



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 79299
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentihakemus jätetty
Patentvirastoille 11.10.1989

(51) Kvlk./Int.Cl.⁴ C 07 D 209/90

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21)	Patenttihakemus - Patentansökning	845070
(22)	Hakemispäivä - Ansökningsdag	20.12.84
(24)	Aikupäivä - Giltighetsdag	20.12.84
(41)	Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	24.06.85
(44)	Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.08.89
(86)	Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31)	Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	23.12.83
	Saksan liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE) P 3346573.8 Toteennäytetty-Styrkt	

(71) Troponwerke GmbH & Co., KG, Köln, Saksan liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE)

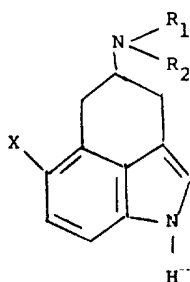
(72) Thomas Glaser, Köln, Bodo Junge, Wuppertal, Jörg Traber, Lohmar, Saksan liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE), George Allen, Nashville, Tenn., USA(US)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten tetrahydrobentsindolien valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva tetrahydrobentsindoler

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee menetelmää kaavan I mukaisten 1,3,4,5-tetrahydrobentso-
/c,d/indolien sekä niiden fysiologisesti vaarattomien happoadditiosuoloi-
jen valmistamiseksi

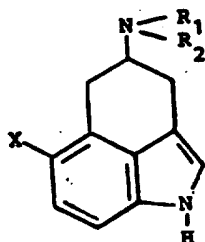


I

jossa R₁ ja R₂ merkitsevät vetyä, alkyylia tai alkenyyliä tai yhdessä N-atomin kanssa mahdollisesti alkyylisubstituoitua 5- tai 6-jäsenistä heterosyklistä rengasta, X on OR₃ tai SR₃ ja R₃ on vety tai alkyyli. Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on käyttöä sydänverisuonitautien sekä keskushermostojärjestelmän tautien hoidossa.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av 1,3,4,5-tetrahydrobenso[c,d]indoler med formeln I



(I)

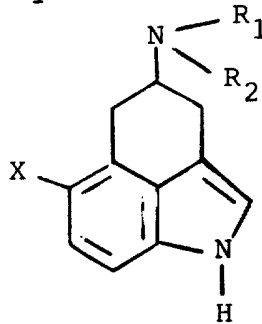
vari R_1 och R_2 står för väte, alkyl eller alkenyl eller tillsammans med N-atomen bildar en heterocyklisk 5- eller 6-ring, vilken eventuellt kan vara alkylsubstituerad, X är OR_3 eller SR_3 och R_3 är väte eller alkyl, eller av deras fysiologiskt godtagbara syraadditionssalt. Föreningarna med formeln I kan användas vid behandlingen av kardiovaskulära sjukdomar och störningar i det centrala nervsystemet.

Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten tetrahydrobentsindolien valmistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää 1,3,4,5-tetrahydrobents-
5 [c,d]indolien valmistamiseksi. Näitä yhdisteitä ja niiden fysiologisesti vaarattomien happojen kanssa muodostettuja suoloja voidaan käyttää sairauksien torjunnassa, erityisesti sydän-verisuonisairauksien hoidossa sekä keskushermostojärjestelmän sairauksien hoidossa serotoninergiseen järjestelmään kohdistuvan vaikutuksen avulla.

Keksinnön mukaisesti valmistetaan tetrahydrobentsindoleja, joilla on yleinen kaava I

15



I

20

jossa

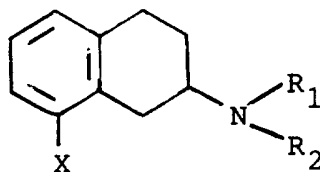
R_1 ja R_2 merkitsevät vetyä tai C_1 - C_6 -alkyyliä, ja X on OR_3 , jossa R_3 on vety tai C_1 - C_4 -alkyyli.

25

Näihin yhdisteisiin kuuluvat kaavan I mukaiset yhdisteet sekä raseemisessa että yksittäisten enantiomeerien muodossa.

Yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että yhdiste, jolla on yleinen kaava II

30



II

35

nitrataan para-asemassa substituentin X suhteen, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava

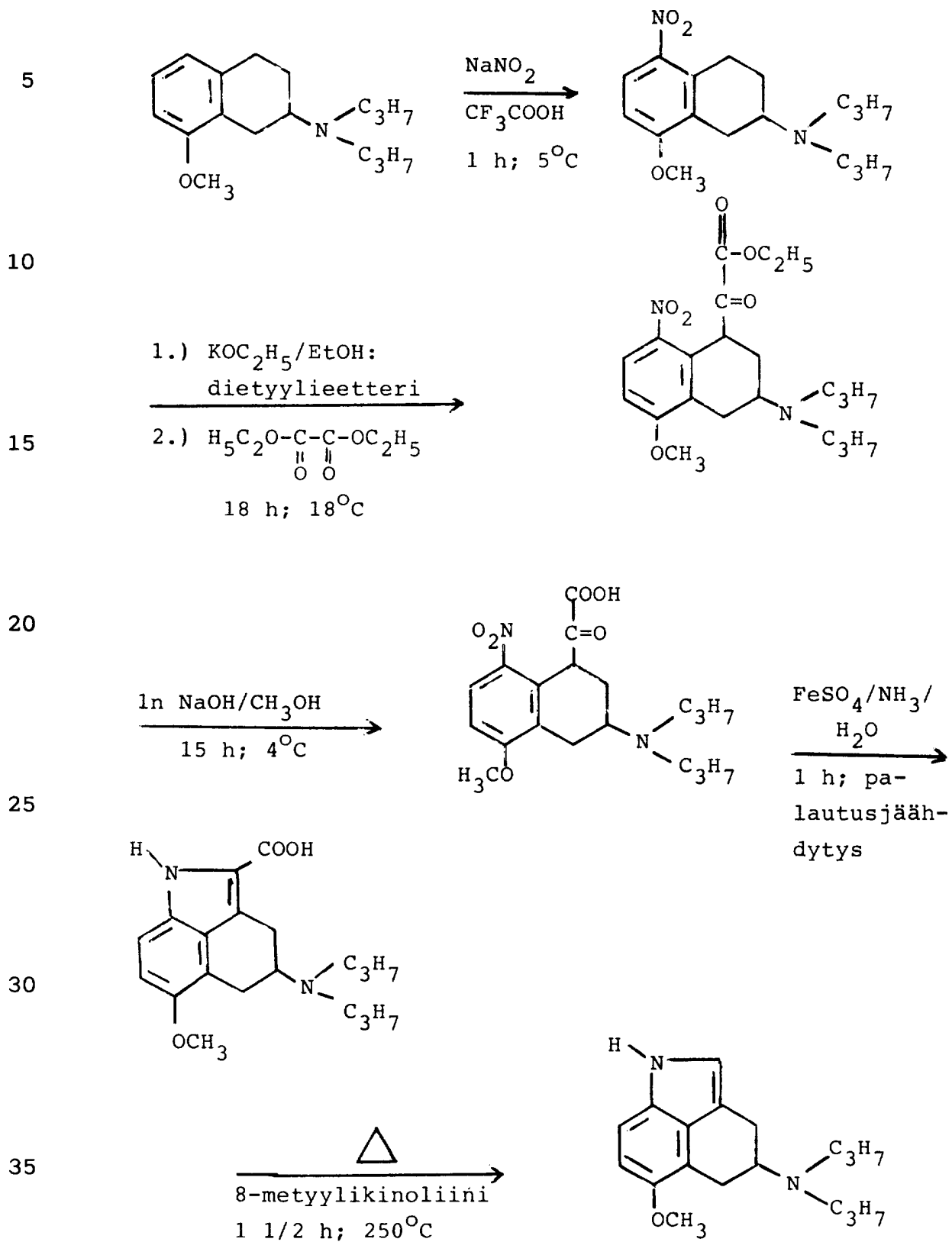
jolloin R_1 , R_2 ja X kaavoissa II - VI merkitsevät samaa kuin kaavassa I.

Kaavan I mukaiset, keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet eroavat tunnetuista vaikuttavista aineista, joilla on samankaltainen rakenne (ks. esim. US-patenttijulkaisu 4 110 339) selvästi trisyklisen rengasjärjestelmän 6-asemassa olevan X-substituentin suhteen. Tunnetuilla yhdisteillä, joissa X on H, on voimakas vaikutus dopaminergiseen järjestelmään, kun taas kaavan I mukaisilla, keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä, joissa X:llä on edellä annettu merkitys, dopaminergiseen järjestelmään kohdistuva vaikutus väistyy taka-alalle serotoniner-giseen järjestelmään kohdistuvan vaikutuksen suhteen. On voitu osoittaa, että keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on korkea affiniteetti aivojen serotoniinireseptoreihin, erityisesti 5-HT₁-tyyppisten reseptoreiden suhteen (kts. taulukko I). Keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat täten selektiivisiä 5-HT₁-reseptori-ligandeja.

