



(21) Patentansøgning nr.: 1039/87	(51) Int.Cl.5	C 07 D 491/052
(22) Indleveringsdag: 27 feb 1987		/(C 07 D 491/052,
(41) Alm. tilgængelig: 12 sep 1987		C 07 D 209:00,
(45) Patentets meddelelse bkg. den: 28 feb 1994		C 07 D 311:00)
(86) International ansøgning nr.: -		
(30) Prioritet: 11 mar 1986 US 838510		

(73) Patenthaver: \*American Home Products Corporation; 685 Third Avenue; New York, N.Y. 10017, US

(72) Opfinder: Alan Howard \*Katz; US, Christopher Alexander \*Demerson; US, Leslie George \*Humber; US

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou &amp; Co. A/S

(54) Substituerede 1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyrer, deres fremstilling samt farmaceutisk præparat indeholdende dem

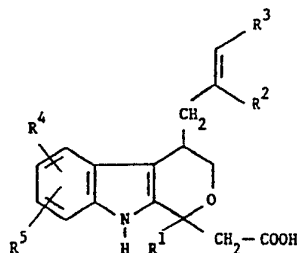
(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 3974179

(57) Sammendrag:

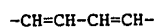
1039-87

Hidtil ukendte indol-derivater med formelen



I

hvor  $R^1$  er  $C_{1-4}$ -alkyl,  
 $R^2$  og  $R^3$  er hydrogen eller er tilsammen



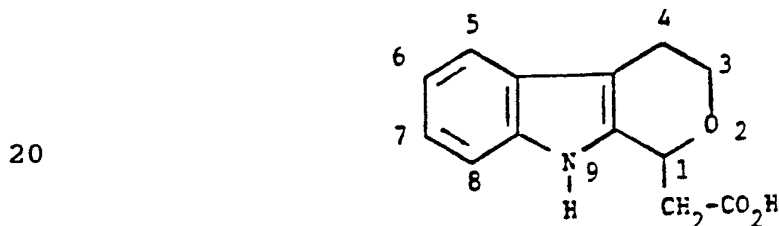
og danner en benzenring, og  
 $R^4$  og  $R^5$  er hydrogen,  $C_{1-6}$ -alkyl eller halogen,  
 samt farmaceutisk acceptable salte deraf kan frem-  
 stilles ved forskellige fremgangsmåder.

Forbindelserne har pharmacodynamiske egenska-  
 ber, især anti-inflammatorisk og analgetisk virkning, og  
 kan anvendes som lægemidler.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-indol-derivater, en fremgangsmåde til deres fremstilling samt farmaceutiske præparater indeholdende disse derivater.

5 Til trods for de fremskridt, der er gjort inden for de sidste 40 år med hensyn til udviklingen af midler til behandling af smertevoldende og inflammatoriske tilstande, findes der stadig et behov for effektive midler uden de bivirkninger, der er forbundet med de terapeutiske midler,  
10 der for øjeblikket anvendes hertil.

Opfindelsen angår især tricycliske eddikesyre-derivater, hvor disses tricycliske del er karakteristisk ved, at den har en indol-del annelleret til en pyranoring. Forbindelserne ifølge opfindelsen er især karakteristiske ved, at  
15 de er derivater af følgende tricycliske eddikesyre-system



1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre, hvor  
25 carbonatomerne i 1- og 4-stillingen og eventuelt i 5-, 6-, 7- og 8-stillingen er yderligere substituerede.

Indol-derivaterne ifølge opfindelsen, der er defineret  
nedenfor, har vist sig at have nyttige farmakodynamiske  
egenskaber uden at fremkalde uønskede bivirkninger. Bemærkel-  
30 sesværdige sider ved denne virkning er anti-inflammatorisk og analgetisk aktivitet.

I US patentskrift nr. 3.939.178 omtales 1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indoler og 1,3,4,9-tetrahydrothiopyrano[3,4-b]indoler med analgetisk og anti-inflammatorisk ak-  
35 tivitet, men uden substituenterne i forbindelserne ifølge opfindelsen. US patentskrifterne nr. 3.974.179 og nr.

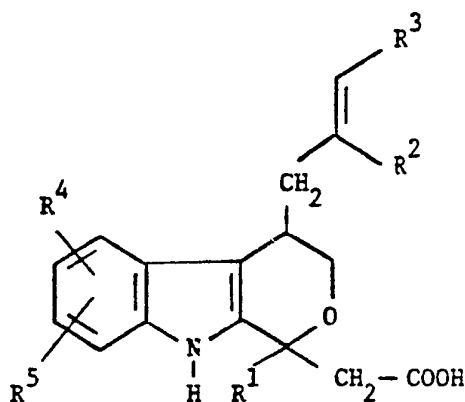
3.843.681 omhandler beslægtede forbindelser, og specielt i US patentskrift nr. 3.974.179 er der tale om forbindelser med samme virkninger som forbindelserne ifølge opfindelsen, men med en 4-alkyl-substituent. Struktur-aktiviteten af 5 forbindelserne ifølge opfindelsen er omtalt i enkeltheder i J. Med. Chem. 31, 2211-2217 (1988), jf. især side 2212, højre spalte, til side 2214, venstre spalte f.o. Det fremgår heraf, at forbindelser ifølge opfindelsen, hvori 4-substituenten er allyl eller benzyl, har en særlig kraftig analgetisk 10 virkning, som ikke udvises af de nært beslægtede forbindelser, i hvilke 4-substituenten er propyl, vinyl, homoallyl, phenyl eller phenethyl. Det bemærkes især, at 4-propyl-forbindelsen (forbindelse 19) er praktisk taget inaktiv, medens den tilsvarende 4-allyl-forbindelse (forbindelse 15) har 15 kraftig analgetisk virkning. Det bemærkes, at de to nævnte forbindelser tilhører tetrahydrocarbazol-rækken og ikke pyrano[3,4-b]indol-rækken, hvortil forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse hører, jf. den følgende definition af forbindelserne ifølge opfindelsen; der foreligger 20 ganske vist ikke data for 4-propyl-forbindelsen i pyrano[3,4-b]indol-rækken, men det fremgår dog klart af den ovennævnte artikel, at de opnåede farmakologiske resultater viser fagmanden på området, at såvel i tetrahydrocarbazol-rækken som i pyrano[3,4-b]indol-rækken er 4-allyl- og 4-benzyl-substituenten af særlig kritisk betydning for aktiviteten. Det 25 essentielle karakteristiske træk for disse substituent er et  $\pi$ -system indeholdende mindst to  $sp^2$ -hybridiserede C-atomer bundet til stilling 4 gennem en methylen-gruppe, og de 4-alkyl-substituerede forbindelser, der er beskrevet i US 30 patentskrift nr. 3.974.179 er ikke i besiddelse af dette karakteristiske træk.

Indol-derivaterne ifølge opfindelsen er ejendommelige ved, at de har den almene formel

3

5

10



(I)

hvor R<sup>1</sup> er C<sub>1-4</sub>-alkyl,

15

R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> er hydrogen, eller R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> danner sammen med de C-atomer, hvortil de er bundet, en benzenring, der eventuelt er substitueret med 4-halogen, 2,4-dihalogen, 3-trifluormethyl eller 4-methoxy, og R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> er hydrogen, C<sub>1-6</sub>-alkyl eller halogen,

eller er farmaceutisk acceptable salte deraf.

20

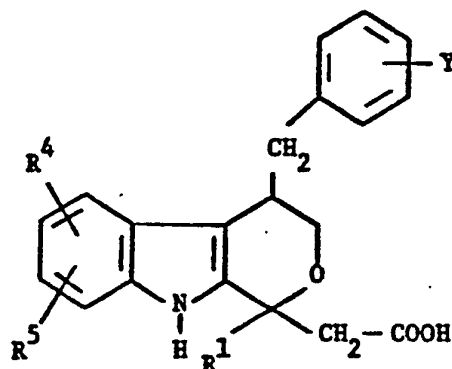
Når R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> er forbundet til dannelse af en usubstitueret benzenring, kan R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> tilsammen gengives ved formelen -CH=CH-CH=CH-.

25

Når R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> er forbundet til dannelse af en benzenring, der er substitueret med 4-halogen, 2,4-dihalogen, 3-trifluormethyl eller 4-methoxy, har forbindelserne ifølge opfindelsen formelen

30

35

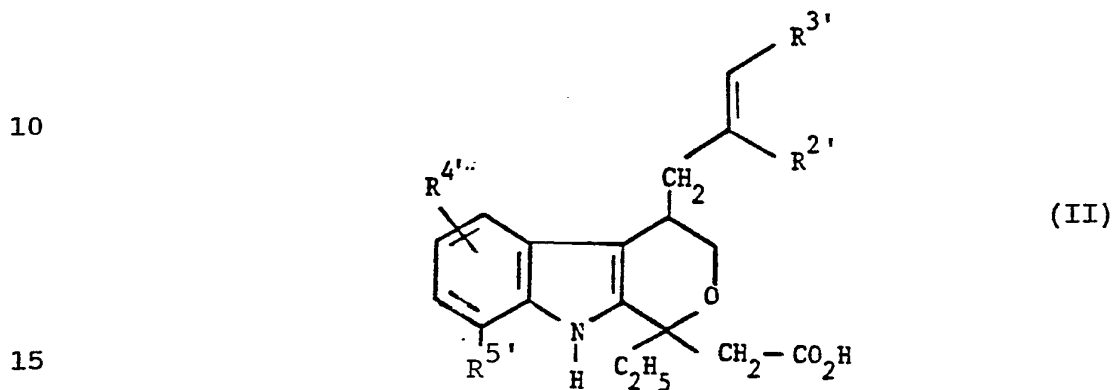


(XIV)

hvor  $R^1$ ,  $R^4$  og  $R^5$  har den ovenfor angivne betydning, og  
 $Y$  er 4-halogen, 2,4-dihalogen, 3-trifluormethyl eller  
 4-methoxy,

eller er farmaceutisk acceptable salte deraf.

5 En foretrukken udførelsesform for opfindelsen er  
 forbindelserne med den almene formel



i hvilken  $R^2'$  og  $R^3'$  er hydrogen, eller  $R^2'$  og  $R^3'$  danner  
 sammen med de C-atomer, hvortil de er bundet, en benzenring,  
 20 og  $R^4'$  og  $R^5'$  er hydrogen,  $C_{1-4}$ -alkyl eller halogen, og de  
 farmaceutisk acceptable salte deraf.

Yderligere foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen  
 er forbindelser med formlen II, hvor  $R^2$  og  $R^3$  er hydrogen,  
 eller  $R^2$  og  $R^3$  danner sammen med de C-atomer, hvortil de er  
 25 bundet, en benzenring,  $R^4$  er hydrogen eller 5-, 6- eller 7-  
 halogen,  $R^5$  er hydrogen, methyl, ethyl eller propyl, samt  
 de farmaceutisk acceptable salte deraf.

De mest foretrukne forbindelser ifølge opfin-  
 delsen er:

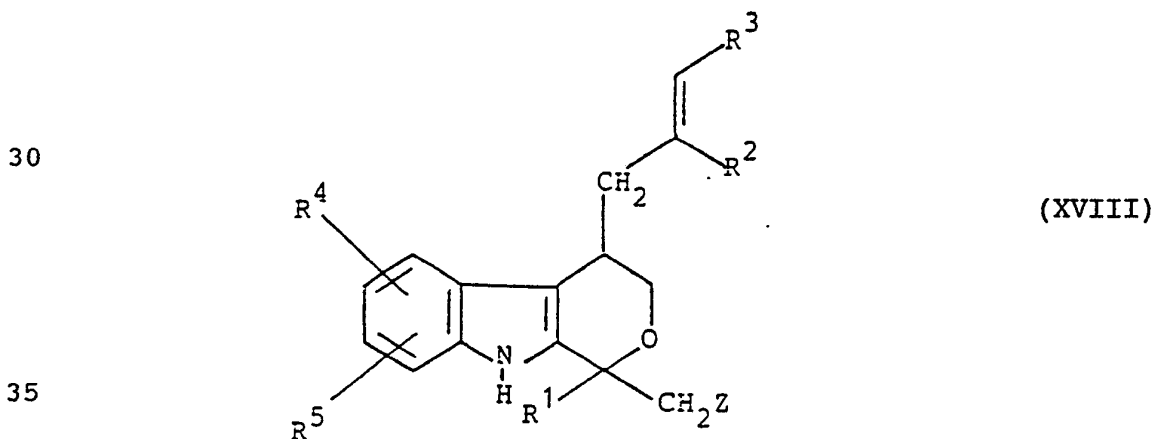
30 1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(phenylmethyl)-  
 -pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre,

7-chlor-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-8-methyl-  
 -4-(2-propenyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre,

1-ethyl-7-fluor-1,3,4,9-tetrahydro-8-methyl-  
 35 -4-(2-propenyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre,

- 8-chlor-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-5-methyl-  
 -4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre,  
 1,8-diethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(2-propenyl)-  
 -pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre,  
 5 1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-8-methyl-4-(2-pro-  
 penyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre,  
 7-chlor-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(phenyl-  
 methyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre,  
 6-brom-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(phenyl-  
 10 methyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre,  
 5-chlor-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-8-methyl-  
 -4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre,  
 7,8-dichlor-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-  
 -(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre,  
 15 7-chlor-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-8-methyl-  
 -4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre,  
 1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-8-methyl-4-(phenyl-  
 methyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre,  
 1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(2-propenyl)-8-  
 20 -propyl-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre og  
 1,8-diethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(2-propenyl)-  
 -pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre.

