Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökan
845070
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag
20.12.84
(24) Alkuperä - Giltighetstid
20.12.84
(41) Tullut julkinen - Blivit offentlig
24.06.85
(44) Nähtäväksenpano ja kuul julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utskriften publicerad
31.08.89
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

(32)(33)(31) Pyydettä etuikkeus - Begärdf prioritet
23.12.83
Saksan liitottasavalta-Förbandsrepubliken
Tyskland(DE) P 3346573.8 Toteennäytetty-Styrkt

(71) Troponwerke GmbH & Co., KG, Köln, Saksan liitottasavalta-Förbandsrepubliken
Tyskland(DE)

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

(74) Oy Kolster Ab

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

(57) Tiivistelmä

Keskintö koskee menetelmää kaavan I mukaisten 1,3,4,5-tetrahydrobentso
äli,äliindolien sekä niiden fysiologisesti vaarattomien happoadditioisuolujen valmistamiseksi

![Tetrahydrobenzindoli Strukturformel](image)

jossa $R_1$ ja $R_2$ merkitsevät vetyä, alkyllyiä tai alkenyllyiä tai yhdestä N-atomin kanssa mahdollisesti alkyllyisubstituoitu 5- tai 6-jäsenistä heterosykliistä rengasta, X on OR_j tai SR_j ja R_j on vety tai alkyllyi. Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on käytössä sydänverisuonia- totautien sekä keskusherttojärjestelmän laitteen hoidossa.
Sammandrag
Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av 1,3,4,5-tetra-
hydrobenzos/c,d/indoler med formeln I

![Chemical Structure](image)

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, eller SR, 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-[c,d]indolien valmistamiseksi. Näitä yhdisteitä ja niiden fysiologisesti vaarattomien happojen kanssa voidaan käyttää sairaiksen torjunnassa, erityisesti sydän-verisuonisairauksien hoidossa sekä keskushermostojärjestelmän sairaiksen hoidossa serotoninergiseen järjestelmän kohdistuvan vaikutuksen avulla.

Keksinnön mukaisesti valmistetaan tetrahydrobents-indoleja, joilla on yleinen kaava I

\[
\begin{align*}
&H \\
&X \\
&N \\
&\text{R}_1 \\
&\text{R}_2
\end{align*}
\]

jossa

\[
\text{R}_1 \text{ ja } \text{R}_2 \text{ merkitsevät vetyä tai } C_1 - C_6 \text{-alkyyliä, ja}
\]

\[
X \text{ on OR}_2, \text{ jossa } R_3 \text{ on vety tai } C_1 - C_6 \text{-alkyyli.}
\]

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

\[
\begin{align*}
&H \\
&X \\
&N \\
&\text{R}_1 \\
&\text{R}_2
\end{align*}
\]

nitrataan para-asemassa substituentin X suhteen, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava
tämä nitroyhdiste asyloidaan oksaalihappoesterillä, jolla on kaava

\[
R_4 \text{-O-C-C-O-R_4}
\]

jossa \( R_4 \) on \( \text{CH}_3 \) tai \( \text{C}_2\text{H}_5 \) yhdisteeksi, jolla on yleinen kaava III

ja tämä muutetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi esteri-ryhmän saippuoinnin, nitroyhmän pelkistyksen, syklisoinnin ja dekarboksyloinnin avulla yhdessä tai useammassa vaiheessa. Viimeksi mainitussa menetelmävaiheessa muodostuu välitutotteina yhdisteet, joilla on kaava

\[
\text{(V)}
\]

\[
\text{(VI)}
\]
jolloin $R_1$, $R_2$ ja $X$ kaavoissa II - VI merkitsevät samaa
kuin kaavassa I.