Keksinnön mukaisesti valmistetuilla kaavan I mukaisilla vaikuttavilla aineilla on voimakas vaikutus keskushermostojärjestelmään. Erityisesti niiden vaikutus tulee ilmi koejärjestelyissä, joissa havaitaan anksiolyyttisiä ja antidepressiivisiä vaikutuksia. Sen lisäksi ne aiheuttavat rotilla seksuaalisen käyttäytymisen voimakasta stimuloitumista.

Näiden ominaisuuksien perusteella keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet rikastavat lääkeainevalikoimaa. Ne soveltuvat keskushermostojärjestelmän sairauksien torjuntaan, erityisesti tuska- ja jännitystilojen, unihäiriöiden ja depressioiden, ja varsinkin seksuaaliseen kykyyn liittyvien ongelmien hoitoon.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamista valaistaan esimerkinomaisesti seuraavan reaktiokaavion avulla.

Reaktiokaavio

Kaavan II mukaisen 2-aminotetraliinin nitraus suoritetaan mineraalihakossa tai orgaanisissa karboksyylihappoisissa väkevällä tai savuavalla typpihapolla tai käyttäen NaNO_3 :a nitrausreagenssina. Liuottimena on edullista käyttää rikkihappoa, typpihappoa tai trifluorietikkahappoa. Reaktio suoritetaan lämpötilojen -60°C ja $+40^\circ\text{C}$ välisellä alueella. Edullinen lämpötila-alue on -20°C :n ja huoneen lämpötilan välillä.

Saadun nitroyhdisteen asylointi kaavan III mukaisesti yhdisteeksi suoritetaan oksaalihappodimetyyliesterillä tai -dietyyliesterillä voimakkaan emäksen läsnäollessa inertissä, proottisessa tai aproottisessa liuottimessa. Aktivoidun metyyliiryhmän protonin poistossa tulevat kysymykseen metalliorganiset emäkset, kuten litiumdi-isopropyliamidi, n-butyylilitium, natriumhydridi tai alkalialkoholaatit, kuten esimerkiksi natrium- tai kaliummetylaatti tai -etylaatti.

Liuottimina käytetään aproottisia liuottimia, erityisesti eetteriä, kuten dietyylieetteriä, tetrahydrofuraa, dioksaania, 1,2-dimetoksietaania, diglymiä tai aproottisia liuottimia, kuten dimetyyliformamidia tai dimetyylisulfoksidia, tai proottisia liuottimia, erityisesti alkoholeja, kuten metanolia tai etanolia, tai niiden liuottimien seoksia.

Reaktio suoritetaan -80°C :n ja huoneen lämpötilan välisissä lämpötiloissa. Edullinen asylointireaktion suoritustuoto on oksaalihappodietyyliesterin käyttö asylointi-reagenssina, kaliummetanolaatin käyttö emäksenä ja dietyylieetteri/etanoliseoksen käyttö liuottimena sekä reaktion suoritus huoneen lämpötilassa.

Kaavan III mukaisissa yhdisteissä esiintyvän esteriryhmän saippuointi suoritetaan edullisesti vettä sisältävässä, alkalisisessä ympäristössä. Emäksinä käytetään etupäässä alkali- tai maa-alkalihydroksideja tai -karbonaatteja. Reaktio suoritetaan vedessä tai edullisesti liuotin-

seoksessa, joka koostuu vedestä ja veden kanssa sekoittuvasta liuottimesta, kuten metanolista tai etanolista. Reaktiolämpötila on 0°C:n ja huoneen lämpötilan välillä.