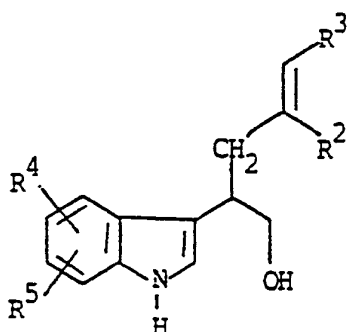
Indol-derivaterne ifølge opfindelsen kan fremstilles  
 ved en fremgangsmåde, der er ejendommelig ved, at man hydro-  
 25 lyserer en ester med den almene formel



hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  og  $R^5$  er som ovenfor defineret, og Z er  $-\text{CO}-\text{OCH}_3$  hvorpå man om ønsket opdeler den dannede syre i dens optiske isomere og/eller danner et farmaceutisk acceptabelt salt deraf. Esteren kan hydrolyseres ved alkalisk hydrolyse, f.eks. med NaOH eller KOH. Esterne med formlen (XVIII) er hidtil ukendte forbindelser.

Esterne (XVIII) kan fremstilles ved ringslutning af en  $\beta$ -substitueret tryptophol med den almene formel

10

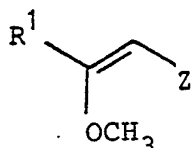


(VI)

15

hvor  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  og  $R^5$  er som ovenfor defineret, med en 3-methoxy-2-alkensyre-methylester med den almene formel

20

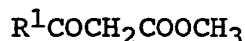


(VII)

25 hvor  $R^1$  og Z er som ovenfor defineret.

Ringslutningen, fremstillingen af den  $\beta$ -substituerede tryptophol og hydrolysen af esteren (XVIII) er alle eksemplificeret i reaktionsskemaerne for fremgangsmåderne A, B, C og D i det følgende. En alternativ metode til fremstilling af esteren (XVIII) omfatter kondensation af den  $\beta$ -substituerede tryptophol (VI) med en substitueret  $\beta$ -keto-ester med den almene formel

30



ved en fremgangsmåde analog med den i US patentskrift nr.

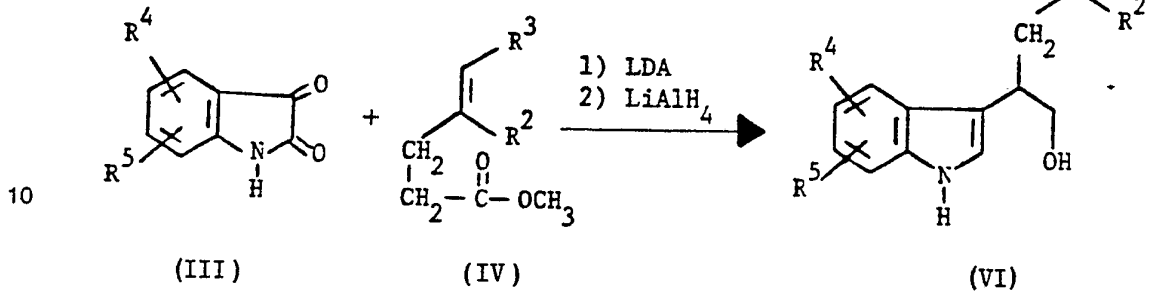
35 3.939.178 beskrevne.

Reaktionsskemaerne, der illustrerer fremgangsmåderne A, B, C og D, er vist i det følgende:

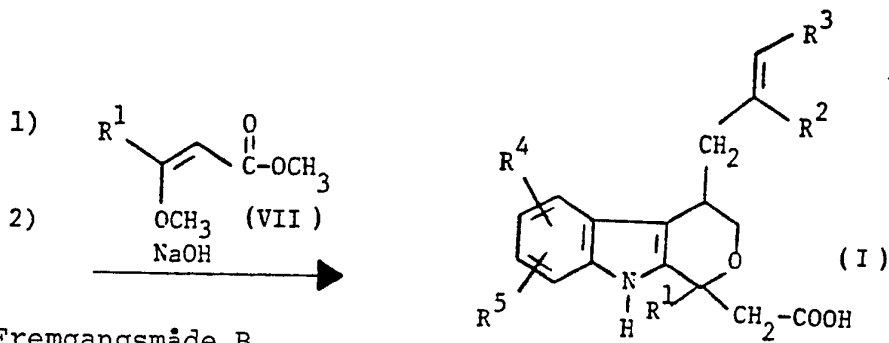
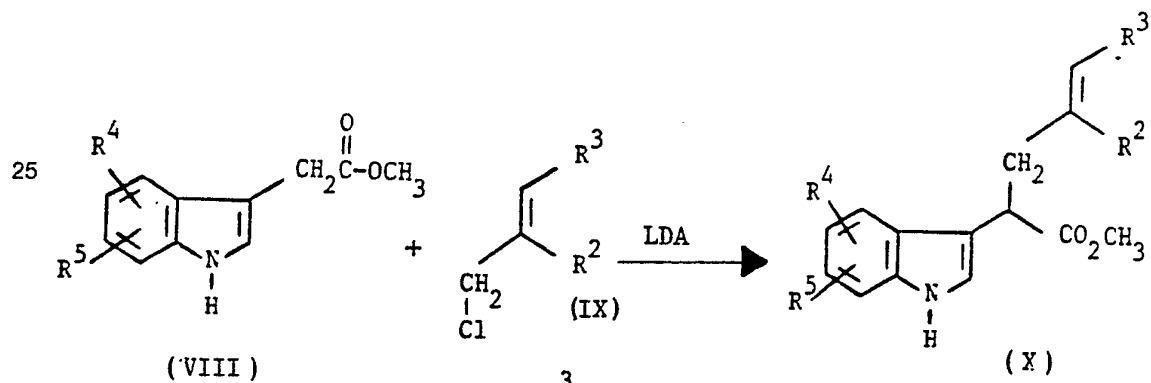
0

Fremgangsmåde A

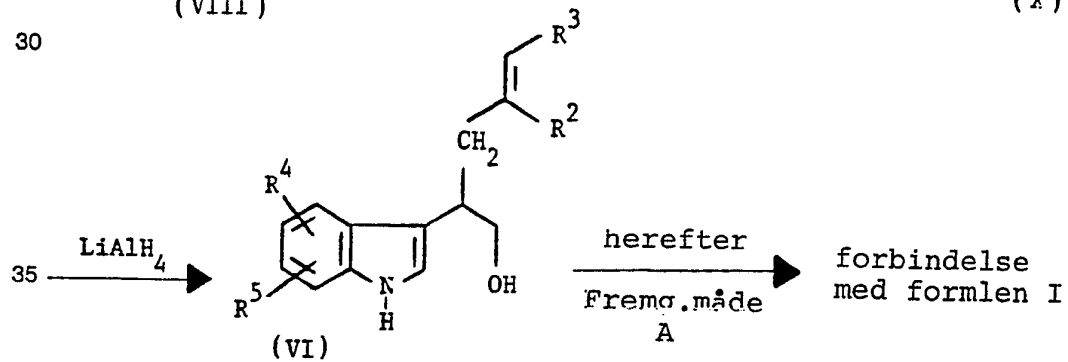
5



15

20 Fremgangsmåde B

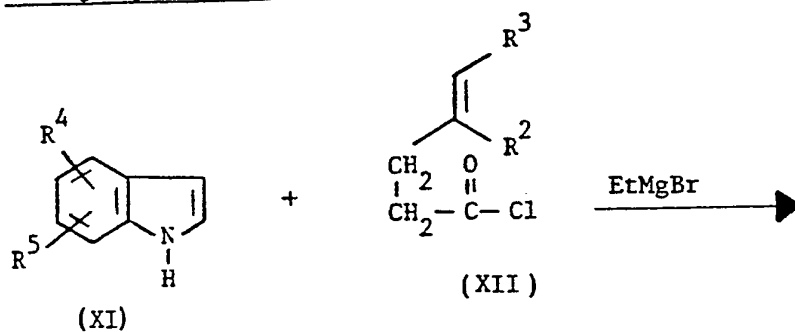
30



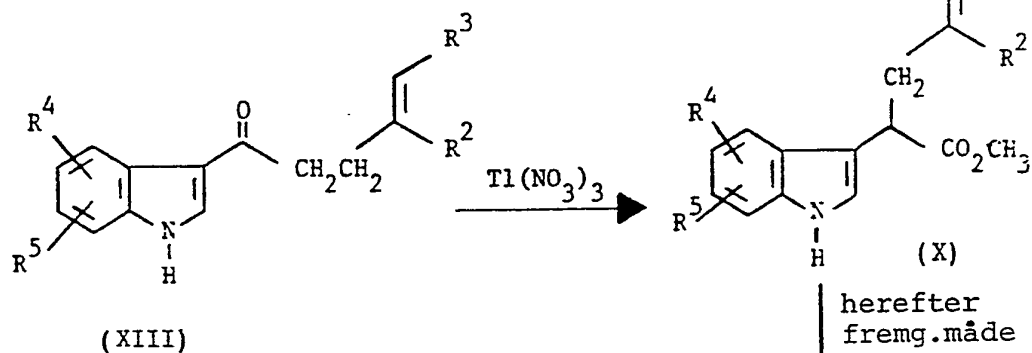
0

Fremgangsmåde C

5



10



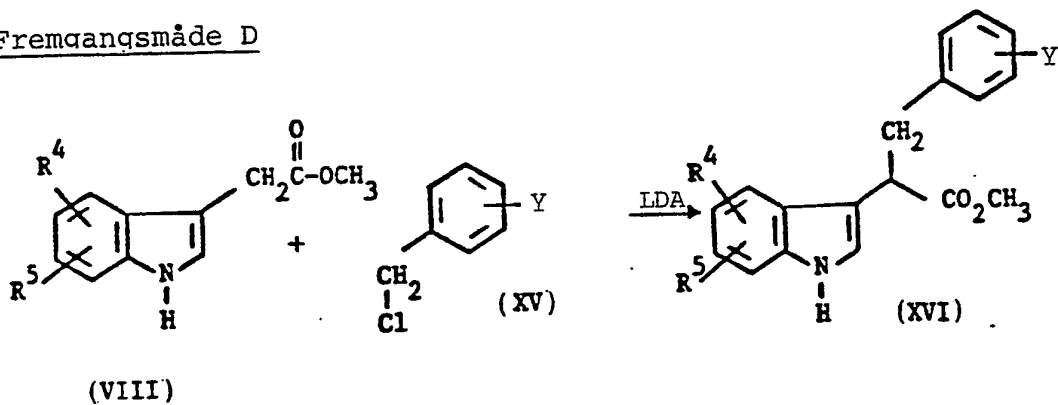
15

herefter  
fremg.måde  
B  
forbindelser med formlen (I)