Kaavan I mukaiset, keksinnön mukaisesti valmistetut
yhdisteet eroavat tunnetuista vaikuttavistaaineista,
joilla on samankaltainen rakente (ks. esim. US-patenttijul-
kaisu 4 110 339) selvästi trisyklisen rengasjärjestelmän
6-asemassa olevan X-substituentin suhteen. Tunnetuilla
yhdisteillä, joissa $X$ on $H$, on voimakas vaikutus dopamin-
ergiseen järjestelmään, kun taas kaavan I mukaisilla,
keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä, joissa
$X$:llä on edellä annettu merkitys, dopaminergiseen järjes-
telmään kohdistuva vaikutus väistyy taka-alalle serotonin-
ergiseen järjestelmään kohdistuvan vaikutuksen suhteen.
On voitu osoittaa, että keksinnön mukaisesti valmistetuilla
yhdisteillä on korkea affiniteetti aivojen serotoninire-
septoreihin, erityisesti 5-HT$_1$-tyyppisten reseptoreiden
suhteen (ks. taulukko I). Keksinnoon mukaisesti valmistetut
yhdisteet ovat täten selektiivisesti 5-HT$_1$-reseptori-ligan-
deja.

Keksinnoon mukaisesti valmistetuilla kaavan I mukai-
silla vaikuttavilla aineilla on voimakas vaikutus keskus-
hermostojärjestelmään. Erityisesti niiden vaikutus tulee
ilmii kojärjestelyissä, joissa havaitaan anksiolyydyttisiä
ja antidepressiivisiä vaikutuksia. Sen lisäksi ne aiheutta-
vat rotilla seksuaalisen käyttäytymisen voimakasta stimu-
loitumista.

Näiden ominaisuuksien perusteella keksinnön mukai-
sesti valmistetut yhdisteet rikastavat lääkeainevalikoimaa.
Ne soveltuvat keskushermostojärjestelmän sairauksien tor-
juntaan, erityisesti tuska- ja jännitystilojen, unihäiriöi-
den ja depressioiden, ja varsinkin seksuaaliseen kykyyn
liittyvien ongelmiin hoitoon.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamista valais-
taan esimerkinomaisesti seuraavan reaktioavaion avulla.
Reaktiokaavio

5

\[
\begin{align*}
\text{OCH}_3 & \quad \text{C}_3\text{H}_7 \\
\text{N} & \quad \text{C}_3\text{H}_7
\end{align*}
\]

\[
\text{NaNO}_2 \rightarrow \text{CF}_3\text{COOH}
\]

1 h; 5°C

10

1.) KOC\textsubscript{2}H\textsubscript{5}/EtOH:

dietyylieetteri

15

2.) H\textsubscript{5}C\textsubscript{2}O-C-C-OC\textsubscript{2}H\textsubscript{5}

18 h; 18°C

20

In NaOH/CH\textsubscript{3}OH

15 h; 4°C

25

\[
\begin{align*}
\text{N} & \quad \text{C}_3\text{H}_7 \\
\text{H}_3\text{CO}
\end{align*}
\]

FeSO\textsubscript{4}/NH\textsubscript{3}/H\textsubscript{2}O

1 h; pa-lautusyähdytys

30

\[
\begin{align*}
\text{OCH}_3 & \quad \text{C}_3\text{H}_7 \\
\text{N} & \quad \text{C}_3\text{H}_7
\end{align*}
\]

35

8-metyylykinoliini

1 1/2 h; 250°C

Saadun nitroyhdisteen asylointi kaavan III mukaisesti yhdisteeksi suoritetaan oksaalihappodimetyyliesterillä tai -dietyylisterillä voimakkaan emäksen läsnäollessa inertissä, proottiessa tai aproottisessa liuottimessa. Aktivoidun metyyliryhmän protonin poistossa tulevat kysymyksen metalliorgaaniset emäkset, kuten litiumi-isopropanylimidi, n-butyllilitium, natriumhydridi tai alkalialkoholaatit, kuten esimerkiksi natrium- tai kaliummetyylaatti tai -etyylaatti.

Liuottimina käytetään aproottisia liuottimia, erityisesti eetteriä, kuten dietyylieetteriä, tetrahydrofuranaa, dioksanaa, 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 suoritusmuoto on oksaalihappodietyylisterin käyttö asylointireagenssina, kaliummetanolaatin käyttö emäksenä ja dietyylieetteri/etanoliseoksen käyttö liuottimena sekä reaktion suoritus huoneen lämpötilassa.

