése (IX) általános képletű – ahol R^a jelentése a fenti – csoport. (Elsőbbsége: 1987. 09. 09.)
9. A 8. igénypont szerinti eljárás 6-benzil-oxi-4-metoxi-metil-3-(3-metil-5-izoxazolil)-béta-karbolin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő szubsztituált vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbsége: 1987. 09. 09.)
10. Eljárás az (I) általános képletű – ahol
Y jelentése (VII), (VIII) vagy (IX) általános képletű csoport,
R^a és R^b jelentése azonos vagy különböző, mégpedig hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkil-, fenil-, adott esetben hidroxil- vagy 1–4 szénatomos alkoxi-csoporttal szubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, és
R^c és R^d jelentése azonos vagy különböző, mégpedig

- hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy ezek együttesen egy vegyértékkötést jelentenek,
- R⁴ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkilcsoport, és
- R⁵ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, egy vagy két, az utóbbi esetben a gyű két helyzetében lévő –OR⁶ általános képletű csoport, melyben
- R⁶ jelentése adott esetben halogénatommal helyettesített fenil-(1–4 szénatomos)-alkil, halogénezett fenil-, 1–4 szénatomos alkil-, pirazinil-, vagy halogénezett piridinil-csoport,
- mimellett, amennyiben R⁴ jelentése hidrogénatom, Y jelentése 3-metil-izoxazol-5-il-csoporttól eltérő –
- izoxazol-beta-karbolin-származékok előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
- a) valamely (II) általános képletű – ahol R⁴ és R⁵ jelentése a fenti –, adott esetben védett nitrogénatomot tartalmazó nitriloxidot egy (III) általános képletű – ahol R^a, R^b, R^c és R^d jelentése a fenti – vegyülettel olyan (I) általános képletű vegyületté ciklizálunk, amelyben Y jelentés (VII) általános képletű csoport, ahol R^a, R^b, R^c és R^d jelentése a fenti, vagy
- b) valamely (IV) általános képletű – ahol R^b jelentése a fenti – nitriloxidot egy (V) általános képletű – ahol R^a, R^b, R^c, R^d, R^e és R^f jelentése a fenti – vegyülettel olyan (I) általános képletű vegyületté ciklizálunk, amelyben Y jelentése (VIII) általános képletű csoport vagy
- c) valamely (VI) általános képletű – ahol R^a, R^b és R^c jelentése a fenti – vegyületet enamionná alakítunk át és hidroxilamin-O-szulfonsavval olyan (I) általános képletű vegyületté ciklizálunk, amelyben Y jelentése (IX) általános képletű – ahol R^a jelentése a fenti – csoport, és kívánt esetben az Y helyén (VII) általános képletű csoportot tartalmazó vegyületben az R^b helyén hidroxil-1–4-szénatomos alkilcsoportot jelentő csoportból 1–4 szénatomos alkoxi-csoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkil-csoportot alakítunk ki. (Elsőbbség: 1988. 08. 26.)
11. A 10. igénypont szerinti eljárás 5-benzil-oxi-4-metoxi-metil-3-(5-metoxi-metil-3-izoxazolil)-beta-
- karbolin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbség: 1988. 08. 26.)
12. A 10. igénypont szerinti eljárás 5-(4-klór-fenoxi)-3-(5-metoxi-metil-3-izoxazolil)-3-metoxi-metil-beta-karbolin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbség: 1988. 08. 26.)
13. A 10. igénypont szerinti eljárás 6-(2-pirazinil-oxi)-4-metoxi-metil-3-(5-metoxi-metil-3-izoxazolil)-beta-karbolin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbség: 1988. 08. 26.)
14. A 10. igénypont szerinti eljárás 6-(5-bróm-piridin-2-il-oxi)-4-metoxi-metil-3-(5-metil-3-izoxazolil)-beta-karbonil előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált vegyületekből indulunk ki. (Elsőbbség: 1988. 08. 26.)
15. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti előállított (I) általános képletű izoxazol-beta-karbolin-származékot – ahol a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott – mint hatóanyagot a gyógyszergyártásban szokásos hordozó-, segéd-, és adalékanyagokkal tablettákká, drasztékká, kapszulákká, injekciós oldatokká vagy szuszpenziókká dolgozunk fel. (Elsőbbség: 1987. 08. 28.)
16. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, a 8. igénypont szerint előállított (I) képletű izoxazol-beta-karbolin-származékot – ahol a helyettesítők jelentése a 8. igénypontban megadott – mint hatóanyagot a gyógyszergyártásban szokásos hordozó-, segéd-, és adalékanyaggal tablettákká, drasztékká, kapszulákká, injekciós oldatokká vagy szuszpenziókká dolgozunk fel. (Elsőbbség: 1987. 09. 09.)
17. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, a 10. igénypont szerint előállított (I) általános képletű izoxazol-beta-karbolin-származékot – e képletben a helyettesítők jelentése a 10. igénypontban megadott – mint hatóanyagot a gyógyszergyártásban szokásos hordozó-, segéd-, és adalékanyagokkal tablettákká, drasztékká, kapszulákká, injekciós oldatokká vagy szuszpenziókká dolgozunk fel. (Elsőbbség: 1988. 08. 26.)



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
 A kiadásért felel: Szvoboda Gabriella osztályvezető

Babits - Magyar Amerikai Kiadó Rt., Szekszárd