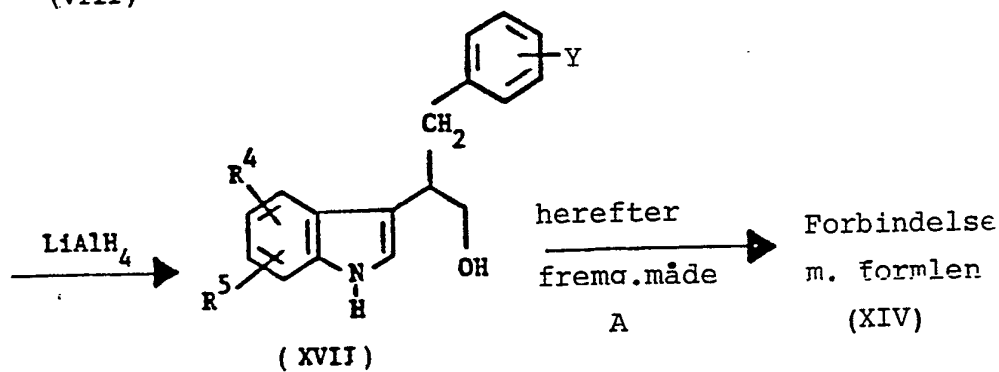
20

Fremgangsmåde D

25



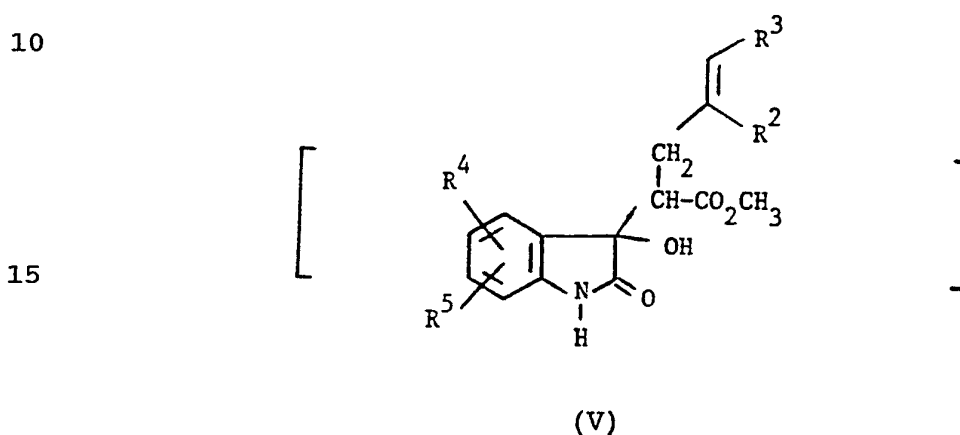
30



35

herefter  
fremg.måde  
A  
Forbindelse  
m. formlen  
(XIV)

Fremgangsmåde A er en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med formlen (I), ved hvilken en substitueret isatin med formlen (III), hvor  $R^4$  og  $R^5$  er som defineret for formlen (I), kondenseres med enolatet af carboxylsyre-esteren med formlen (IV), hvor  $R^2$  og  $R^3$  er som defineret for formlerne (I) og (II), hvilket giver hydroxyester-mellemproduktet med formlen



20

Mellemproduktet med formlen (V) reduceres, uden at blive isoleret, ved hjælp af et hydrid, f.eks.  $\text{LiAlH}_4$ , hvilket giver den  $\beta$ -substituerede tryptophol med formlen (VI), hvor  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  og  $R^5$  er som defineret ovenfor. Omsætning af den  $\beta$ -substituerede tryptophol med formlen (VI) med f.eks. 3-methoxy-2-alkansyre-methylester med formlen (VII), hvor  $R^1$  er som defineret for formlen (I), i nærvær af en Lewis-syre, f.eks. bortrifluoridetherat, efterfulgt af alkalisk hydrolyse, giver forbindelser med formlerne (I) og (II).

30 Alternativt giver kondensation med en substitueret  $\beta$ -keto-ester, efterfulgt af hydrolyse som beskrevet i US patentskrift nr. 3.939.178, forbindelser med formlerne (I) og (II).

Fremgangsmåde A anvendes til fremstilling af forbindelserne i eksemplerne 1 og 8-37, tabel II. De nødvendige isatiner med formlen (III) fremstilles som beskrevet af

35

Frank D. Popp i *Advances in Heterocyclic Chemistry* 18, 1-58 (1975).

Fremgangsmåde B er en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med formlen (I) og (II), ved hvilken en substitueret indol-3-eddikesyre-methylester med formlen (VIII), hvor  $R^4$  og  $R^5$  er som defineret for formlen (I), alkyleres med et organisk halogenid med formlen (IX), hvor  $R^2$  og  $R^3$  er som defineret for formlen (I), hvilket giver den  $\alpha$ -substituerede indol-3-eddikesyreester med formlen (X), hvor  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  og  $R^5$  er som defineret ovenfor. Esteren med formlen (X) reduceres, f.eks. med  $\text{LiAlH}_4$ , hvilket giver den  $\beta$ -substituerede tryptophol med formlen (VI), der er vist under fremgangsmåde A ovenfor. Forbindelsen med formlen (VI) kan omdannes til en forbindelse med formlen (I) og/eller (II) ved hjælp af fremgangsmåde A ovenfor.

Fremgangsmåde B anvendes til fremstilling af forbindelsen i eksempel 2, tabel II.

Fremgangsmåde C er en metode til fremstilling af forbindelser med formlen (I) og (II), ved hvilken en substitueret indol med formlen (XI), hvor  $R^4$  og  $R^5$  er som defineret for formlen (I), omsættes med et substitueret syrechlorid med formlen (XII), hvor  $R^2$  og  $R^3$  er som defineret for formlen (I), hvilket giver den substituerede 3-acylindol med formlen (XIII), hvor  $R^2$  og  $R^3$ ,  $R^4$  og  $R^5$  er som defineret ovenfor. Omløjring af forbindelsen med formlen (XIII) til mellemproduktet  $\alpha$ -substitueret indol-3-eddikesyreester med formlen (X), der er beskrevet under fremgangsmåde B, sker ved hjælp af thallium(III)nitrat ifølge E.C. Tayler m.fl., *J. Amer. Chem. Soc.* 98, 3037 (1976).

Fremgangsmåde C anvendes til fremstilling af forbindelserne ifølge eksempel 4 og 5, tabel II.

Fremgangsmåde D er en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med formlen (XIV), ved hvilken en substitueret indol-3-eddikesyre-methylester med formlen (VIII), hvor  $R^4$  og  $R^5$  er som defineret for formlen (XIV), alkyleres med et substitueret benzylhalogenid med formlen (XV), hvor Y er

som defineret for formlen (XIV), hvilket giver den  $\alpha$ -substituerede indol-3-eddikesyreester med formlen (XVI), hvor  $R^4$ ,  $R^5$  og Y er som defineret ovenfor. Esteren med formlen (XVI) reduceres, f.eks. med  $\text{LiAlH}_4$ , hvilket giver den  $\beta$ -substituerede tryptophol med formlen (XVII). Forbindelsen med formlen (XVII) kan omdannes til en forbindelse med formlen (XIV) ved den ovenfor beskrevne fremgangsmåde A.

Fremgangsmåde D anvendes til fremstilling af forbindelserne 40-45 i tabel II.

10 Den  $\beta$ -substituerede tryptophol (VI) kan fremstilles ved en alternativ fremgangsmåde analog med den, der er beskrevet i US patentskrift nr. 4.585.877.

Udtrykket "alkyl", som det anvendes her, repræsenterer ligekædede alkylgrupper med 1-6 carbonatomer og forgrenede 15 alkylgrupper med 3-4 carbonatomer og omfatter methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl og hexyl.

Udtrykket "lavere alkyl", som det anvendes her, repræsenterer ligekædede alkylgrupper med 1-4 carbonatomer og forgrenede alkylgrupper med 3-4 carbonatomer og omfatter 20 methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl og isobutyl.

Udtrykket "halogen", som det anvendes her, omfatter fluor, chlor, brom og iod.

Forbindelserne med formlen (I) danner salte med passende farmaceutisk acceptable uorganiske og organiske baser. 25 Disse afledte salte har lignende aktiviteter som den oprindelige syre og er omfattet af opfindelsens omfang. Syren med formlen (I) omdannes i udmærket udbytte til de tilsvarende farmaceutisk acceptable salte ved neutralisation af syren med en passende uorganisk eller organisk base. Saltene 30 indgives på samme måde som de oprindelige syreforbindelser. Egnede uorganiske baser til dannelse af disse salte omfatter f.eks. hydroxider, carbonater, bicarbonater eller alkoxider af alkalimetaller eller jordalkalimetaller, f.eks. natrium, kalium, magnesium og calcium. Det foretrukne salt er natriumsaltet. Egnede organiske baser omfatter følgende aminer: 35 lavere mono-, di- og tri-alkylaminer, hvis alkylgrupper

indeholder op til tre carbonatomer, såsom methylamin, dimethylamin, trimethylamin, ethylamin, di- og triethylamin og methylethylamin; mono-, di- og trialkanolaminer, hvis alkanolgrupper indeholder op til tre carbonatomer, såsom mono-,  
5 di- og triethanolamin; alkylendiaminer, som indeholder op til seks carbonatomer, såsom hexamethylendiamin; cycliske mættede eller umættede baser, der indeholder op til seks carbonatomer, såsom pyrrolidin, piperidin, morpholin, piperazin og deres N-alkyl- og N-hydroxyalkyl-derivater,  
10 såsom N-methylmorpholin og N-(2-hydroxyethyl)-piperidin, samt pyridin. Desuden skal nævnes de tilsvarende kvaternære salte, såsom tetraalkyl- (f.eks. tetramethyl-), alkyl-alkanol- (f.eks. methyltrimethanol- og trimethyl-monoethanol-) og cycliske ammoniumsalte, f.eks. N-methylpyridinium-, N-methyl-N-(2-hydroxyethyl)-morpholinium, N,N-  
15 -dimethyl-morpholinium- og N,N-dimethyl-piperidiniumsalte, der udmærker sig ved god vandopløselighed. I princippet kan imidlertid alle ammoniumsalte anvendes, når de er fysiologisk acceptable.

20 Omdannelsen til salte kan foretages ved hjælp af en række forskellige kendte metoder. Når det således drejer sig om salte af uorganiske baser, foretrækkes det at opløse syren med formlen (I) i vand indeholdende mindst 1 ækvivalent mængde hydroxid, carbonat eller bicarbonat.  
25 Det er en fordel at udføre reaktionen i et med vand blandbart organisk opløsningsmiddel, der er indifferent ved reaktionsbetingelserne, f.eks. methanol, ethanol eller dioxan, i nærvær af vand. Således giver anvendelse af natriumhydroxid, natriumcarbonat eller natrium-  
30 bicarbonat en opløsning af natriumsaltet. Inddampning af opløsningen eller tilsætning af et med vand blandbart opløsningsmiddel med en mere moderat polaritet, f.eks. en lavere alkanol, såsom butanol, eller en lavere alkanon, såsom ethylmethylketon, giver et fast salt,

0 hvis det er dette, der ønskes.

Når man skal fremstille et aminsalt, opløses syren med formlen (I) i et passende opløsningsmiddel af enten moderat eller lav polaritet, f.eks. ethanol, acetone, ethylacetat, diethylether og benzen. Mindst en 5 ækvivalent mængde af aminen svarende til den ønskede kation sættes derpå til opløsningen. Hvis det fremkomne salt ikke udfældes, kan det i reglen fås i fast form ved tilsætning af et blandbart fortyndingsmiddel med 10 lav polaritet, f.eks. benzen eller petroleumsether, eller ved inddampning. Hvis aminen er forholdsvis flygtig, kan eventuelt overskud let fjernes ved inddampning. Det foretrækkes at anvende hovedsagelig ækvivalente mængder af de mindre flygtige aminer.

15 Salte, hvor kationen er kvaternært ammonium, fremstilles ved at blande syren med formlen (I) med en ækvivalent mængde af det tilsvarende kvaternære ammoniumhydroxid i vandopløsning efterfulgt af afdampning af vandet.

20 Den foreliggende opfindelse omfatter diastereoisomerene, hvor 4-substituenten er enten cis eller trans i forhold til eddikesyrekæden i stilling 1.