Kaavan V mukaisten yhdisteiden nitroryhmän pelkistys ja renkaan sulkeminen kaavan VI mukaisiksi yhdisteiksi tapahtuu olosuhteissa, jotka ovat tavallisia aromaattisen nirtoryhmän pelkistämiseksi NH₂-ryhmäksi. Pelkistiminä voidaan käyttää esimerkiksi jalometallikatalyysaattoreita, kuten esimerkiksi Pt:llä tai Pd:llä aktivoitua vetyä, rauta-II-suoloja alkalisisä, esim. ammoniakissa väliaineissa, sinkkiä jääetikassa tai natriumditioniittia. Liuottimena käytetään etupäässä alkoholi/vesi-seosta tai jääetikkaa. Reaktiolämpötilat ovat huoneen lämpötilan ja liuottimen kiehumislämpötilan välillä. On edullista pelkistää rauta-II-sulfaatilla vettä sisältävässä ammoniakissa liuoksessa palautusjäähdytyslämpötilassa.

Kaavan VI mukaisten yhdisteiden dekarboksylointi halutuiksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi suoritetaan inertissä liuottimessa 150 - 300°C:n välisessä lämpötilassa, mahdollisesti katalyysaattorin, kuten Cu-jauheen läsnäollessa. On edullista käyttää orgaanisia liuottimia, kuten kinoliinia, kinaldiinia tai 8-metyylikinoliinia.

Kaavan II mukaiset lähtöaineet ovat kirjallisuudesta tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa analogisesti tunnettujen yhdisteiden kanssa [D. E. Ames et al., J. Chem. Soc. (1965), s. 2636].

Kaavojen III, V ja VI mukaiset yhdisteet ovat uusia. Niiden valmistus ja käyttö kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on olennainen osa keksintöä.

Keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet voidaan formuloida valmisteiksi, jotka myrkyttömien, inerttien, farmaseuttisesti sopivien kantaja-aineiden rinnalla sisältävät yhtä tai useampaa kaavan I mukaista yhdistettä tai niiden suoloja, tai jotka koostuvat yhdestä tai useammasta kaavan I mukaisesta yhdisteestä tai niiden suolasta.

Terapeuttisesti vaikuttavia yhdisteitä tulee olla edellä esitetyissä farmaseuttisissa valmisteissa ensisijaisesti 0,1 - 99,5 paino-%:n, edullisesti 0,5 - 95 paino-%:n konsentraationa kokonaisseoksesta.

5 Farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää paitsi kaavan I mukaisia yhdisteitä ja/tai niiden suoloja, myös muita farmaseuttisesti vaikuttavia aineita.

Farmaseuttisten valmisteiden valmistus suoritetaan tavanomaisella tavalla, esim. sekoittamalla vaikuttavaa
10 ainetta tai vaikuttavia aineita kantaja-aineen tai -aineiden kanssa.

Vaikuttavia aineita tai farmaseuttisia valmisteita voidaan annostella etupäässä oraalisesti, parenteraalisesti ja/tai peräsuolen kautta, erityisesti oraalisesti ja laski-
15 monsisäisesti.

Yleisesti on osoittautunut edulliseksi antaa vaikuttavaa ainetta tai vaikuttavia aineita parenteraalisessa annostelussa (i.v. tai i.m.) noin 0,005 - 5, edullisesti 0,01 - 1 mg/kg ruumiinpainoa joka 24. tunti ja suun kautta
20 suoritettavassa annostelussa noin 0,0 - 10, edullisesti 0,05 - 5 mg/kg ruumiinpainoa joka 24. tunti, mahdollisesti useamman yksittäisannoksen muodossa toivottujen tulosten saavuttamiseksi.

Yksi kerta-annos sisältää vaikuttavaa ainetta tai
25 vaikuttavia aineita noin 0,005 - 10, edullisesti 0,01 - 1 mg/kg ruumiinpainoa kohti. Voi olla kuitenkin tarpeellista poiketa mainituista annostuksista riippuen käsiteltävän kohteen laadusta ja ruumiinpainosta, sairauden laadusta ja vaikeudesta, lääkeaineen käytöstä ja valmistuksen laadusta sekä ajanjaksosta ja aikavälistä, jonka sisällä
30 lääkkeen annostus tapahtuu. Siten voi joissakin tapauksissa olla riittävää tulla toimeen pienemmällä kuin edellä mainitulla määrällä mainittua vaikuttavaa ainetta; kun taas toisissa tapauksissa edellä esitetyt vaikuttavan aineen
35 määrät täytyy ylittää. Vaikuttavan aineen kulloinkin tar-

vittavan optimiannoksen ja käyttötavan voi jokainen asiantuntija helposti määrätä tietämyksensä perusteella.

