



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

83960

C (12) Patenti julkistettu
Patent publicerat 05 09 1991

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 471/04

// (C 07D 471/04, 209:00, 221:00)

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	851932
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	15.05.85
(24) Alkupäivä - Löpdag	15.05.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	16.11.85
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	14.06.91
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
15.05.84 DK 2401/84 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Schering Aktiengesellschaft, Berlin/Bergkamen, DE; Müllerstrasse 170-178, Berlin, BRD, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Petersen, Erling Niels, Platanhaven 109, Glostrup, Danmark, (DK)
2. Jensen, Leif Helth, Nordkrog 19, Hellerup, Danmark, (DK)
3. Wätjen, Frank, Jostiens Vej 27, Bajsvaerd, Danmark, (DK)
4. Seidelmann, Dieter, Stierstrasse 14, Berlin, BRD, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

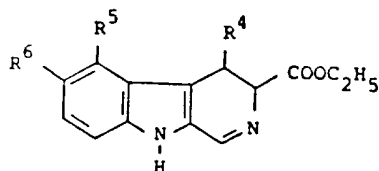
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten β -karboliini-3-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara β -karbolin-3-karboxylsydraderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 68829, FI C 74002, FI C 74961 (C 07D 471/04), FI C 79108, FI C 79109 (C 07D 471/04),
DK C 98436 (12 p 10/10), US A 3202667 (260-295)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee uusia β -karboliini-3-karboksyylihappojohdannaista, joilla on yleinen kaava I

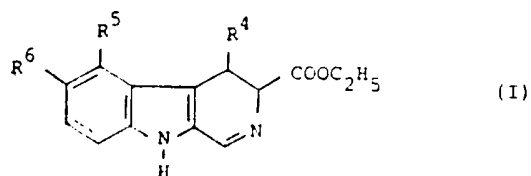


(I)

jossa R^4 on metyyli-, etyyli- tai metoksimetyyliryhmä, R^5 on vety tai ryhmä $-OR^8$ (jossa R^8 on C_{1-4} -alkyyli- tai C_{3-7} -sykloalkyyli- tai C_{4-7} -alkyyli- tai propinyyli- tai sykloheksenyyliryhmä) ja $-CH_2-OR^7$, jossa R^7 on C_{1-4} -alkyyli- tai C_{3-6} -sykloalkyyli- tai C_{4-7} -alkyyli- tai propinyyli- tai sykloheksenyyliryhmä) ja $-CH_2-OR^9$, jossa R^9 :llä on yllä annettu merkitys, edellyttäen, että R^5 ja R^6 eivät molemmat ole vetyä, R^5 ei ole isopropoksiryhmä, kun R^4 on H ja R^5 ei ole isopropoksi- tai etoksimetyyliryhmä, kun R^4 on metyyli- tai etyyli- tai metoksimetyyliryhmä. Näillä uusilla yhdisteillä on yllättäviä psykotrooppisia ominaisuuksia. Keksintö koskee lisäksi yhdisteiden valmistusta.

83960

Uppfinningen avser nya β -karbolin-3-karbonsyraderivat med den allmänna formeln I