Opfindelsen omfatter tillige de optiske isomere af forbindelserne med formlen (I), som er resultatet af asymmetriske centre i disse. Sådanne isomere kan 25 fås i hovedsagelig ren form ved hjælp af klassiske adskillellesmetoder og ved hjælp af sterisk reguleret syntese. Omfattet er den specifikke opdeling af 1-ethyl-1,3,-4,9-tetrahydro-4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre i de optiske isomere ved adskillelse af den tilsvarende [(1S)-endo]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2,2,1]heptan-2-yl-ester, efterfulgt af basisk hydrolyse. 30

De nyttige anti-inflammatoriske virkninger af pyranoindoleddikesyre-derivaterne med formlen (I) kan påvises ved farmakologiske standardprøver, f.eks. den 35 prøve, der kaldes: præventiv adjuvans-ødem.

0 Formålet med denne prøve er at fastslå prøve-  
medikamentets evne til at give en akut anti-inflammato-  
risk virkning hos rotter. Denne prøve er en primær  
screening for anti-inflammatoriske præparater.

Arter:

5 Der anvendes Sprague Dawley-hanrotter (180-200  
g). Dyrene har fri adgang til vand, men berøves foder  
18 timer før prøven.

Medikamenttilberedninger og indgift:

10 Der fremstilles Freund's komplette adjuvans ved at  
suspendere 5 mg dræbt og tørret Mycobacterium butyricum  
(Difco) i 1 ml mineralolie. Prøveforbindelserne opløses el-  
ler suspenderes i 0,5%'s "Tween" 80 i destilleret vand alt  
efter deres opløselighed. Til primær screening indgi-  
ves alle medikamenter via maveskylning i en arbitrær do-  
15 sis på 25 mg/kg peroralt i et volumen på 0,5 ml/100 g  
legemsvægt til grupper på 10 dyr.

Metodedetaljer:

20 Fremgangsmåden er i hovedtrækkene den, der er  
beskrevet af Wax m.fl. i J. Pharmacol. Exp. Ther. 192,  
166-171 (1975). Grupper af rotter injiceres intrader-  
malt i venstre bagpote med 0,1 ml Freund's komplette ad-  
juvans. Prøveforbindelsen eller bærestoffet indgives  
umiddelbart før adjuvanset og 24 og 48 timer efter adju-  
vanset (dag 0, 1 og 2). Voluminet af den injicerede bag-  
25 pote måles før injektion af adjuvans og 24 timer efter  
sidste medikamentindgift (dag 3) ved hjælp af et plethysmo-  
meter (Buxco Electronics Inc.). Forskellen mellem bag-  
potevoluminet på dag 0 og dag 3 repræsenterer ødemvolu-  
minet. "Etodolac" (25 mg/kg peroralt) medtages som po-  
30 sitiv kontrol.

Resultater:

35 Det gennemsnitlige ødemvolumen (udtrykt som  
ml  $\pm$  SEM) beregnes for hver gruppe, og den beskyttelse,  
der ydes af medikamentet, beregnes i procent:

0

$$\% \text{ beskyttelse} = \frac{(c-t) 100}{c}$$

5 hvor c er det gennemsnitlige ødemvolumen for de med bærestof (0,5%'s "Tween" 80 i destilleret vand) behandlede kontroldyr, og t er det gennemsnitlige ødemvolumen hos den med medikament behandlede gruppe.

#### Analgetisk aktivitet

10 En yderligere prøve til bestemmelse af anvendeligheden af forbindelserne ifølge opfindelsen betegnes som medikamentvirkninger på af phenylbenzoquinon fremkaldt vridning hos mus.

15 Formålet med denne prøve er at bestemme prøve-medikamenternes evne til at inhibere nociceptivt (smerte) repons hos mus injiceret med et kemisk irriterende stof. Denne prøve er en primær screening for både perifert og centralt virkende analgetiske medikamenter.

#### Arter:

20 c Schweizisk albinohanmus (15-25 g). Dyrene fastes i 18 timer før brug, men har fri adgang til vand.

#### Medikamenttilberedning og indgift:

25 Medikamenter opløses eller suspenderes ifølge deres opløselighed i 0,5%'s "Tween" 80 i destilleret vand. De indgives via mavesonde i et volumen på 5 ml/kg. Til primær screening indgives alle medikamenter i en arbitrær dosis på 25 mg/kg peroralt til en gruppe på 10 mus.

#### Metodedetaljer:

30 Der anvendes en modifikation af fremgangsmåden beskrevet af Siegmund m.fl. i Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729-731 (1957). Grupper på 5 mus doseres med prøveforbindelsen eller bærestof som kontrol. 60 minutter senere injiceres dyrene intraperitonealt med 0,3 ml/20 g legemsvægt af en 0,02%'s opløsning af phenylbenzoquinon (PBQ, 2-phenyl-1,4-benzoquinon) og anbringes i individuelle observationsbure. Antallet af vridende eller markvækrypende bevægelser, der foretages af hver mus i den

0 følgende periode på 15 minutter, optælles. Forsøget gen-  
tages med en anden gruppe på 5 mus, og det gennemsnitli-  
ge antal vridninger pr. mus i en gruppe på 10 mus bereg-  
nes.

5 Resultater:

Med medikament behandlede og med bærestof be-  
handlede kontrol-grupper sammenlignes, og den beskyttel-  
se, der ydes af medikamentet, beregnes i procent:

10 
$$\% \text{ beskyttelse} = \frac{(c-t) 100}{c}$$

hvor c er det gennemsnitlige antal vridninger hos kon-  
trolgruppen, og t er det gennemsnitlige antal vridnin-  
ger hos den med medikament behandlede gruppe.

15 Endnu en prøve, der anvendes til at bestemme  
anvendeligheden af forbindelserne ifølge opfindelsen,  
er en Randall Selitto-prøve på rotter.

Formålet med denne prøve er at bedømme styrken  
af perifert og centralt virkende medikamenter med hensyn  
20 til at inhibere rotters reaktion på smertefuld stimula-  
tion af en inflammeret pote.

Arter:

Sprague Dawley hanrotter (180-200 g) anvendes.  
Dyrene faster natten over før medikamentindgift.

25 Medikamenttilberedning og indgift:

Der fremstilles Freund's komplette adjuvans  
(FCA) ved at suspendere 5 mg dræbt og tørret Mycobacte-  
rium butyricum (Difco) i 1 ml mineralolie. Prøveforbin-  
delserne opløses eller suspenderes i 0,5%'s "Tween" 80  
30 i destilleret vand efter deres opløselighed. De indgives  
via mavesonde i et volumen på 0,5 ml/100 g legemsvægt  
til grupper på 10 dyr.

Metodedetaljer:

35 Der anvendes 10 rotter pr. gruppe. Fremgangs-  
måden er hovedsagelig som den, der er beskrevet af Ran-

0 dall og Selitto i Arch. Int. Pharmacodyn. 111, 409 (1957),  
og det apparat, der anvendes til at påføre tryk på poten  
(analgesimeter til rottepoter, Ugo Basile, Comerio, Ita-  
lien) er en modifikation af det, der er beskrevet af Gil-  
5 foil m.fl. i J. Pharmacol. 142, 1 (1963). I grundtrække-  
ne er instrumentet en anordning, der udøver en kraft,  
som stiger med en konstant hastighed. Kraften overvå-  
ges kontinuerligt af en viser, der bevæger sig langs en  
lineær skala, og måles i gram. Den inflammatoriske re-  
10 aktion påføres den venstre bagpote på rotter ved at in-  
jicere 0,1 ml Freund's adjuvans intradermalt. Prøveforbin-  
delse eller bærestof indgives 24 timer efter adjuvanset.  
Smertetærsklen (lyd) bestemmes 1 time senere i den in-  
flammerede pote hos den behandlede gruppe og kontrolgrup-  
15 pen.

Resultater og kriterier for aktivitet:

Hvert dyr, hvis aflæsning er 1,5 gange større  
end gennemsnitsaflæsningen hos kontrolgruppen, betrag-  
tes som reagerende (med analgetisk virkning) på behand-  
20 ling. Det antal dyr, der udviser analgetisk virkning,  
bestemmes derpå i hver gruppe.

ED<sub>50</sub> (den dosis, der giver analgesi hos 50%  
af dyrene) ved anvendelse af mindst 3 doser bestemmes  
derpå ved hjælp af den fremgangsmåde, der er beskrevet  
25 af Litchfield og Wilcoxon i J. Pharmacol. Exp. Ther. 96,  
99-113 (1949).

Typiske resultater, der opnås med forbindel-  
serne ifølge opfindelsen ved den ovennævnte prøve, er  
følgende:

30

35

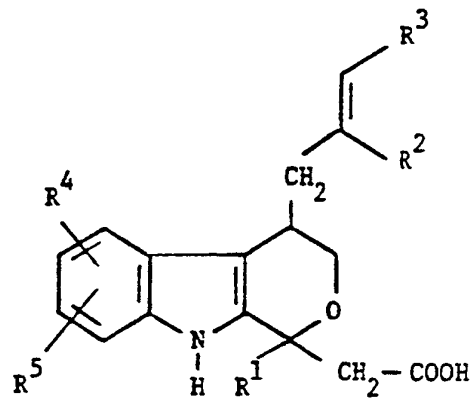
0

Tabel I

Substituerede 1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-1-  
-eddikesyrer

5

10



15

20

25

30

35

Eks.	Præventivt adjuv.-ødem <sup>*)</sup>	Phenylquinon- vr. hos mus <sup>*)</sup>	Randall- Selitto- prøve, rotte <sup>*</sup>
1	37	(1,9)	(0,003)
2	—	—	—
3	—	19	—
4	15	86	(0,5)
5	4	—	—
6	(3,2)	(18)	—
7	37	15	—
10	(7,8)	(7)	60 <sup>b</sup>
11	55	11	—
12	32 <sup>a</sup>	(9,5)	(1)
13	36	2	—
14	46	21	—
15	30	25	—
16	(3)	(5,5)	(0,012)
17	44	11	—
18	15	(3,2)	(0,8)
19	52	(3,3)	(1,6)
20	34	11	—

	Præventivt		Phenylquinon-	Randall-
	Eks. adjuv.-ødem <sup>*)</sup>		vr. hos mus <sup>*)</sup>	Selitto- prøve, rotte <sup>*)</sup>
5	21	40	11	—
	22	47	(4,7)	(0,25)
	23	0	(1,4)	—
	24	2	0	—
	25	—	(3,1)	—
10	26	—	10	—
	27	—	24	—
	29	—	(3,2)	—
	34	—	(1,4)	—
	40	60	47	—
15	41	—	30	—
	42	18 <sup>a</sup>	24 <sup>a</sup>	—
	43	25 <sup>a</sup>	47 <sup>a</sup>	—
	44	25 <sup>a</sup>	22 <sup>a</sup>	—
	45	45 <sup>a</sup>	29 <sup>a</sup>	—
20				

\*) De anførte tal er enten % inhibering ved 25 mg/kg eller ED<sub>50</sub> i mg/kg anført i parentes.

25 a Afprøvet ved 10 mg/kg  
b Afprøvet ved 5 mg/kg

Manglen på bivirkninger, der kendetegner forbindelserne ifølge opfindelsen, påvises ved akut-toksicitets-standardprøver som beskrevet af R.A. Turner i "Screening Methods in Pharmacology", Academic Press, New York og London, 1965, 152-163, og ved langvarig indgift af forbindelsen til varmblodede dyr.

Opfindelsen angår også farmaceutiske præparater, der er ejendommelige ved det i krav 14 og 15's kendetegnende dele angivne.

Når forbindelserne ifølge opfindelsen anvendes som anti-inflammatoriske og analgetiske midler til varmblodede dyr, indgives de oralt, alene eller i dose-

0 ringsformer, dvs. kapsler eller tabletter, kombineret  
med farmacologisk acceptable excipienser, såsom sti-  
velse, mælkesukker osv., eller de indgives oralt i form  
af opløsninger i passende bærestoffer, såsom vegetabil-  
5 ske olier eller vand. Forbindelserne ifølge opfindelsen  
kan indgives oralt i en doseringsform til protraheret  
frigivelse eller transdermalt i salver eller plastre.  
Forbindelserne ifølge opfindelsen kan også indgives i  
form af suppositorier.