5 Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää farmaseuttisissa valmisteissa myös yhdessä muiden vaikuttavien aineiden kanssa. Ensisijaisesti mainittakoon β -reseptorien salpaajat, parasympatolyytit, anksiolyytit, neuroleptit, unilääkkeet ja rauhoittavat lääkkeet.

10 Jäljempänä esitettävä taulukko I valaisee esimerkinomaisesti keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden korkeaa affiniteettia aivojen serotoniinireseptoreita kohtaan.

15 Yhdisteet tutkittiin antidepressiivisten ja seksuaalikäyttäytymiseen kohdistuvien vaikutusten suhteen. Antidepressiivisen vaikutuksen testinä toimi amfetamiinia tehostava ja antitetraabenatsiinikoe. Antidepressiivisesti vaikuttavat aineet vahvistavat amfetamiinin indusoimaa stereotyyppistä käyttäytymistä rotilla sekä antiagonisoivat tetraabenatsiinin indusoimaa ptosista rotilla.

20 Annettu ED_{50} -arvo on annos, jolla käyttäytyminen voimistui 50-%:isesti sen jälkeen, kun oli annettu intravenöösisti DL-amfetamiinisulfaattia (2 mg/kg), tai jolla vähennetään 50-%:isesti ptosista, joka on indusoitu antamalla tetraabenatsiinia intraperitoneaalisesti 20 mg/kg.

25

Taulukko II

Antidepressiivinen vaikutus

Koejärjestelmä	Eläin	ED_{50} (mg/kg i.v.)
Amfetamiinin		
30 tehostus	rotta	0,1
Tetraabenatsiinin		
antagonismi	hiiri	2,5

Kirjallisuus: J. L. Howard et al.; Antidepressants: Neurochemical, behavioral and clinical perspectives; julk. S. J. Enna et al., Raven Press, New York (1981), ss. 107-120.

5

Seksuaalikäyttäytymiseen kohdistuvaa vaikutusta koskevana kokeena oli ejakulaatioviiveen ja pariutumisyritysten luvun mittaus. Arvot antavat ajan, joka kului uros- ja naaraspuolisten eläinten yhteenliittymiseen ja uroksen ensimmäiseen ejakulaatioon, sekä pariutumisyritysten lukumäärään.

10

Taulukko III

Vaikutus urospuolisten rottien seksuaaliseen käyttäytymiseen

15

Annos mg/kg i.v.	Eläinten lukum.	Ejakulaation viive (sekuntia)		Pariutumisyritysten lukumäärä	
		Kontrolli	Esim. 1	Kontrolli	Esim. 1
0,032	6	141	104	4,5	4
0,125	6	143	70**	7,0	1*
0,50	12	163	56**	7,5	0***

20

25

* P - 0,05 ** P - 0,025 *** P - 0,01

Mann-Whitney-testin mukaan

30

Kirjallisuus: Larsson L., Fuxe K., Everitt B. J., Holmgren M. ja Södersten P. (1978); Sexual behaviour in male rats after intercelebral injection of 5 - 7 dihydrotryptamin Brain Research, 141, ss. 293 - 303.

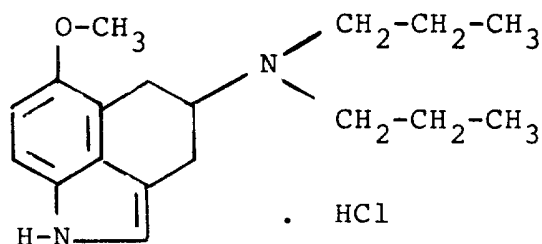
Taulukko I
Affiniteetti serotoniinireseptoreiden suhteen

Reseptori- tyyppi	Membraani- materiaali	³ H-ligandi	Koeaine	Inhibiitio- vakio K _i (nMol l ⁻¹)
5-HT ₁	Hippocam- pus-		Serotoniini	1
	vasikka		Ketanseriini Esimerkki 1	2000 0,8
5-HT ₂	Prefron- taalinen		Serotoniini	2400
	cortex- rotta	³ H-Ketanseriini	Ketanseriini Esimerkki 1	0,1 1800