Kaavan III mukaisissa yhdisteissä esiintyvän esteriryhmän saippuointi suoritetaan edullisesti vettä sisältävissä, alkalisessa ympäristössä. Emäksinä käytetään etupäässä alkali- tai maa-alkalihydroksideja tai -karbonaatteja. Reaktio suoritetaan vedessä tai edullisesti liuotinin-
seoksessa, joka koostuu vedestä ja veden kanssa sekoittu-vasta liuottimesta, kuten metanolista tai etanolista. Reaktiolämpötila on 0°C:n ja huoneen lämpötilan välillä.


Kaavan VI mukisten yhdisteiden dekarboksiloointi halutuksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi suoritetaan inertissä liuottimesta 150 - 300°C:n välisessä lämpötilas-sa, mahdollisesti katalysaattorin, kuten Cu-jaheen läsnä-ollessa. On edullista käyttää organisia liuottimia, kuten kinoliinia, kinaldiinia tai 8-metyylikinoliinia.


Kaavan 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 formulooida valmisteiksi, jotka myrkyttävien, inerttien, farmaseuttisesti sopivien kantaja-aineiden rinnalla sisäl-tävät 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 esitettyissä farmaseuttisissa valmiseissa ensisijaisesti 0,1 - 99,5 paino-%:n, edullisesti 0,5 - 95 paino-%:n konsentraationa kokonaisseoksesta.

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

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

Vaikuttavia aineita tai farmaseuttisia valmiseita voidaan annostella etupäässä oraalisesti, parenteraalisesti ja/tai peräsuolen kautta, erityisesti oraalisesti ja laski-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 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 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 vaikkeudesta, lääkeaineen käytöstä ja valmistuksen laadusta sekä ajanjakson ja aikavälistä, jonka sisällä lääkkeen annostus tapahtuu. Siten voi joissakin tapauksissa olla riittävää tulla toimeen pienemmällä kuin edellä mainitulla määrellä mainittua vaikuttavaa ainetta; kun taas toisissa tapauksissa edellä esitetyt vaikuttavan aineen määrät täyttävät yliittää. Vaikuttavan aineen kulloinkin tar-
vittavan optimiannoksen ja käyttötavan voi jokainen asian-
tuntija helposti määrätä tietämyksensä perusteella.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää farmaseutisisissa valmisteissa myös yhdessä muiden vaikuttavien
aineiden kanssa. Ensisijaisesti mainittakoon β-reseptorien
salpaajat, parasympatoliytyt, anksioliytyt, neuroleptit,
unilääkkeet ja rauhoittavat lääkkeet.

Jäljempanä esitettävä taulukko I valaisee esimerkkin-
omaan suhteen keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden
korkeaa affiniteettia aivojen serotoninireseptoreita
kohtaan.

Yhdisteet tutkittiin antidepressiivisten ja sek-
suualikäyttäytymiseen kohdistuvien vaikutusten suhteen.
Antidepressiivisen vaikutuksen testinä toimi amfetamiinia
tehostava ja antitetrabenatsiinikoe. Antidepressiivisesti
vaikuttavat aineet vahvistavat amfetaminiin indusoimaan
stereotyypistä käyttäytymistä rotilla sekä antagonisoivat
tetrabenatsiinin indusoimaa ptosista rotilla.

Annettu $ED_{50}$-arvo on annos, jolla käyttäytyimen
voimistui 50-%:isesti sen jälkeen, kun oli annettu intrave-
nöösi DL-amfetaminisulfaattia (2 mg/kg), tai jolla
vähennetään 50-%:isesti ptosista, joka on indusoitu anta-
malla tetrabenatsiinia intraperitoneaalisesti 20 mg/kg.

**Taulukko II**

Antidepressiivinen vaikutus

<table>
<thead>
<tr>
<th>Koejärjestelmä</th>
<th>Eläin</th>
<th>$ED_{50}$ (mg/kg i.v.)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Amfetamiinin</td>
<td>rootta</td>
<td>0,1</td>
</tr>
<tr>
<td>Tetrabenatsiinin antagonisti</td>
<td>hiiri</td>
<td>2,5</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Seksuaalikäyttäytymiseen kohdistuvaa vaikutustaa koskevana kokeena oli ejakulaatioviiveen ja pariutumisyri- tysten luvun mitata. Arvot antavat ajan, joka kului uros- ja naaraspuolisten eläinten yhteenliittymiseen ja uroksen ensimmäiseen ejakulaatioon, sekä pariutumisyriysten luku- määrään.