10 Doseringsformen af forbindelserne med formlen I  
ifølge opfindelsen varierer alt efter den særlige for-  
bindelse, der vælges, og indgiftsmåden. Desuden varie-  
rer den i overensstemmelse med det individ, der behand-  
les. I reglen indgives forbindelserne ifølge opfindel-  
15 sen ved et koncentrationsniveau, som sikrer effektivitet  
uden nogen skadelige bivirkninger. Disse effektive  
anti-inflammatoriske og analgetiske koncentrationsni-  
veauer opnås i reglen inden for et terapeutisk inter-  
val på 1,0  $\mu$ g til 500 mg/kg pr. dag, og det foretrukne  
20 interval er 1,0  $\mu$ g til 100 mg/kg pr. dag. Det foretruk-  
ne anti-inflammatoriske dosisinterval er 1-20 mg/kg b.i.d.  
Den foretrukne analgetiske dosis er 1  $\mu$ g til 4 mg/kg  
b.i.d.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan indgives kombineret  
25 med ikke-steroide anti-inflammatoriske medikamenter, såsom "Acetoamino-  
phen", "Ibuprofen" og "Aspirin" og/eller sammen med opiat-analgetica,  
såsom codein, oxycodon og morfin sammen med de sædvanlige doser koffein.  
Når de anvendes kombineret med andre medikamenter, tilpasses doseringen  
af forbindelser ifølge opfindelsen i overensstemmelse hermed.

30 Forbindelserne ifølge opfindelsen har også antipyretisk  
aktivitet.

Opfindelsen vil i det følgende blive nærmere for-  
klaret ved hjælp af eksempler.

0

Eksempel 1

1-Ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]-indol-1-eddikesyre (isomer A) (I,  $R^1 = -C_2H_5$ ,  $R^2$  og  $R^3 = -CH=CH-CH=CH-$ ,  $R^4$  og  $R^5 = H$ )

5 Trin 1. Fremstilling af 3-phenylpropionsyre-methylester

En blanding af 118,2 g (788 mmol) 3-phenylpropionsyre, 5,9 g svovlsyre og 100 ml methanol opvarmes ved tilbagesvaling natten over. TLC-analyse viser, at der ikke er udgangsmateriale til stede, og reaktionsblandingen inddampes i vakuum. Remanensen opløses i 200 ml ethylether, vaskes med 100 ml natriumbicarbonat, tørres med magnesiumsulfat, filtreres og inddampes, hvilket giver 124,4 g (96,3%) ester som en gyldenbrun olie.

IR (rent) 3020, 2940, 1730  $cm^{-1}$ .

15 Trin 2. Fremstilling af  $\beta$ -(phenylmethyl)-1H-indol-ethanol

Til en opløsning af lithium-diisopropylamin i tetrahydrofuran/cyclohexan (2,2 M, 136,4 ml, 300 mmol) afkølet til  $-78^{\circ}C$  under nitrogenatmosfære sættes en opløsning af 44,6 g (272 mmol) 3-phenylpropionsyre-methylester (fremstillet i trin 1) i 150 ml tør tetrahydrofuran. Blandingen omrøres i 30 minutter. En opløsning af 20,0 g (136 mmol) isatin i 300 ml tetrahydrofuran tildryppes, og blandingen får lov at varme op til stuetemperatur i 3 timer. Reaktionen afbrydes med 500 ml mættet ammoniumchlorid, og lagene adskilles; det vandige lag vaskes med 2 x 150 ml ether. De kombinerede organiske ekstrakter tørres med magnesiumsulfat, filtreres og inddampes, hvilket giver 71,8 g brun olie. 3-Phenylpropionsyre-methylester fjernes ved destillation ( $95^{\circ}C/1,5$  mm), og remanensen (50,6 g) opløses i 300 ml tør tetrahydrofuran og sættes langsomt til en afkølet ( $0^{\circ}C$ ) blanding af 18,56 g (489 mmol) lithiumaluminiumhydrid i 225 ml tetrahydrofuran. Blandingen får lov at varme op til stuetemperatur og opvarmes derpå under tilbagesvaling i 3 timer. Derpå afkøles blandingen i isvandsbad, og der tilsættes langsomt 250 ml vand. Saltene opsamles ved fil-

35

0 trering og vaskes med 3 x 400 ml ether. Det organiske  
lag skilles fra filtratet og tørres med magnesiumsulfat,  
filtreres og inddampes, hvilket giver 35,5 g rødbrun o-  
lie. Dette materiale renses ved lynchromatografi (30%  
5 ethylacetat/hexan, silicagel), hvilket giver tryptophol  
som en brun olie (16,02 g, 46,9%).

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$   $\delta$ : 8,08 (s, 1H),  
7,65 (d, 1H, J = 7,5 Hz),  
7,36 (d, 1H, J = 7,5 Hz),  
10 7,18 (m, 7H),  
7,01 (d, 1H, J = 2,0 Hz),  
3,84 (d, 2H, J = 5,0 Hz),  
3,43 (dt, 1H, J = 7,5 Hz),  
3,10 (d, 2H, J = 8,0 Hz) og  
1,79 (s, 1H).

15 IR (rent) 3420, 3020  $\text{cm}^{-1}$ .

Trin 3. Fremstilling af 1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-  
-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre-  
-methylester

20 En opløsning af 15,97 g (63,6 mmol)  $\beta$ -(phenyl-  
methyl)-1H-indol-ethanol (fremstillet i trin 2), 9,95 g  
(76 mmol) methylpropionylacetat og 1,60 g p-toluensulfon-  
syre i 500 ml benzen opvarmes under tilbagesvaling i 3  
timer, og vand opsamles med et Jean-Stark-apparat. Re-  
25 aktionsblandingen afkøles til stuetemperatur og vaskes  
med 200 ml 5%'s vandigt natriumbicarbonat, 200 ml vand,  
tørres med magnesiumsulfat, filtreres og inddampes,  
hvilket giver 21,37 g af det rå produkt. Diastereomere-  
ne fraskilles ved lynchromatografi (13% ethylacetat/hex-  
30 an, silicagel), hvilket giver Isomer A (højest Rf, 2,26  
g, 9,8%) og Isomer B (lavest Rf, 2,23 g, 9,8%) som gule  
olier.

0

Isomer A:

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$   $\delta$ : 9,17 (s, 1H),  
 7,42-7,00 (m, 9H),  
 3,80 (m, 2H),  
 5 3,72 (s, 3H),  
 3,20 (m, 2H),  
 3,01 (d, 1H, J = 17 Hz),  
 2,80 (d, 1H, J = 17 Hz),  
 2,85 (m, 1H),  
 10 2,05 (q, 2H, J = 7,5 Hz) og  
 0,90 (t, 3H, J = 7,5 Hz).  
 IR (KBr) 3420, 1725  $\text{cm}^{-1}$ .

Isomer B:

15  $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$   $\delta$ : 8,88 (s, 1H),  
 7,38-7,00 (m, 9H),  
 3,84 (m, 2H),  
 3,70 (s, 3H),  
 3,04 (d, 1H, J = 17,5 Hz),  
 20 2,78 (d, 1H, J = 17,5 Hz),  
 3,15 (m, 2H),  
 2,82 (m, 1H),  
 2,20 (q, 2H, J = 7,5 Hz), og  
 0,82 (t, 3H, J = 7,5 Hz).  
 25 IR (KBr) 3440, 1725  $\text{cm}^{-1}$ .

Trin 4: Fremstilling af 1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-  
-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre

3,0 g (8,25 mmol) 1-ethyl-4-(phenylmethyl)-  
 -1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre-meth-  
 30 ylester Isomer A (fremstillet i trin 3) opløses i 100 ml  
 ethanol, og der tilsættes 100 ml 10%'s vandigt natriumhy-  
 droxid. Blandingen opvarmes under tilbagesvaling i 2 ti-  
 mer og inddampes derpå til en uklar vandig opløsning.  
 Der tilsættes saltsyre, indtil blandingen er sur. Derpå  
 35 vaskes den med 2 x 100 ml ether, og de kombinerede ether-  
 ekstrakter tørres med magnesiumsulfat, filtreres og ind-

0 dampes, hvilket giver 2,8 g næsten hvidt skum. Dette ma-  
 teriale omkrystalliseres fra benzen/petroleumsether,  
 hvilket giver 2,30 g (80%) ren syre som hvidt fast stof,  
 smeltepunkt 144-146°C.

5  $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$   $\delta$ : 8,70 (s, 1H),  
 7,43-7,03 (m, 9H),  
 3,87 (d, 2H,  $J = 2,5$  Hz),  
 3,23 (m, 2H),  
 2,97 (d, 2H,  $J = 3,0$  Hz),  
 10 2,85 (m, 1H),  
 2,04 (m, 2H) og  
 0,93 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz).

IR (KBr) 3380, 3260, 1740  $\text{cm}^{-1}$ .

Analyse: Beregnet for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ :

15 C 75,62, H 6,63, N 4,01.

Fundet: C 75,96, H 6,43, N 3,99.

Fremstilling af 1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(phenylmeth-  
 yl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre, natriumsalt (Isomer A)

20 2,6 ml 1N vandig NaOH-opløsning sættes til en  
 omrørt opløsning af 0,965 g (2,76 mmol) 1-ethyl-1,3,4,9-  
 -tetrahydro-4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddike-  
 syre i 50 ml methanol. pH justeres til 7,75 ved tilsæt-  
 ning i portioner af 1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(phenyl-  
 25 methyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre. Den opnåede op-  
 løsning inddampes til tørhed og optages derpå i benzen  
 og inddampes (2 gange). Remanensen opløses i 8 ml ethyl-  
 acetat, og der tilsættes langsomt 30 ml petroleumsether  
 (30-60°C). Det bundfald, der dannes, omrøres i en time,  
 30 filtreres, vaskes med petroleumsether og tørres, hvil-  
 ket giver 1,0 g (98%) af saltet som hvidt fast stof, smel-  
 tepunkt 180-190°C (sønderdeling).

0

NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):			Kemisk
Antal protoner	Type		forskydning (δ)
3	CH <sub>3</sub>		0,84 (t, J = 8)
2	CH <sub>2</sub>		2,0 (2q, J = 8)
7	3CH <sub>2</sub> , CH		2,2-3,9 (m)
9	aromatiske		6,9-7,2 (m)

5

Analyse: Beregnet: C 71,14, H 5,97, N 3,77.  
Fundet: C 70,41, H 6,03, N 3,74.

Eksempel 21-Ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]-indol-1-eddikesyre-methylester (Isomer A)Trin 1. Fremstilling af indol-3-eddikesyre-methylester

25 g (143 mmol) indol-3-eddikesyre opløses i 500 ml methanol, og der tilsættes 5 ml koncentreret svovlsyre. Den opnåede opløsning opvarmes under tilbagesvaling natten over. TLC-analyse viser, at der ikke forekommer udgangsmateriale, og reaktionsblandingen inddampes i vakuum. Remanensen opløses i 300 ml ethylether, vaskes med 5%'s vandigt natriumbicarbonat (2 x 150 ml), tørres med magnesiumsulfat, filtreres og inddampes til 24,09 g (89,1%) af esteren som en bourgognefarvet olie.

IR (rent) 3400, 1720 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 8,17 (s, 1H),  
7,62 (d, 1H J = 6,7 Hz),  
7,32-7,07 (m, 4H),  
3,79 (s, 3H) og  
3,70 (s, 3H).

Trin 2. Fremstilling af α-(phenylmethyl)-1H-indol-3-eddikesyre-methylester

Til en 2-liters 3-halset rundbundet kolbe udstyret med tilsætningstragt sættes under nitrogen 300 ml tør tetrahydrofuran (THF) og 68,75 ml (132 mmol) 1,92 M lithiumdiisopropylamid i cyclohexan/THF og en opløsning af 11,36 g (60 mmol) indol-3-eddikesyre-methylester i 300 ml tør tetrahydrofuran tildryppes. Derpå får blandingen lov at forblive på -78°C i 15 minutter,

0 hvorpå der tildryppes en opløsning af 7,59 g (60 mmol)  
benzylchlorid i 300 ml tetrahydrofuran. Reaktionsblan-  
dingen skal omrøres kraftigt, så at den udfældede di-an-  
ion af indol-3-eddikesyre-methylester omsættes fuldstæn-  
dig med benzylchloridet. Efter 3 timers forløb viser  
5 TLC-analyse, at udgangsmaterialet er fuldstændig opbrugt,  
og der tilsættes 200 ml mættet vandigt ammoniumchlorid.  
Det vandige lag fraskilles og vaskes med 2 x 100 ml e-  
ther. De kombinerede etherekstrakter sættes til det or-  
ganiske lag, som tørres med magnesiumsulfat, filtreres  
10 og inddampes til 15,0 g (kvantitativt udbytte) rødbrun-  
olie. Dette materiale reduceres til den tilsvarende  
tryptophol uden yderligere rensning.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$   $\delta$ : 8,09 (s, 1H),  
7,73 (d, 1H, J = 7 Hz),  
15 7,40-7,09 (m, 9H),  
4,19 (dd, 1H),  
3,59 (s, 3H),  
3,47 (dd, 1H) og  
3,20 (dd, 1H).