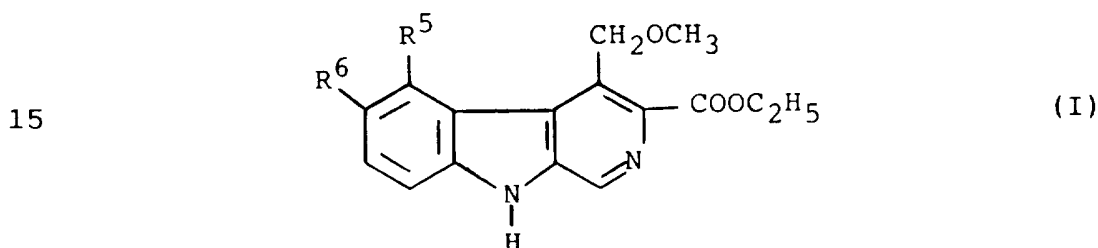


vari R^4 är en metyl-, etyl- eller metoximetylgrupp, R^5 är väte eller gruppen $-OR^8$ (vari R^8 är C_{1-4} -alkyl eller C_{3-7} -cykloalkyl eller C_{4-7} -alkylcykloalkyl eller propinyl eller cyklohexenyl) och $-CH_2-OR^7$, vari R^7 är en C_{1-4} -alkylgrupp, R^6 är väte, gruppen $-OR^{10}$ (vari R^{10} är en förgrenad C_{1-4} -alkyl- eller C_{3-6} -cykloalkylgrupp) och $-CH_2-OR^9$, vari R^9 har ovan angivna betydelse, under förutsättning att R^5 och R^6 ej vardera är väte, R^5 är ej en isopropoxigrupp då R^4 är H och R^5 är ej en isopropoxi- eller etoximetylgrupp då R^4 är en metylgrupp.
Dessa nya föreningar har överraskande psykotropiska egenskaper.
Uppfinningen avser dessutom framställningen av dessa föreningar.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten β -karboliini-3-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi

Tämä keksinnön kohteena on uusien β -karboliini-3-karboksyylihappojohdannaisten valmistus. Näillä uusilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, jotka tekevät ne hyödyllisiksi psykofarmaseuttisissa valmisteissa.

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten β -karboliini-3-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on



jossa R^5 on vety tai ryhmä $-OR^8$, jossa R^8 on isopropyyli tai isobutyryyli tai R^5 on ryhmä $-CH_2OC_2H_5$, R^6 on vety tai ryhmä $-OR^{10}$, jossa R^{10} on isopropyyli tai isobutyryyli tai R^6 on ryhmä $-CH_2OC_2H_5$, sillä edellytyksellä, että R^5 ja R^6 eivät molemmat tarkoita vetyä.

EP-patenttijulkaisut 30254 ja 54507 esittävät β -karbolinisukulaaisyhdisteitä, joilla on farmakologisia ominaisuuksia.

Läheistä tekniikan tasoa edustavat myös US-patenttijulkaisu 3 202 667, tanskalainen patenttijulkaisu 98 436, FI-patenttihakemus 84 2499, FI-patenttijulkaisu 74 002, FI-patenttijulkaisu 68 829, FI-patenttijulkaisu 74 961 ja FI-patenttihakemus 84 2112.

Yllättäen nyt on havaittu, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on psykotrooppisia ominaisuuksia, jotka ovat selvästi ylivoimaisia verrattuina alan aikaisempien yhdisteiden vastaaviin ominaisuuksiin.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden ylivoimaiset psykotrooppiset ominaisuudet ilmenevät niiden parantuneena kykyinä syrjäyttää radioaktiivisesti merkitty flunitratsepaami bentsodiatsepiinireseptoreista.

5 On hyvin tunnettua (Squires, R.F. ja Braestrup, C., Nature (London) 266 (1977) 734), että tietyissä kohdissa selkärankaisten keskushermostossa on suuri 1,4- ja 1,5-bentsodiatsepiinien ominaissitomistaipumus. Näitä kohtia kutsutaan bentsodiatsepiinireseptoreiksi.

10 Keksinnön mukaisten yhdisteiden syrjäytysaktiivisuus on määritetty määrittämällä IC_{50} -arvo ja ED_{50} -arvo.

IC_{50} -arvo esittää sitä väkevyyttä, joka aiheuttaa 3H -flunitratsepaamin ominaissitoutumisessa (1,0 nM $0^{\circ}C$) 50-%:isen syrjäytymisen näytteissä, jotka sisältävät 0,5 ml kokonaistilavuuden esim. rotista eristettyä aivokudos-

15 suspensiota.

Syrjäytyskoe suoritetaan seuraavasti:

0,50 ml käsittelemättömien rotan etuaivojen suspensiota 25 nM:ssa KH_2PO_4 , pH = 7,1 (5-10 mg kudosta/näyte) inkuboidaan 40-60 minuutin ajan $0^{\circ}C$:ssa yhdessä 3H -diatsepaamin kanssa (ominaisaktiivisuus 87 Ci/mmooli, 1,0 nM) tai 3H -flunitratsepaamin kanssa (ominaisaktiivisuus 87 Ci/mmooli, 1,9 nM). Inkuboinnin jälkeen suspensio suodataan "Whatman GF/C" lasikuitusuodattimien läpi, jäännös

20 pestään kahdesti kylmällä puskuriliuoksella ja radioaktiivisuus mitataan tuikelaskennalla.