Esimerkki 16-metoksi-4-dipropyylimino-1,3,4,5-tetrahydrobents-
[c,d]indoli

5

10

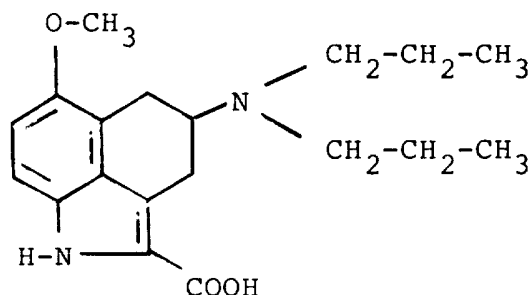


- 15 Liuosta, jossa oli 0,35 g (0,00106 moolia) 6-metoksi-4-dipropyylimino-1,3,4,5-tetrahydrobents[c,d]indoli-2-karboksylihappoa 10 ml:ssa 8-metyylikinoliinia, sekoitettiin 0,2 g:n kanssa Cu-jauhetta, ja sitä kuumennettiin tämän jälkeen typpivirran alla "custilaattorissa" 250°C:ssa
- 20 1 1/2 tunnin ajan. Punaruskea liuos pantiin pylvääseen, joka oli täytetty piihappogeelillä (Kieselgel 60, E. Merck, Darmstadt). 8-metyylikinoliinin erottamiseksi eluoiitiin CH₂Cl₂:lla, ja tämän jälkeen reaktiotuotetta eluoiitiin CH₂Cl₂-MeOH-seoksella (20:4). Raaka-aine kromatografoitiin
- 25 uudelleen piihappogeelillä (Kieselgel 60) käyttäen etikkaesteri/metanoli-seosta (20:2). Reaktiotuote liuotettiin eetteriin, ja muutettiin lisäämällä suolahapon eetteriliuosta hydrokloridiksi. Kloorivetyhappo kuivattiin eksikaattorissa natriumhydroksidilla.
- 30 Saanto 0,226 g; sp. 134 - 136°C.

Lähtöaineiden valmistus6-metoksi-4-dipropyylimino-1,3,4,5-tetrahydrobents-
[c,d]indoli-2-karboksyylihappo

5

10



15

Liuokseen, jossa oli 2 g (0,0005285 moolia) 4-(5-nitro-8-metoksi-2-dipropyylimino-1,2,3,4-tetrahydronaf-taleeni)-2-oksoetikkahappoa 7,5 ml:ssa 25-%:ista ammoniak-
vesiliuosta, lisättiin sekoittaen lämmin liuos, jossa oli
9,69 g (0,03485 moolia) $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 10,6 ml:ssa vettä, ja
tämän jälkeen sitä kuumennettiin palautusjäähdyttäen.

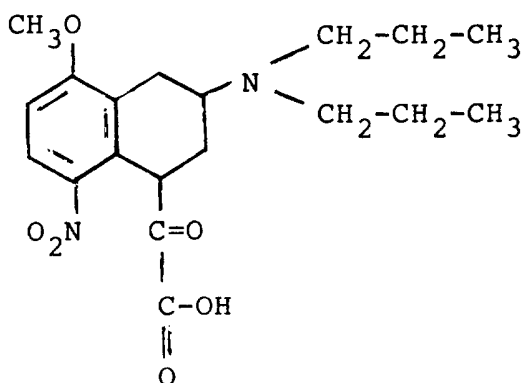
20

25

Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, minkä jäl-
keen liukenematon musta jäännös poistettiin suodattamalla
ja pestiin $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -seoksella (50:50). Liuottimen pois-
tamisen jälkeen jäännös kromatografoitiin piihappogeeelillä
(Kieselgel 60, E. Merck, Darmstadt) käyttäen $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -
seosta (20:6). Näin saatu tuote kiteytettiin hiertämällä
 CH_2Cl_2 :n kanssa ja kuivattiin eksikaattorissa P_2O_5 :llä.
Saanto 0,35 g.