20 IR (rent) 3400, 1730  $\text{cm}^{-1}$ .

### Trin 3. Fremstilling af $\beta$ -(phenylmethyl)-1H-indol-ethanol

De 15 g rå  $\alpha$ -(phenylmethyl)-1H-indol-3-eddike-  
syre-methylester, der fås i trin 2 (60 mmol), opløses i  
100 ml tør tetrahydrofuran og tildryppes en afkølet sus-  
25 pension af 2,73 g (72 mmol) lithiumaluminiumhydrid i 300  
ml tetrahydrofuran. Blandingen får lov at varme op til  
stuetemperatur og tilbagesvales derpå i 1,5 timer (opvarm-  
ning er i reglen ikke påkrævet til denne reaktion). Blan-  
dingen afkøles i et isvandsbad, og der tildryppes 150 ml  
30 1N saltsyre. Det vandige lag fjernes, og det organiske  
lag vaskes med 2 x 100 ml mættet natriumbicarbonat, tør-  
res med magnesiumsulfat, filtreres og inddampes, hvilket  
giver 15,06 g (kvantitativt udbytte) brun olie med samme  
fysiske egenskaber som det produkt, der fås i eksempel 1,  
35 trin 2. Dette materiale cycliseres til pyranoindolen i  
trin 4 uden yderligere rensning.

0 Trin 4. Fremstilling af 1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-  
-(phenylmethyl)pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre-  
-methylester

Den rå  $\beta$ -(phenylmethyl)-1H-indol-ethanol fra trin  
 3 (15,06 g, 60 mmol) opløses i 250 ml methylenchlorid.  
 5 Der tilsættes 10,68 g (72 mmol) 2-methoxy-2-penten-  
 syre-methylester efterfulgt af 2,5 ml bortrifluorid-  
 etherat, og blandingen omrøres ved stuetemperatur natten  
 over. TLC-analyse viser, at reaktionen er fuldstændig,  
 og der tilsættes 200 ml mættet natriumbicarbonat. Det  
 10 organiske lag fraskilles og vaskes med 2 x 100 ml vand,  
 tørres med magnesiumsulfat, filtreres og inddampes,  
 hvilket giver et råprodukt, som renses ved lynchromato-  
 grafi (13% ethylacetat/hexan, silicagel). Der fås 2,5 g  
 15 (11,5% baseret på 3 trin) næsten ren Isomer A. Proton-  
 -NMR af denne forbindelse svarer til den prøve, der frem-  
 stilles som beskrevet i eksempel 1, trin 3.

Eksempel 3

20 1-Ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]-  
indol-1-eddikesyre (Isomer B) (I, R<sup>1</sup> = -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> =  
-CH=CH-CH=CH-, R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> = -H)

2,19 g (6,0 mmol) 1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-  
 -4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-eddikesyre-methyl-  
 25 ester Isomer B (fremstillet i eksempel 1, trin 3) sættes  
 til en blanding af 65 ml 10%'s vandigt natriumhydroxid  
 og 65 ml ethanol, og reaktionsblandingen opvarmes under  
 tilbagesvaling i 2 timer. Derpå inddampes blandingen  
 til tørhed, og der sættes en 1:1 blanding af 10%'s na-  
 30 triumhydroxid/ether til remanensen. Det vandige lag fra-  
 skilles, syrnes med koncentreret saltsyre og ekstraheres  
 flere gange med ether. De kombinerede etherekstrakter  
 tørres med magnesiumsulfat, filtreres og inddampes, hvil-  
 ket giver 1,68 g (80%) læderbrungult fast stof. Dette  
 35 materiale renses ved hjælp af lynchromatografi (30% ethyl-  
 acetat/hexan, silicagel), hvilket giver 410 mg materiale,  
 som omkrystalliseres fra benzen/petroleumsehter, hvilket

0 giver 315 mg (15%) syre som et hvidt fast stof, smeltepunkt 171-173°C.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,48 (s, 1H),  
 7,39-7,01 (m, 9H),  
 3,90 (dd, 2H,  $J = 7,5$  Hz,  
 5  $J = 2,5$  Hz),  
 3,19 (m, 2H),  
 3,02 (d, 2H,  $J = 3$  Hz),  
 2,88 (m, 1H),  
 2,15 (m, 2H) og  
 10 0,89 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz).

IR (KBr) 3390, 1722  $\text{cm}^{-1}$ .

Analyse: Beregnet for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ :

C 75,62, H 6,63, N 4,01.

Fundet: C 75,76, H 6,35, N 3,95.

15

#### Eksempel 4

1,8-Diethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(phenylmethyl)-pyrano-  
[3,4-b]indol-1-eddikesyre (I,  $\text{R}^1 = -\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{R}^2$  og  $\text{R}^3 =$   
 20  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $\text{R}^4 = -\text{H}$ ,  $\text{R}^5 = 8-\text{C}_2\text{H}_5$ )

Trin 1. Fremstilling af 1-(7-Ethyl-1H-indol-3-yl)-3-  
-phenylpropanon

Til en kraftigt omrørt opløsning af ethylmagnesiumbromid (2,85 M i ether, 0,07 mol, 24,6 ml) i 50 ml vandfri ether dryppes en opløsning af 7,25 g (0,05 mol)  
 25 7-ethyl-1H-indol i 25 ml benzen i løbet af 10 minutter. Den opnåede bleggrønne blanding opvarmes ved tilbagesvaling i 2 timer og afkøles så til  $-10^\circ\text{C}$  med et bad af tøris og methanol. En opløsning af 8,43 g (0,05 mol) hydrocinnamoylchlorid i 20 ml benzen tildryppes i løbet  
 30 af 45 minutter. Reaktionsblandingen får lov at varme op til stuetemperatur; efter yderligere 2 timer påvises intet udgangsmateriale ved TLC-analyse. Der sættes 30 ml 10%'s vandigt ammoniumchlorid til reaktionsblandingen, og der dannes et hvidt bundfald, som opsamles ved fil-  
 35 trering, vaskes med ether og tørres i vakuum, hvilket giver 7,78 g (56%) ønsket keton, smeltepunkt 140-141,5°C.

0

IR (CHCl<sub>3</sub>) 3465, 1645 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 9,39 (s, 1H),

8,30 (d, 1H),

7,80 (d, 1H),

5

3,12 (s, 4H),

2,88 (q, 2H) og

1,32 (t, 3H).

Trin 2. Fremstilling af 7-ethyl-α-(phenylmethyl)-1H-  
-indol-3-eddikesyre-methylester

10

Ifølge den af E.C. Taylor m.fl. i J. Amer.

Chem. Soc. 98, 3037 (1976) beskrevne metode sættes en

opløsning af 2,77 g (10 mmol) 1-(7-ethyl-1H-indol-3-yl)-

-3-phenylpropanon i en 1:1 blanding af methanol og tri-

methylorthoformiat (25 ml) til 4,88 g (11 mmol) thallium-

15

(III)-nitrat-trihydrat, og blandingen opvarmes ved tilba-

gesvalning, indtil udfældningen af thallium(I)nitrat er

fuldstændig (ca. 3 timer). Den mørkebrune blanding for-

tyndes med 25 ml ether, og thallium(I)nitratet fjernes

ved filtrering. Filtratet vaskes først med 1 x 50 ml

20

portioner af vand, derpå 5%'s vandigt natriumbicarbonat

og endelig vand og tørres derpå med vandfrit MgSO<sub>4</sub>.

Inddampning af filtratet og lynchromatografi af det rå

produkt (20% ethylacetat/hexan, silicagel) giver esteren

som 0,98 g (31,9%) rødbrun olie.

25

IR (CHCl<sub>3</sub>) 3485, 1735 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 8,35 (s, 1H),

7,70 (dd, 1H),

7,15 (m, 3H),

30

4,28 (m, 1H),

3,75 (s, 3H),

3,35 (s, 3H),

2,80 (q, 2H) og

1,25 (m, 3H).

35

0 Trin 3. Fremstilling af 7-ethyl- $\beta$ -(phenylmethyl)-1H-  
-indol-ethanol

Til en omrørt suspension af 0,702 g (18,5 mmol)  
lithiumaluminiumhydrid i 80 ml vandfri tetrahydrofuran  
under nitrogen ved 0°C sættes langsomt (ca. 1,5 timer)  
5 en opløsning af 5,17 g (16,8 mmol) 7-ethyl- $\alpha$ -(phenylme-  
thyl)-1H-indol-3-eddikesyre-methylester (fremstillet i  
trin 2) i 30 ml vandfri tetrahydrofuran. Den opnåede  
mørkerøde blanding opvarmes under tilbagesvaling i 2 ti-  
10 mer. Den afkøles til 0°C, og reaktionen afbrydes ved  
tildrypning af 40 ml vand. De udfældede aluminiumsalte  
fjernes ved filtrering og vaskes med ether. Filtratla-  
gene adskilles, og det vandige lag vaskes med ether. De  
kombinerede etherlag vaskes med mættet natriumchlorid,  
15 tørres med vandfrit magnesiumsulfat og inddampes, hvil-  
ket giver den ønskede alkohol som 4,51 g (96%) brun olie.

IR (CHCl<sub>3</sub>) 3570, 3480 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6,8-8,40 (m, 10H),

3,0-4,10 (m, 5H),

20 2,80 (q, 2H) og

1,32 (t, 3H).

Trin 4. Fremstilling af 1,8-diethyl-1,3,4,9-tetrahydro-  
-4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddike-  
syre (Isomer A)

25 5,86 g (21,0 mmol) 7-ethyl- $\beta$ -(phenylmethyl)-  
-1H-indol-ethanol (fremstillet i trin 3), 4,69 g (36,0  
mmol) methylpropionylacetat og 0,49 g (2,6 mmol) p-tolu-  
ensulfonsyre opløses i 175 ml benzen og opvarmes under  
tilbagesvaling i 5 timer, og vand opsamles med et Dean &  
30 Stark-apparat. Blandingen vaskes med 2 x 50 ml mættet  
natriumbicarbonat, tørres (MgSO<sub>4</sub>), filtreres og inddampes,  
hvilket giver den rå methylester. Dette materiale oplø-  
ses i en blanding af 125 ml ethanol og 125 ml 10%'s van-  
digt natriumhydroxid, og blandingen opvarmes under til-  
35 bagesvaling i 2,5 timer. Den inddampes derpå til tørhed,  
og der sættes en blanding af 100 ml ether og 50 ml 10%'s

0 vandigt natriumhydroxid til remanensen. Lagene adskil-  
 les, og det vandige lag syrnes med koncentreret saltsy-  
 re og ekstraheres med 2 x 100 ml ether. De kombinerede  
 etherekstrakter tørres med vandfrit  $MgSO_4$ , filtreres og  
 5 inddampes, hvilket giver det rå produkt som et læderbrunt  
 fast stof (udbytte 44%). Diastereomerene adskilles del-  
 vis ved lynchromatografi (30% ethylacetat/hexan, med  
 $H_3PO_4$  behandlet silicagel), og en del af de blandede frak-  
 tioner fra kolonnen adskilles ved hjælp af HPLC (Waters  
 10 Assoc. C18, Prep 500). Isomeren, der elueres først på C18-  
 kolonnen, betegnes Isomer A og har et smeltepunkt på  
 147-148,5°C; den anden isomer betegnes Isomer B og har  
 et smeltepunkt på 158-159,5°C. Hver isomer omkrystalli-  
 seres fra benzen/petroleumsether = 1:3.

15 Isomer A

IR (KBr) 3600-2600, 3330, 1740  $cm^{-1}$ .

Analytisk HPLC: 97,88% isomerisk renhed.

Analyse: Beregnet for  $C_{24}H_{27}NO_3$ :

20 C 76,35, H 7,22, N 3,71.

Fundet: C 76,28, H 7,25, N 3,81.

Eksempel 5

25 1,8-Diethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(phenylmethyl)-pyrano-  
 [3,4-b]indol-1-eddikesyre (Isomer B)

Fremstillet i eksempel 4, trin 4.