Koe toistetaan paitsi että ennen radioaktiivisesti merkityn bentsodiatsepiinin lisäämistä lisätään laskettu määrä tai ylimäärä yhdistettä, jonka syrjäytyskyky on tarkoitettu määrittämään. Saatujen tietojen perusteella voidaan laskea IC_{50} -arvo.

25

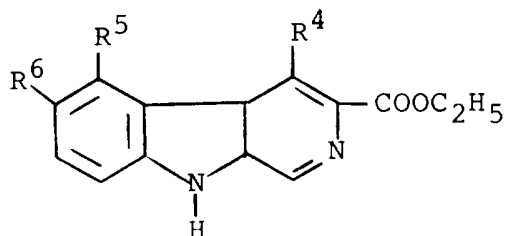
ED_{50} -arvo esittää sitä tutkittavan yhdisteen annosta (mg/kg), joka aikaansaa flunitratsepaamin ominaissitoutumisen bentsodiatsepiinireseptoreihin elävissä aivoissa vähenemisen 50 %:iin vertailuarvosta. Tällainen in vivo-koe suoritetaan seuraavasti.

35

Hiiriryhmiin ruiskutetaan tutkittavia aineita eri suuruisia annoksia ja yleensä ihon alaisesti. 15 minuutin kuluttua ^3H -flunitratsepaami annetaan hiirille laskimoon ja tästä 20 minuutin kuluttua hiiret lopetetaan. Niiden etuaivokudokset poistetaan ja näiden etuaivokudosten radioaktiivisuus mitataan tuikelaskennalla. ED_{50} -arvo määritetään annosherkkyyskäyriltä.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä ja FI-patentista 68829 tunnettua vertailuyhdistettä testattaessa saadut koetulokset ilmenvät seuraavasta taulukosta I.

Taulukko I



H³-flunitrasepaamin
sitoutumisen ehkäisy
in vitro in vivo

	R ⁴	R ⁵	R ⁶	IC ₅₀	ED ₅₀
	CH ₂ OCH ₃	H	etoksimetyyli	0,3	1,5
15	CH ₂ OCH ₃	H	isopropoksi	0,37	1,5
	CH ₂ OCH ₃	isopropoksi	H	0,6	1,4
	CH ₂ OCH ₃	syklobutoksi	H	0,2	0,5
	CH ₂ OCH ₃	etoksimetyyli	H	0,4	1,3
	CH ₂ OCH ₃	propynyli-	H	0,2	0,7
20		oksi			
	CH ₂ OCH ₃	syklopropyyli-	H	0,4	1,3
		metoksi			
	CH ₂ OCH ₃	H	syklo-	0,3	1,8
			pentoksi		
25	CH ₂ OCH ₃	etoksimetyyli	H	0,4	2,4
	CH ₂ OCH ₃	isobutoksi	H	0,2	1,5
	CH ₂ OCH ₃	2-butoksi	H	0,3	2,3
	CH ₃	H	OCH ₃	0,56	3,0
	(FI-patentti 68 829)				

Taulukon tuloksista havaitaan, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on ylivoimainen affiniteetti bentso-
diatsepiinireseptoreihin vertailuyhdisteeseen verrattuna.

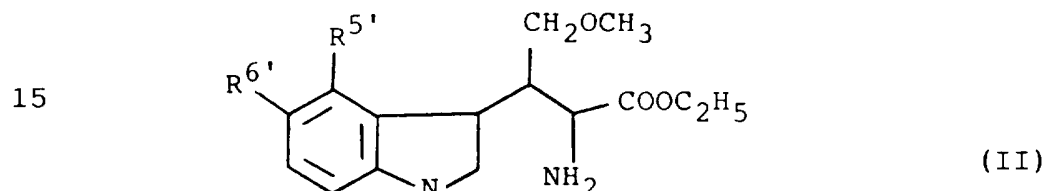
Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää
farmaseuttisten valmisteiden valmistukseen, esim. suuhun

tai parenteraalisesti annettavaksi nisäkkäille, mukaan lukien ihmiset, galeenisen farmasian tavanomaisten menetelmien mukaan.

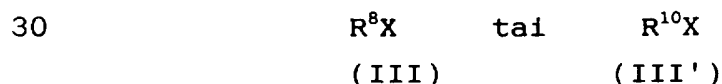
Yleisesti tämän keksinnön mukaiset yhdisteet annostellaan yksikköannosmuodossa, joka sisältää 0,05-100 mg aktiivista yhdistettä farmaseuttisesti hyväksyttävässä kantaja-aineessa yksikköannosta kohti.