4-(5-nitro-8-metoksi-2-dipropyylimino-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni)-2-oksoetikkahappo

5
10

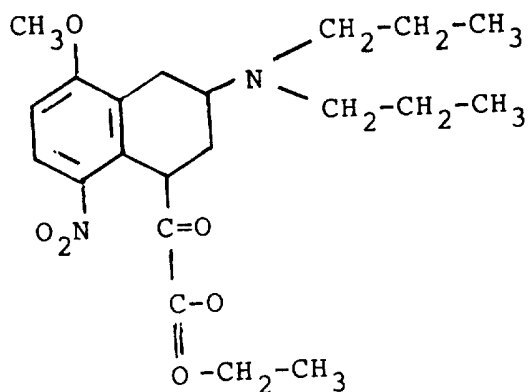


11,5 g (0,0283 moolia) etyyli-2-(5-nitro-8-metoksi-
 15 2-dipropyylimino-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni)-2-oksoase-
 taattia liuotettiin 300 ml:aan metanolia, ja siihen lisät-
 tiin typpivirran alla 18°C:ssa 100 ml (0,1 moolia) 1-n
 natriumhydroksidia. Punertavan reaktioliuoksen annettiin
 tämän jälkeen seistä 14 tunnin ajan +4°C:ssa. Reaktioliuos
 20 neutraloitiin 100 ml:lla (0,1 moolia) 1-n kloorivetyhappoa,
 ja siitä poistettiin metanoli pyuröhaiduttimessa. Jäljelle
 jäävää vesifaasia uutettiin CH₂Cl₂:lla. Liuottimen pois-
 tamisen jälkeen jäännös kuivattiin eksikaattorissa
 P₂O₅:llä.
 25 Saanto 10,2 g kellanväristä kiteistä tuotetta.
 Sp. (Mettler FP 61): 200,9°C.

Etyyli-2-(5-nitro-8-metoksi-2-dipropyylimino-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni)-2-oksoasetatti

5

10

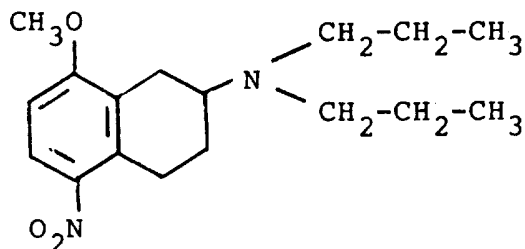


0,095 g (0,024 moolia) kaliumia kerrostettiin typen
 15 ja kosteussulun alla 22 ml:n kanssa vedetöntä dietyylieet-
 teriä ja siihen lisättiin sekoittaen tämän jälkeen huoneen
 lämpötilassa viisi 1,11 ml:n (0,0191 moolia) erää vedetöntä
 etanolia. Sen jälkeen kun kalium oli liuennut, lisättiin
 reaktioseokseen 3,26 ml (0,024 moolia) oksaalihappodietyy-
 20 liesteriä sekä liuos, jossa oli 7,4 g (0,02415 moolia) 5-
 nitro-8-metoksi-2-dipropyylimino-1,2,3,4-tetrahydronaf-
 taleenia 7,5 ml:ssa vedetöntä dietyylieetteriä. Sekoitet-
 tiin 1 1/2 tunnin ajan, sitten lisättiin toinen 3,26 ml:n
 25 erä oksaalihappodietyyliesteriä, ja reaktio saatettiin
 loppuun sekoittamalla 18 tunnin ajan 18°C:ssa. Reaktio-
 liuokseen lisättiin 150 ml CH₂Cl₂ ja suodatettiin piimaan
 läpi. Suodoksesta poistettiin liuotin ja öljymäinen jäännös
 kromatografoitiin pihappogeelillä (Kieselgel 60, E. Merck,
 Darmstadt; raekoko 0,063 mm) käyttäen liuotinseosta CH₂Cl₂-
 30 MeOH (20:0,5).

Saanto 4,3 g; 1,4 g lähtöainetta saatiin takaisin.

5-nitro-8-metoksi-2-dipropyylimino-1,2,3,4-tetra-
hydronaftaleeni

5



10

Liuokseen, jossa oli 5,5 g (0,02106 moolia) 8-metoksi-2-dipropyylimino-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenia 152 ml:ssa (1,976 moolia) trifluorietikkahappoa, lisättiin sekoittaen kosteussulun ja typpivirtauksen alla 5°C:n lämpötilassa 2,9 g (0,0341 moolia) natriumnitraattia, ja sitä sekoitettiin tämän jälkeen 1 tunnin ajan 5°C:ssa.

Reaktioliuos lisättiin jäiden päälle, ja pH säädettiin arvoon 10 30-%:isella natriumhydroksidin vesiliuoksella. Tämän jälkeen uutettiin metyleenikloridilla. CH₂Cl₂-faasin jäännös kromatografoitiin Al₂O₃:lla (Al₂O₃, 90 E. Merck, Darmstadt; raekoko 0,063 - 0,200 mm), käyttäen toluenea eluenttina.