IR (KBr) 3600-2600, 3460, 1700  $cm^{-1}$ .

Analytisk HPLC: 96,90% isomerisk renhed.

Analyse: Beregnet for  $C_{24}H_{27}NO_3$ :

30 C 76,35, H 7,22, N 3,71.

Fundet: C 76,28, H 7,25, N 3,81.

0

Eksempel 6

1-Ethyl-7-fluor-1,3,4,9-tetrahydro-8-methyl-4-(2-propenyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre (Isomer A) (I, R<sup>1</sup> = -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> = -H, R<sup>4</sup> = 7-F, R<sup>5</sup> = 8-CH<sub>3</sub>)

5

Trin 1. Fremstilling af 6-fluor-7-methylisatin

En blanding bestående af 21,9 g 3-fluor-2-methylanilin-hydrochlorid, 500 ml vand, 29 g hydroxylamin-hydrochlorid, 120 g natriumsulfat og nogle få dråber 6N HCl opvarmes til kogepunktet under kraftig omrøring. Hertil sættes en kogende opløsning af 21,9 g chloralhydrat i 330 ml vand, og kogningen forsættes i 45 minutter.

10

Reaktionsblandingen afkøles og filtreres.

Bundfaldet opløses i ether, tørres med natriumsulfat og inddampes, hvilket giver 18,7 g oxim (88%'s udbytte).

15

Oximet sættes portionsvis til 300 ml 90%'s svovlsyre ved 65°C. Blandingen opvarmes til 80°C i 15 minutter og hældes derpå over isvand under omrøring. Filtrering og tørring giver 11,7 g (60%'s udbytte) 6-fluor-7-methylisatin, smeltepunkt 204-206°C.

20

Trin 2. Fremstilling af 6-fluor-7-methylindol-3-(2-allyl)ethanol

25

En opløsning af lithium-diisopropylamin (LDA) (2,2 M i cyclohexan, 110 ml) afkøles til -78°C i et bad af isopropylamin (IPA) og tørris. 24,0 g (0,206 mol) methyl-4-pentenoat i 100 ml tør tetrahydrofuran indføres, og reaktionsblandingen omrøres i 0,5 time. En opløsning af 19 g (0,106 mol) 6-fluor-7-methylisatin (fremstillet i trin 1) i 150 ml tetrahydrofuran indeholdende 22 mmol 2-methylpyrrolidon sættes tilsættes langsomt, idet reaktionstemperaturen holdes under -60°C. Reaktionsblandingen omrøres ved -78°C i 2 timer og får derpå lov at nå stuetemperatur. Overskydende LDA ødelægges ved hjælp af mættet ammoniumchloridopløsning. Det organiske lag ekstraheres med 2 x 200 ml ether, tørres (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inddampes, hvilket giver 40,0 g rå hydroxyester som mellemprodukt.

35

0 En opløsning af dette hydroxyester-mellemprodukt i tetrahydrofuran (500 ml) dryppes til en omrørt suspension af 9,8 g (0,258 mol)  $\text{LiAlH}_4$  i 200 ml tetrahydrofuran og tilbagesvales i 2 timer. Reaktionsblandingen afkøles i isbad, overskydende hydrid ødelægges med 5 tetrahydrofuran/ $\text{H}_2\text{O}$  = 1:1, og blandingen filtreres, tørres ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) og inddampes, hvilket giver 30 g rå tryptophol. Lynchromatografi ved hjælp af 25% ethylacetat/hexan efterfulgt af 30% ethylacetat/hexan giver 11,7 g (48%'s udbytte) af den i overskriften nævnte forbindelse. Dette 10 materiale anvendes umiddelbart i trin 3.

Trin 3. Fremstilling af 1-ethyl-7-fluor-1,3,4,9-tetrahydro-8-methyl-4-(2-propenyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre (Isomer A)

15 En blanding af bestående af 11,0 g (0,048 mol) 6-fluor-7-methylindol-3-(2-allyl)ethanol (fremstillet i trin 2), 11 g 3-methoxy-2-pentensyre-methylester, 1 ml  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  og 500 ml dichlormethan omrøres ved stuetemperatur i 2 timer, fortyndes med dichlormethan, vaskes med 5%'s  $\text{NaHCO}_3$ , vand, tørres ( $\text{MgSO}_4$ ) og inddampes, 20 hvilket giver 21 g olie. Denne vaskes gennem en silica-gelkolonne ved hjælp af hexan efterfulgt af 5% ethylacetat/hexan som elueringsmiddel giver esterne (5 g af isomer A og 6,5 g af isomer B).

25 Isomer A-ester hydrolyseres ved tilbagesvaling med en blanding af 5 g KOH, 500 ml methanol og 10 ml vand i 2,5 timer. Reaktionsblandingen inddampes, fortyndes med vand og ekstraheres med ether. Den vandige fase syres med 5%'s HCl og ekstraheres med 3 x 200 ml chloroform. 30 De kombinerede ekstrakter vaskes med vand, tørres ( $\text{MgSO}_4$ ) og inddampes, hvilket giver 3 g syre i fast form. Omkrystallisation fra toluen/petroleumsether giver 2,0 g (udbytte 12,6%) af den i overskriften nævnte forbindelse, smeltepunkt  $159-160^\circ\text{C}$ .

0

NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):		Kemisk
Antal protoner	Type	forskydning (δ)
3	CH <sub>3</sub>	0,72 (t, J = 7)
2	CH <sub>2</sub>	1,95 (m)
3	CH <sub>3</sub>	2,35 (s)
2	=CH <sub>2</sub>	5,1 (m)
1	H-C=C	5,8 (m)
2	aromatisk	10,6, 11,9 (s)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3070 (NH/OH), 1710 (CO).

10 Analyse: Beregnet: C 68,87, H 6,69, N 4,23.

Fundet: C 68,94, H 6,61, N 4,15.

### Eksempel 7

15 1-Ethyl-7-fluor-1,3,4,9-tetrahydro-8-methyl-4-(2-propenyl)-  
-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre (Isomer B)

1-Ethyl-7-fluor-1,3,4,9-tetrahydro-8-methyl-4-  
-(2-propenyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre-isomer B-  
-ester, fremstillet i eksempel 6, trin 3, hydrolyseres  
som beskrevet i eksempel 6, trin 3, hvilket giver 2,1 g  
20 hvidt fast stof. Omkrystallisation fra toluen/petroleums-  
ether giver 1,3 g (udbytte 8,1%) af den i overskriften  
nævnte forbindelse, smeltepunkt 138-140°C.

25

NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):		Kemisk skift ( )
Antal protoner	Type	
3	CH <sub>3</sub>	0,62 (t, J = 7)
1	CH <sub>3</sub>	2,35 (s)
2	CH <sub>3</sub>	2,06 (m)
2	=CH <sub>2</sub>	5,1 (m)
1	H-C=C	5,8 (m)
2	aromatisk	10,6, 11,9 (s)

30

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3070 (NH/OH), 1710 (CO).

Analyse: Beregnet: C 68,87, H 6,69, N 4,23.

Fundet: C 68,98, H 6,77, N 4,18.

35

0

Eksempel 8Opløsning af (+/-)-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre

Trin 1. Fremstilling af 1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-  
5 -(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre,  
[(1S)-endo]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2,2,1]hep-  
tan-2-yl-ester

50 ml methylenchlorid sættes til en blanding  
af 3,50 g (10 mmol) 1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(phen-  
10 ylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre, 1,70 g (11  
mmol) [(1S)-endo]-(-)-borneol, 2,27 g (11 mmol) 1,3-di-  
cyclohexylcarbodiimid og 70 mg (0,57 mmol) 4-(N,N-dime-  
thylamino)pyridin. Blandingen omrøres ved stuetempera-  
tur natten over under nitrogenstrøm. Blandingen ledes  
15 gennem en sintret glåstragt, og bundfaldet vaskes med  
50 ml methylenchlorid. Filtratet hældes i 100 ml ether  
og vaskes med 2 x 50 ml 1N saltsyre og 1 x 50 ml mættet  
natriumbicarbonat, tørres med magnesiumsulfat, filtre-  
res og inddampes, hvilket giver 3,85 g rå esterblanding.  
20 Lynchromatografi (10% ethylacetat/hexan, silicagel) gi-  
ver 2,65 g diastereomer esterblanding som hvidt skum.  
Esterne adskilles ved hjælp af HPLC (Waters Prep. 500 A,  
4% ethylacetat/hexan, silicagel), hvilket giver 1,2 g  
Isomer A (først eluerede isomer), smeltepunkt 63-66°C,  
25 og 1,15 g Isomer B (anden eluerede isomer) smeltepunkt  
58-61°C.

Trin 2. Fremstilling af (+)-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahy-  
dro-4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-  
-eddikesyre

30 1,20 g (2,5 mmol) af 1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-  
-4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre, [(1S)-  
-endo]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2,2,1]heptan-2-yl-ester  
(Isomer A) opløses i en blanding af 65 ml ethanol og 65  
ml 10% natriumhydroxid, og blandingen opvarmes under til-  
35 bagesvaling i 5 timer. Derpå inddampes blandingen til  
en uklar vandig opløsning, afkøles i is/vandbad og syrnes

0 med koncentreret saltsyre. Derpå ekstraheres den med  
 2 x 50 ml ether, og de kombinerede etherekstrakter tør-  
 res med magnesiumsulfat, filtreres og inddampes, hvil-  
 ket giver 900 mg gul olie. Dette materiale omkrystalli-  
 5 seres fra toluen, hvilket giver 397 mg (46%) af den rene  
 syre som et hvidt fast stof, smeltepunkt 170-171,5°C.

Analyse: Beregnet for  $C_{22}H_{23}NO_3$ :

C 75,62, H 6,63, N 4,01.

Fundet: C 75,63, H 6,44, N 4,17.

10  $[\alpha]_D^{25} = +62,9^\circ$ .

#### Eksempel 9

#### Fremstilling af (-)-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(phen- ylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre

15 1-Ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(phenylmethyl)-  
 -pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre, [(1S)-endo(-1,7,7-tri-  
 methyl-bicyclo[2,2,1]heptan-2-yl-ester, Isomer B, frem-  
 stillet i eksempel 8, trin 1, hydrolyseres som beskre-  
 vet i eksempel 2, trin 2, hvilket giver 327 mg (41,3%)  
 20 ren syre som et hvidt fast stof, smeltepunkt 171-172°C.

Analyse: Beregnet for  $C_{22}H_{23}NO_3$ :

C 75,62, H 6,63, N 4,01.

Fundet: C 75,55, H 6,42, N 4,31.

25  $[\alpha]_D^{25} = -60,3^\circ$ .

25

30

35

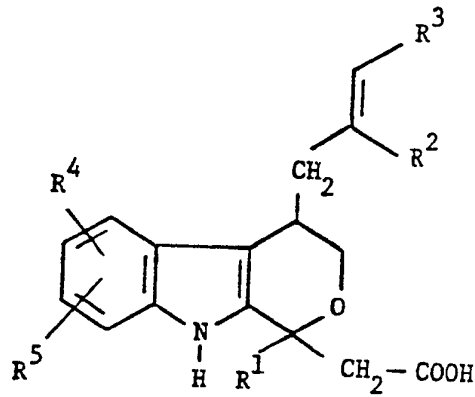
0

Tabel II

Substituerede 1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-eddi-  
kesyrer

5

10



15

Eksempel	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Isomer	Smp. °C
1	Et	CH=CH-CH=CH	H	H	H	A	145-147
2	Et	CH=CH-CH=CH	H	H	H	A	—
3	Et	CH=CH-CH=CH	H	H	H	B	171-173
20	4	Et	CH=CH-CH=CH	H	8-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A	147-148,5
5	Et	CH=CH-CH=CH	H	8-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	158-159,5	
6	Et	H	H	7-F	8-CH <sub>3</sub>	A	159-160
7	Et	H	H	7-F	8-CH <sub>3</sub>	B	138-140
8	Et	CH=CH-CH=CH	H	H	H	A(+)	170-171,5
25	9	Et	CH=CH-CH=CH	H	H	A(-)	171-172
10	Et	H	H	7-F	8-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A	91-93,5
11	Et	H	H	H	8-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	118-119,5
12	Et	H	H	H	8-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	A	99,5-101,5
13	Et	H	H	H	8-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	B	117-120
30	14	Et	H	H	H	A	133-138
15	Et	H	H	H	H	B	136-141
16	Et	H	H	7-Cl	8-CH <sub>3</sub>	A	168-169
17	Et	H	H	7-Cl	8-CH <sub>3</sub>	B	124-126
18	Et	CH=CH-CH=CH	7-Cl	8-Cl	A	154-155	

35

0

Tabel II (forts.)