Yhdisteiden lääkeannos tämän keksinnön mukaan on 0,1-300 mg/päivä, edullisesti 0,5-30 mg/päivä.

Keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan syklisoidulla yleisen kaava II mukainen indolijohdannainen



jossa $R^{5'}$ on vety, hydroksi tai ryhmä $-OR^8$, jossa R^8 tarkoittaa samaa kuin edellä, tai $R^{5'}$ on ryhmä $-CH_2OC_2H_5$, jossa R^9 tarkoittaa samaa kuin edellä ja $R^{6'}$ on vety, hydroksi tai ryhmä $-OR^{10}$, jossa R^{10} tarkoittaa samaa kuin edellä, tai $R^{6'}$ on ryhmä $-CH_2OC_2H_5$, glyoksyylihapon ($O=CH-COOH$) kanssa vastaavan 1,2,3,4-tetrahydrokarboliiniyhdisteen muodostamiseksi, joka dehydrogenoidaan vastaavan β -karboliini-3-karboksyylihapon etyyliesterin muodostamiseksi, ja kun $R^{5'}$ tai $R^{6'}$ tarkoittaa hydroksia, hydroksiryhmä eetteröidään yhdisteellä, jonka kaava on



joissa kaavoissa R^8 ja R^{10} tarkoittavat samaa kuin edellä ja X on kloori tai bromi.

35 Keksintöä kuvataan nyt yksityiskohtaisemmin viitaten seuraaviin esimerkkeihin.

Esimerkki 1

5-etoksimetyyli-4-metoksimetyyli- β -karboliini-3-karboksyylihapon etyyliesteri

5 1,2,3,4-tetrahydro-3-etoksikarbonyyli-1-karboksyylihapo-5-etoksimetyyli-4-metoksimetyyli- β -karboliini-3-karboksylaattia (6,8 g) ksyleenissä (1,1 l) keitetään palautusjäähdyttäen 1 tunnin ajan. Kysleeni haihdutetaan tyhjössä ja

jäännös liuotetaan metyleenikloridin (600 ml).

10 2,3-dikloori-5,6-disyaano-p-bentsokinonia (4,5 g) lisätään yhtenä annoksenaa jäillä jäähdytettyyn liuokseen. Kun liuosta on sekoitettu 5 minuutin ajan, se pestään 1,2 l:lla ammoniakkin vesiliuosta ja metyleenikloridi poistetaan tislamalla tyhjössä. Jäännös kahden silikageelikromatografian jälkeen, joista ensimmäinen metyleenikloridin ja asetonin seoksella (1:1) ja sitten metyleenikloridin ja metanolin seoksella (95:5), tuottaa 0,46 g puhdasta 5-etoksimetyyli-4-metoksimetyyli- β -karboliini-3-karboksyyli-

15 hapon etyyliesteriä. Sp. 94-97°C.

20 Lähtöaine 1,2,3,4-tetrahydro-3-etoksikarbonyyli-1-karboksyylihapo-5-etoksimetyyli-4-metoksimetyyli- β -karboliini-3-karboksylaatti valmistettiin seuraavasti.

A) 4-etoksimetyyli-indoli

25 4-hydroksimetyyli-indolin (14,8 g) liuos metyleenikloridissa (300 ml) väkevöitiin tyhjössä 200 ml tilavuuteen. Liuos jäähdytettiin typpi-ilmakehässä -4°C:seen. N-etyylidi-isopropyyliamiinia (14,2 g) metyleenikloridissa (130 ml) pidettyä 10°C lämpötilassa lisättiin puolen tunnin kuluessa.

30 Trietyylioksonium-tetrafluoriboraattia (20,9 g) liuotettuna metyleenikloridiin (140 ml) jäähdytettynä 1-0°C:seen lisättiin reaktioseokseen tunnin kuluessa. Lämpötila nousi -1°C:seen. Seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa yhden tunnin ajan. Sitten sen annettiin lämmetä

35 huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin vielä 18 tunnin ajan.

Seuraavaksi reaktioseosta käsiteltiin kolme kertaa kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella (300 ml), sitten kerran 0,5 n kloorivetyhapolla (220 ml) ja lopuksi kerran vedellä (300 ml).