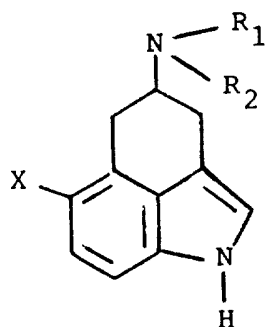
25 Saanto 3,3 g kellanväristä öljyä (50,8 % teoreettisesta).

Patenttivaatimus

Menetelmä terapeutisesti aktiivisten tetrahydro-

bentsindolien valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I

5



I

10

jossa

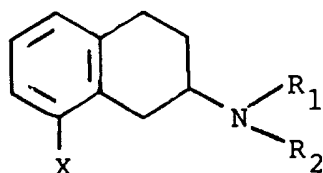
15 R_1 ja R_2 merkitsevät vetyä tai C_1 - C_6 -alkyyliä ja

X on OR_3 , jossa R_3 on vety tai C_1 - C_4 -alkyyli,

t u n n e t t u siitä, että

yhdiste, jolla on yleinen kaava II

20



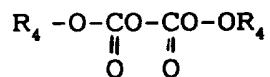
II

25 jossa R_1 , R_2 ja X merkitsevät samaa kuin edellä, nitrataan

para-asemassa substituentin X suhteen, saatu nitroyhdiste

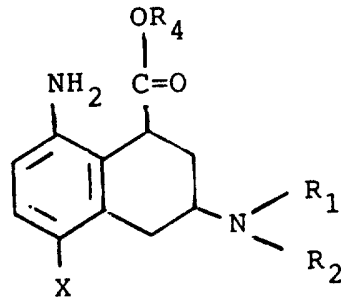
asyloidaan oksaalihappoesterillä, jolla on kaava

30



jossa R_4 on CH_3 tai C_2H_5 , yhdisteeksi, jolla on yleinen
kaava III

5



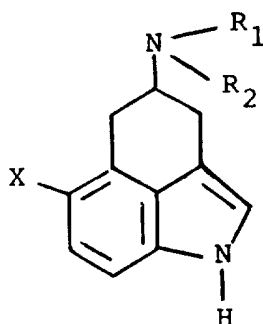
III

10 jossa R₁, R₂, R₄ ja X merkitsevät samaa kuin edellä, este-
riryhmä saippuoidaan, nitroriymä pelkistetään ja tämän
jälkeen syklisoidaan ja dekarboksyloidaan yhdessä tai
useammassa vaiheessa.

Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva tetrahydrobensindoler med den allmänna formeln I

5



I

10

vari

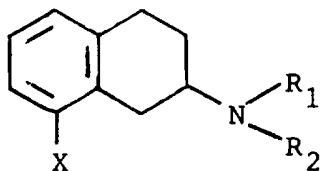
15

R_1 och R_2 betecknar väte eller C_1 - C_6 -alkyl och

X är OR_3 , vari R_3 är väte eller C_1 - C_4 -alkyl,

k ä n n e t e c k n a t d ä r a v, att man nitrerar en förening med den allmänna formeln II

20

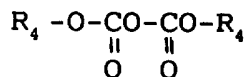


II

25

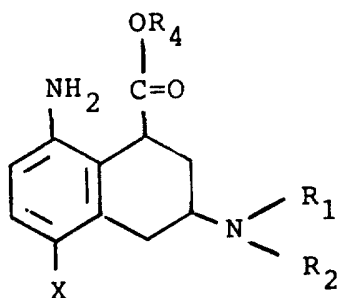
vari R_1 , R_2 och X betecknar samma som ovan, i para-ställning i förhållande till substituenten X, acylerar den erhållna nitroföreningen med en oxalsyraester med formeln

30



vari R_4 är CH_3 eller C_2H_5 , till en förening med den allmänna formeln III

5



III

10 vari R₁, R₂, R₄ och X betecknar samma som ovan, förtvålar estergruppen, reducerar nitrogruppen och anslutningsvis cykliserar och dekarboxilerar i ett eller flera steg.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: EP 29581 (C 07 D 209/90), 91328 (C 07 D 209/90).

Patentijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 4 110 339.