	Eksempel	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Isomer	Smp., °C
5	19	Et	CH=CH-CH=CH		7-Cl	8-CH <sub>3</sub>	A	158-159
	20	Et	CH=CH-CH=CH		7-Cl	8-CH <sub>3</sub>	B	218-220
	21	Et	CH=CH-CH=CH		H	8-CH <sub>3</sub>	B	174-176
	22	Et	CH=CH-CH=CH		H	8-CH <sub>3</sub>	A	141-143
	23	Et	CH=CH-CH=CH		5-CH <sub>3</sub>	8-Cl	A	151-152
10	24	Et	CH=CH-CH=CH		5-CH <sub>3</sub>	8-Cl	B	250-252
	25	Et	CH=CH-CH=CH		6-Br	H	A	154-155,5
	26	Et	CH=CH-CH=CH		6-Br	H	B	156-158,5
	27	Et	H	H	6-F	H	B	145-147
	28	Et	CH=CH-CH=CH		6-F	H	B	190-192
15	29	Et	CH=CH-CH=CH		5-Cl	8-CH <sub>3</sub>	A	172-173
	30	Et	CH=CH-CH=CH		5-Cl	8-CH <sub>3</sub>	B	248-250
	31	Propyl	CH=CH-CH=CH		H	H	A	139,5-141
	32	Propyl	CH=CH-CH=CH		H	H	B	172-173
	33	Et	CH=CH-CH=CH		H	7-Cl	B	186,5-188
20	34	Et	CH=CH-CH=CH		H	7-Cl	A	152,5-154
	35	Et	CH=CH-CH=CH		5-CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	A	175-177
	36	Et	CH=CH-CH=CH		5-CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	B	230-232
	37	Et	H	H	H	8-CH <sub>3</sub>	A	135-137
	38	Et	H	H	H	8-CH <sub>3</sub>	B	138-139
25	39	Methyl	CH=CH-CH=CH		H	H	A	157-158

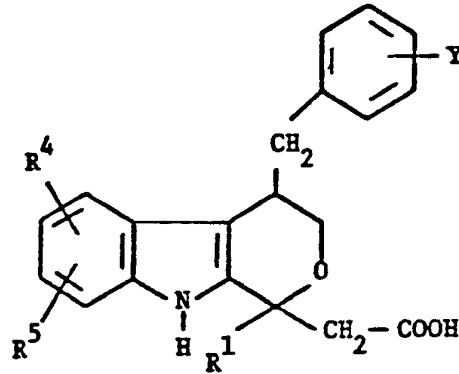
30

35

0

Substituerede 1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-ed-  
dikesyrer

5



(XIV)

10

Eksempel	R <sup>1</sup>	Y	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Isomer	Smp. °C
15 40	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl	H	H	A	182-184
41	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	B	163,5-164,5
42	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl	H	H	B	187,5-190
43	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-F	H	H	A	126-128
44	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-CF <sub>3</sub>	H	H	B	164,5-166
20 45	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,4-diF	H	H	A	150-151,5

25

30

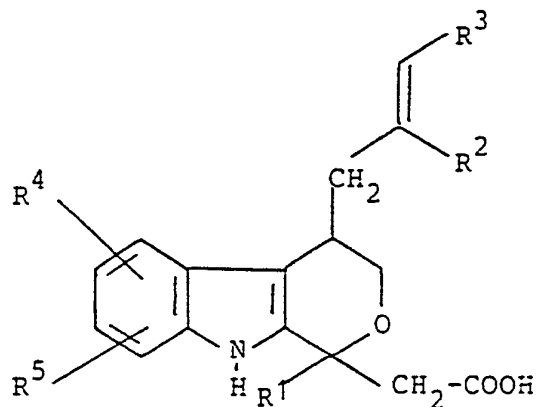
35

P A T E N T K R A V .

1. 1,3,4,9-Tetrahydropyrano[3,4-b]indol-derivater, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel

5

10



(I)

15

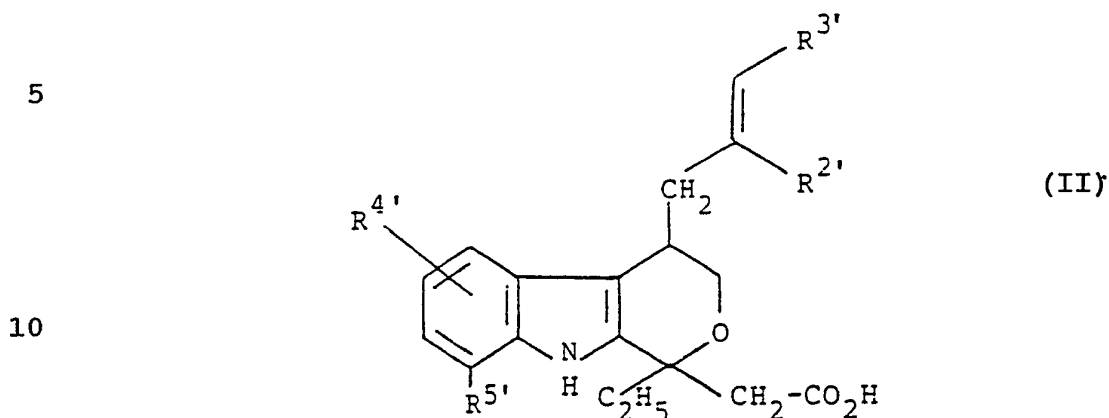
hvor  $R^1$  er  $C_{1-4}$ -alkyl,  
 $R^2$  og  $R^3$  er hydrogen, eller  $R^2$  og  $R^3$  danner sammen  
 med de C-atomer, hvortil de er bundet, en benzenring,  
 der eventuelt er substitueret med 4-halogen, 2,4-di-  
 halogen, 3-trifluormethyl eller 4-methoxy, og  
 $R^4$  og  $R^5$  er hydrogen,  $C_{1-6}$ -alkyl eller halogen,  
 og farmaceutisk acceptable salte deraf.

2. Indol-derivater ifølge krav 1, k e n d e t e g -  
 n e t ved, at  $R^2$  og  $R^3$  er hydrogen, eller  $R^2$  og  $R^3$  danner  
 sammen med de C-atomer, hvortil de er bundet, en benzenring.

3. Indol-derivater ifølge krav 1, k e n d e t e g -  
 n e t ved, at de har den almene formel

30

35



15 hvor R<sup>2'</sup> og R<sup>3'</sup> er hydrogen, eller R<sup>2'</sup> og R<sup>3'</sup> danner sammen med de C-atomer, hvortil de er bundet, en benzenring, og R<sup>4'</sup> og R<sup>5'</sup> er hydrogen, C<sub>1-4</sub>-alkyl eller halogen, eller er farmaceutisk acceptable salte deraf.

20 4. Indol-derivater ifølge krav 3, kendt egnet ved, at R<sup>4'</sup> er hydrogen eller 5-, 6- eller 7-halogen, og R<sup>5'</sup> er hydrogen, methyl, ethyl eller propyl, eller er farmaceutisk acceptable salte deraf.

25 5. Indol-derivat ifølge krav 1, kendt egnet ved, at det er 1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

30 6. Indol-derivat ifølge krav 1, kendt egnet ved, at det er 1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre-natriumsalt.

7. Indol-derivat ifølge krav 1, kendt egnet ved, at det er (+)-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf eller (-)-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre

35

eller er farmaceutisk acceptable salte deraf.

5 5. Indol-derivat ifølge krav 1, k e n d e t e g -  
n e t ved, at det er 1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(phenyl-  
methyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre eller et farmaceutisk  
5 acceptabelt salt deraf.

6. Indol-derivat ifølge krav 1, k e n d e t e g -  
n e t ved, at det er 1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(phenyl-  
methyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre-natriumsalt.

10 7. Indol-derivat ifølge krav 1, k e n d e t e g -  
n e t ved, at det er (+)-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(phe-  
nylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre eller et far-  
maceutisk acceptabelt salt deraf eller (-)-1-ethyl-1,3,4,9-  
-tetrahydro-4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre  
eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

15 8. Indol-derivat ifølge krav 5, k e n d e t e g -  
n e t ved, at det er den diastereomere af 1-ethyl-1,3,4,9-  
-tetrahydro-4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre  
med smp. ca. 144-146°C eller et farmaceutisk acceptabelt  
salt deraf.

20 9. Indol-derivat ifølge krav 6, k e n d e t e g -  
n e t ved, at det er den diastereomere af 1-ethyl-1,3,4,9-  
-tetrahydro-4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesy-  
re-natriumsalt med smp. ca. 180-190°C.

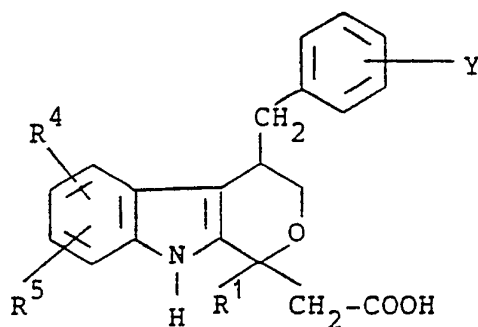
25 10. Indol-derivat ifølge krav 7, k e n d e t e g -  
n e t ved, at det er den isomere af (+)-1-ethyl-1,3,4,9-te-  
trahydro-4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre  
med smp. ca. 170-171,5°C eller et farmaceutisk acceptabelt  
salt deraf eller den isomere af (-)-1-ethyl-1,3,4,9-tetra-  
hydro-4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre med  
30 smp. ca. 171-172°C eller et farmaceutisk acceptabelt salt  
deraf.

35 11. Indol-derivat ifølge krav 1, k e n d e t e g -  
n e t ved, at det er 7-chlor-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-  
-8-methyl-2-(2-propenyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre  
eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, 1-ethyl-7-  
-fluor-1,3,4,9-tetrahydro-8-methyl-4-(2-propenyl)-pyrano-

-8-methyl-4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, 7,8-dichlor-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf 7-chlor-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-8-methyl-4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, 1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-8-methyl-4-(phenylmethyl)-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf eller 1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(2-propenyl)-8-propyl-pyrano[3,4-b]indol-1-eddikesyre eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

12. Indol-derivat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det har den almene formel

15



(XIV)

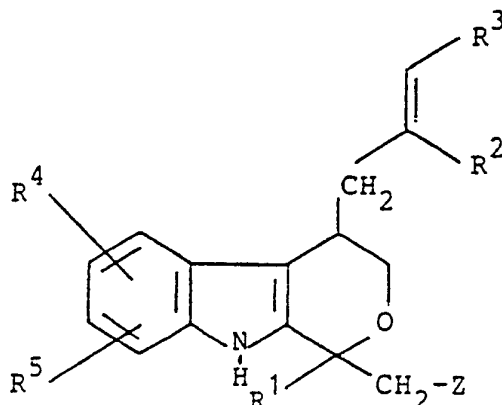
20

i hvilken  $R^1$  er  $C_{1-4}$ -alkyl,  $R^4$  og  $R^5$  er hydrogen,  $C_{1-6}$ -alkyl eller halogen, og Y er 4-halogen, 2,4-dihalogen, 3-trifluoromethyl eller 4-methoxy, eller er et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

25

13. Fremgangsmåde til fremstilling af et indol-derivat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man hydrolyserer en ester med den almene formel

30



(XVIII)

35

hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  og  $R^5$  er som defineret i krav 1, og Z er  $-\text{COOCH}_3$ , hvorpå man om ønsket opdeler den dannede syre i dens optiske isomere og/eller danner et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

5           14. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter en forbindelse ifølge krav 1-12 og en farmaceutisk acceptabel bærer.

10           15. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter en forbindelse ifølge krav 1-12, en farmaceutisk bærer og et ikke-steroidt anti-inflammatorisk lægemiddel og/eller et opiat analgetikum.

16. Indol-derivat ifølge krav 1-12 til anvendelse som lægemiddel.

15

20