5 Liuottimen haihduttamisen jälkeen raakatuote puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä sykloheksaani/etyyliasetaatilla (4:1). Saanto: 14 g 4-etoksimetyyli-indolia, sp. 50-52°C.

10 B) Etyyli-3-(4-etoksimetyyli-indol-3-yyli)-4-metoksi-2-nitrobutyraatti

Etikkahappoa (33,1 ml) lisättiin argonilmakehässä liuokseen, joka sisälsi 4-etoksimetyyli-indolia (5,1 g) ja etyyli-3-hydroksi-4-metoksi-2-nitrobutyraattia (7 ml) toluenissa (200 ml). Seosta palautusjäähdytettiin kahden tunnin ajan ja toinen annos etyyli-3-hydroksi-4-metoksi-2-nitrobutyraattia (7 ml) lisättiin. Vielä kahden tunnin palautusjäähdytyksen jälkeen liuotin ja kaikki haihtuvat aineet haihdutettiin tyhjössä.

20 Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin, liuos tuotti vedellä käsittelyn jälkeen raakatuotteen, joka puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä metyleenikloridia käyttäen.

Saatiin 1,1 g puhdasta etyyli-3-(4-etoksimetyyli-indol-3-yyli)-4-metoksi-2-nitrobutyraattia, sp. 118-120°C.

25 C) Etyyli-2-amino-3-(4-etoksimetyyli-indol-3-yyli)-4-metoksibutyraatti

30 Etyyli-3-(4-etoksimetyyli-3-yyli)-4-metoksi-2-nitrobutyraattia (11,1 g) etanolissa (350 ml) hydrattiin katalyyttisesti Raney-nikkelillä huoneen lämpötilassa ilmakehän paineessa. Katalysaattorin suodatuksen ja liuottimen haihdutuksen jälkeen saatu tuote liuotettiin dietyylieetterin ja etyyliasetaatin seokseen. Liuosta käsiteltiin vedellä ja haihdutettiin. Saatiin 8 g öljymäistä etyyli-2-amino-3-(4-etoksimetyyli-indol-3-yyli)-4-metoksibutyraattia.

D) 1,2,3,4-tetrahydro-3-etoksikarbonyyli-1-karboksyyli-
lihapo-5-etoksimetyyli-4-metoksimetyyli- β -karbo-
liini-3-karboksylaatti

Argonilmakehässä sekoitettiin liuokset, jotka si-
sälsivät etyyli-2-amino-3-(4-metoksimetyyli-indol-3-yyli-
4-metoksibutyraattia (7,9 g) etyyliasetaatissa (46 ml) ja
glyoksyylihapon monohydraattia (2,3 g) vedessä (31 ml).
Lisäämällä kaliumvetykarbonaattia seoksen pH nostettiin
neljään. Sitä sekoitettiin voimakkaasti 18 tunnin ajan.
Sitten etyyliasetaatti haihdutettiin. Uutteet ja alkupe-
räinen liuos yhdistettiin ja pestiin vedellä. Haihdutet-
taessa liuos tuotti 6,9 g 1,2,3,4-tetrahydro-3-etoksikar-
bonyyli-1-karboksyylihapo-5-etoksimetyyli-4-metoksimetyy-
li- β -karboliini-3-karboksylaattia, oranssia vaahtoa, jonka
ohutkerroskromatografia todisti puhtaaksi.

Analogisesti valmistettiin etyyli-6-etoksimetyyli-
4-metoksimetyyli- β -karboliini-3-karboksylaatti, sp. 141-
142°C.

Esimerkki 2

Etyyli-5-isopropoksi-4-metoksimetyyli- β -karboliini-
3-karboksylaatti

0,3 g etyyli-5-hydroksi-4-metoksimetyyli- β -karbo-
liini-3-karboksylaattia palautusjäähdytetään 3 tunnin ajan
30 ml:ssa dimetyyliformamidia typpi-ilmakehässä 0,3 g:n
kanssa kaliumkarbonaattia ja 0,149 g:n (0,115 ml) kanssa
2-bromipropaania. Suodatuksen ja tyhjöissä haihdutetuksen
jälkeen jäännös puhdistetaan kromatografisesti silikagee-
lillä (metyleenikloridi + etanoli, 1000:25). Saanto 0,173
g etyyli-5-isopropoksi-4-metoksimetyyli- β -karboliini-3-
karboksylaattia, sp. 230-231°C (hajoaa).

Analogisesti valmistettiin etyyli-5-isobutoksi-4-
metoksimetyyli- β -karboliini-3-karboksylaatti, sp. 209-
210°C.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

Menetelmä a)

10 g 5-bentsyylioksi-4-metoksimetyyli- β -karboliini-3-karboksyylihappoetyyliesteriä keitetään 3 tuntia 100 ml:ssa etanolia 4 g:n kanssa Raney-nikkeliä. Katalysaattorin poissuodatuksen jälkeen suodos haihdutetaan tyhjössä. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä metyleenikloridi/etanoli-seoksen (1000/75) avulla. Saadaan 7,2 g 5-hydroksi-4-metoksimetyyli- β -karboliini-3-karboksyylihappoetyyliesteriä, sp. 179-181°C.

10 Menetelmä b)

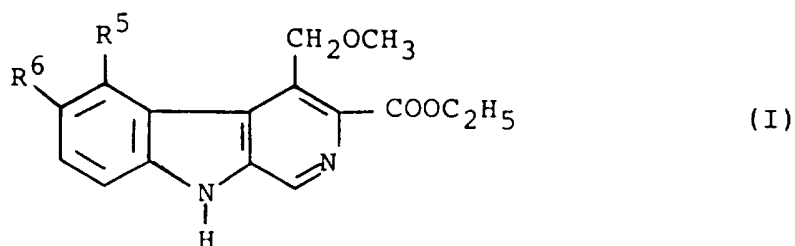
21 g 5-bentsyylioksi-4-metoksimetyyli- β -karboliini-3-karboksyylihappoetyyliesteriä hydrataan 250 ml:ssa etanolia 10 g:lla palladium/hiiltä (10 %) 3,5 tuntia huoneen lämpötilassa normaalivetypaineen alaisena. Suodatuksen ja haihdutuksen jälkeen jäännös kromatografoidaan menetelmävaihtoehdon a) mukaisesti. Saadaan 15,1 g 5-hydroksi-4-metoksimetyyli- β -karboliini-3-karboksyylihappoetyyliesteriä, sp. 179-181°C.

Menetelmä c)

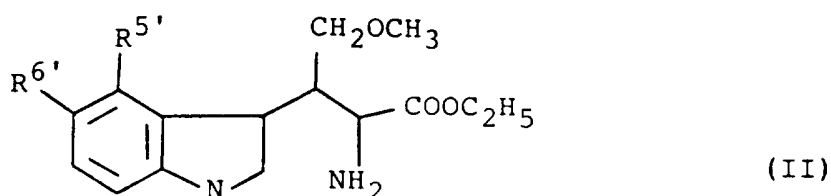
20 2,19 g 5-bentsyylioksi-4-metoksimetyyli-3-etoksi-karbonyyli-1,2,3,4-tetrahydro- β -karboliini-1-karboksyylihappoa lämmitetään 0,2 g:n kanssa palladium/hiiltä (10 %) kanssa 100 ml:ssa ksyleeniä 3 tuntia palautusjäähdyttäen. Katalysaattorin poissuodatuksen jälkeen suodos haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan (metyleenikloridi + etanoli/ 10 + 1). Saadaan 0,57 g 5-hydroksi-4-metoksimetyyli- β -karboliini-3-karboksyylihappoetyyliesteriä, sp. 179-181°C.

Patenttivaatimukset

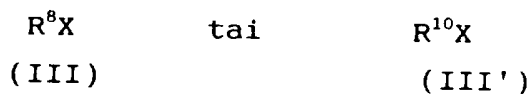
1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten β -
 karboliini-3-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi,
 5 joiden kaava on



jossa R^5 on vety tai ryhmä $-OR^8$, jossa R^8 on isopropyyli tai
 isobutyryyli tai R^5 on ryhmä $-CH_2OC_2H_5$, R^6 on vety tai ryhmä
 15 $-OR^{10}$, jossa R^{10} on isopropyyli tai isobutyryyli tai R^6 on
 ryhmä $-CH_2OC_2H_5$, sillä edellytyksellä, että R^5 ja R^6 eivät
 molemmat tarkoita vetyä, t u n n e t t u siitä, että in-
 dolijohdannainen, jonka kaava on



25 jossa $R^{5'}$ on vety, hydroksi tai ryhmä $-OR^8$, jossa R^8 tar-
 koittaa samaa kuin edellä, tai $R^{5'}$ on ryhmä $-CH_2OC_2H_5$, ja $R^{6'}$
 on vety, hydroksi tai ryhmä $-OR^{10}$, jossa R^{10} tarkoittaa sa-
 maa kuin edellä, tai $R^{6'}$ on ryhmä $-CH_2OC_2H_5$, syklisoidaan
 30 glyoksyylihapon ($O=CH-COOH$) kanssa vastaavan 1,2,3,4-tet-
 rahydrokarboliiniyhdisteen muodostamiseksi, joka dehydro-
 genoidaan vastaavan β -karboliini-3-karboksyylihapon etyy-
 liesterin muodostamiseksi, ja kun $R^{5'}$ tai $R^{6'}$ tarkoittaa
 hydroksia, hydroksiryhmä eetteröidään yhdisteellä, jonka
 35 kaava on



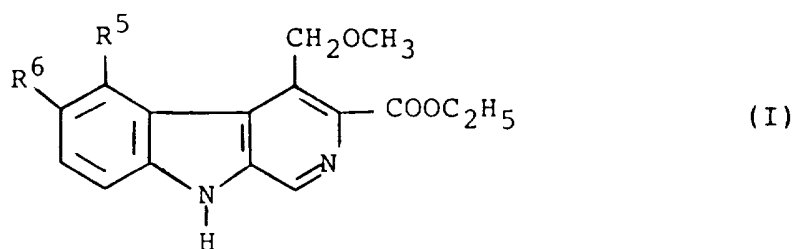
5 joissa kaavoissa R^8 ja R^{10} tarkoittavat samaa kuin edellä ja
X on kloori tai bromi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n
-n e t t u siitä, että valmistetaan etyyli-4-metoksime-
tyyli-5-etoksimetyyli- β -karboliini-3-karboksylaatti.

10 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n
-n e t t u siitä, että valmistetaan etyyli-4-metoksime-
tyyli-5-isopropoksi- β -karboliini-3-karboksylaatti.

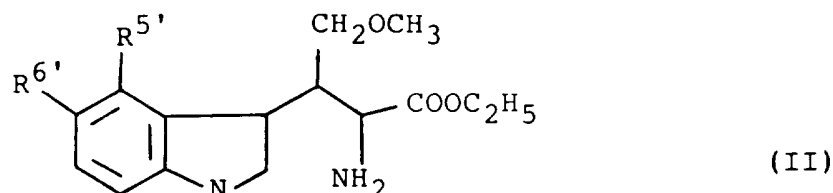
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara β -karbolin-3-karboxylsyraederivat med formeln



där R^5 är väte eller en grupp $-OR^8$, där R^8 är isopropyl eller isobutyl eller R^5 är en grupp $-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$, R^6 är väte eller en grupp $-OR^{10}$, där R^{10} är isopropyl eller isobutyl eller R^6 är en grupp $-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$, under förutsättning, att R^5 och R^6 inte bägge betecknar väte, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett indolderivat med formeln

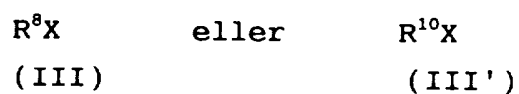
15



där R^4 betecknar samma som ovan, $R^{5'}$ är väte, hydroxi eller en grupp $-OR^8$, där R^8 betecknar samma som ovan, eller $R^{5'}$ är en grupp $-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$, och $R^{6'}$ är väte, hydroxi eller en grupp $-OR^{10}$, där R^{10} betecknar samma som ovan, eller $R^{6'}$ är en grupp $-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$, cykliseras med glyoxylsyra ($\text{O}=\text{CH}-\text{COOH}$) för bildande av en motsvarande 1,2,3,4-tetrahydrokarbolin-förening, vilken dehydrogeneras till motsvarande β -karbolin-3-karboxylsyraetylester, och där $R^{5'}$ och $R^{6'}$ betecknar hydroxi, företras hydroxigruppen med en förening med formeln

30

35



5 där R^8 och R^{10} betecknar samma som ovan och X är klor eller brom.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att etyl-4-metoximetyl-5-etoximetyl-
β-karbolin-3-karboxylat framställs.

10 3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att etyl-4-metoximetyl-5-isopropoxi-
β-karbolin-3-karboxylat framställs.