**Taulukko III**

Vaikutus uropuolisten rottien seksuaaliseen käyt- täytymiseen

<table>
<thead>
<tr>
<th>Annos mg/kg</th>
<th>Eläinten lukum.</th>
<th>Ejakulaation viive (sekuntia)</th>
<th>Pariutumisyriysten lukumäärä</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Kontrolli</td>
<td>Esim. 1</td>
</tr>
<tr>
<td>0,032</td>
<td>6</td>
<td>141</td>
<td>104</td>
</tr>
<tr>
<td>0,125</td>
<td>6</td>
<td>143</td>
<td>70**</td>
</tr>
<tr>
<td>0,50</td>
<td>12</td>
<td>163</td>
<td>56**</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

Mann-Whitney-testin mukaan

### Taulukko I
Affiniteetti serotoninireseptoreiden suhteen

<table>
<thead>
<tr>
<th>Reseptori-tyyppi</th>
<th>Membraanimateriaali</th>
<th>$^3$H-ligandi</th>
<th>Koeaine</th>
<th>Inhibitiiovakio $K_i$ (nMol l$^{-1}$)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>5-HT$_1$</td>
<td>Hippocampus-vasikka</td>
<td>$^3$H-serotoniini</td>
<td>Serotoniini</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Ketanseriini</td>
<td>2000</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Prefrontaalinen</td>
<td>$^3$H-Ketanseriini</td>
<td>Serotoniini</td>
<td>2400</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>cortex-rotta</td>
<td></td>
<td>Ketanseriini</td>
<td>0,1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Esimerkki 1</td>
<td>1800</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Esimerkki 1
6-metoksi-4-dipropyliamino-1,3,4,5-tetrahydrobenz-[c,d]indoli

Liuosta, jossa oli 0,35 g (0,00106 moolia) 6-metoki-
si-4-dipropyliamino-1,3,4,5-tetrahydrobenz[c,d]indoli-
2-karboksyylihappoa 10 ml:ssa 8-metyylikinoliinia, seko-
tettiin 0,2 g:n kanssa Cu-jauhetta, ja sitä kuumennettiin
tämän jälkeen typpivirran alla "custilaattorissa" 250°C:ssa
1 1/2 tunnin ajan. Punaruskea liuos pantiin pylväseen,
joka oli täytetty pihipogeelillä (Kieselgel 60, E. Merck,
Darmstadt). 8-metyylikinoliinin erottamiseksi eluoiitiiin
CH₂Cl₂:illa, ja tämän jälkeen reaktiotuotetta eluoiitiiin
CH₂Cl₂-MeOH-seoksella (20:4). Raaka-aine kromatografoitii
uudelleen pihipogeelillä (Kieselgel 60) käyttäen etik-
kaesteri/metanol-seosta (20:2). Reaktiotuote liuotettiin
etteriin, ja muutettiin lisäämällä suolahapon etteri-
liuosta hydrokloridiksi. Kloorivetyhappo kuivattiin ek-
sikaattorissa natriumhydroksidilla.

Saanto 0,226 g; sp. 134 - 136°C.
Lähtöaineiden valmistus
6-metoksi-4-dipropylyliamino-1,3,4,5-tetrahydrobents-[c,d]indoli-2-karboksyylihappo

Liukseen, jossa oli 2 g (0,0005285 moolia) 4-(5-nitro-8-metoksi-2-dipropylyliamino-1,2,3,4-tetrahydronaf-taleeni)-2-oksoetikkahappoa 7,5 ml:ssa 25-%:ista ammoniakin vesiliuosta, lisättiin sekoittaen lämmin liuos, jossa oli 9,69 g (0,03485 moolia) FeSO₄·7H₂O 10,6 ml:ssa vettä, ja tämän jälkeen sitä kuumennettiin palautusjäähdytäen.

Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, minkä jälkeen liukkenematon musta jäännös poistettiin suodattamalla ja pestiin MeOH/CH₂Cl₂-seoksella (50:50). Liuottimen poistamisen jälkeen jäännös kromatografoitiin piihappogeelillä (Kieselgel 60, E. Merck, Darmstadt) käyttäen CH₂Cl₂/MeOH-seosta (20:6). Näin saatu tuote kitytettiin hiertämällä CH₂Cl₂:n kanssa ja kuivattiin eksikaattorissa P₂O₅:llä. Saanto 0,35 g.
4-(5-nitro-8-metoksi-2-dipropyyliamino-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni)-2-oksoetikkahappo

11,5 g (0,0283 moolia) etyyli-2-(5-nitro-8-metoksi-2-dipropyyliamino-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni)-2-oksoasettaattia liuotettiin 300 ml:aan metanolia, ja siihen lisättiin typpivirran alla 18°C:ssa 100 ml (0,1 moolia) 1-natriumhydroksidia. Punertavan reaktioliuoksen annettiin tämän jälkeen seistä 14 tunnin ajan +4°C:ssa. Reaktioliuos neutraloittiin 100 ml:lla (0,1 moolia) 1-n kloorivydyhappoa, ja siitä poistettiin metanoli pyöröhaiduttimessa. Jäljelle jäävää vesifaasia uutettiin CH$_2$Cl$_2$:lla. Liuottimen poistamisen jälkeen jäännös kuivattiin eksikaattorissa P$_2$O$_5$:lla.

Saanto 10,2 g kellanväristä kiteistä tuotetta. Sp. (Mettler FP 61): 200,9°C.
Ettyli-2-(5-nitro-8-metoksi-2-dipropyyliamino-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni)-2-oksoasettaatti

0,095 g (0,024 moolia) kaliumia kerrostettiin typen ja kosteussulun alla 22 ml:n kanssa vedetöntä dietylyietteriä ja siihen lisättiin sekoittaa 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) oksaalihappodietylyesteriä sekä liuos, jossa oli 7,4 g (0,02415 moolia) 5-nitro-8-metoksi-2-dipropyyliamino-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenia 7,5 ml:ssa vedetöntä dietylyietteriä. Sekoitettiin 1 1/2 tunnin ajan, sitten lisättiin toinen 3,26 ml:n erää oksaalihappodietylyesteriä, ja reaktio saatettiin loppuun sekoittamalla 18 tunnin ajan 18°C:ssa. Reaktioliuokseen lisättiin 150 ml CH₂Cl₂ ja suodatettiin piimaan läpi. Suodoksesta poistettiin liuotin ja oljymäinen jäänös kromatografoitiin pihappogeelillä (Kieselgel 60, E. Merck, Darmstadt; raekoko 0,063 mm) käyttäen liuotinseosta CH₂Cl₂-MeOH (20:0,5).

Saanto 4,3 g; 1,4 g lähtöainetta saatiin takaisin.
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 jääden päälle, ja pH säädettiin arvoon 10 30-%:isella natriumhydroksidin vesiliuoksella. Tämän jälkeen uutettiin metyleenikloridilla. CH₂Cl₂-säisen jäännos kromatografiaottiin Al₂O₃:lla (Al₂O₃, 90 E. Merck, Darmstadt; raekoko 0,063 - 0,200 mm), käyttäen toluolenia eluenttina.

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

Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten tetrahydrobentsindoliolen valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I

\[
\begin{align*}
N & \quad \text{I} \\
R_1 \\nR_2 \\
X & \\
N & \\
H & \\
\end{align*}
\]

jossa

R₁ ja R₂ merkitsevät vetyä tai C₁-C₆-alkyyliä ja X on OR₃, jossa R₃ on vety tai C₁-C₄-alkyyli, tunnettu siitä, että yhdiste, jolla on yleinen kaava II

\[
\begin{align*}
N & \quad \text{II} \\
R_1 \\nR_2 \\
X & \\
\end{align*}
\]

jossa R₁, R₂ ja X merkitsevät samaa kuin edellä, nitritaan para-asemassa substituentin X suhteen, saatu nitroyhdiste asyloidaan oksaalihappoesterillä, jolla on kaava

\[
R_4-O-CO-CO-OR_4
\]

jossa R₄ on CH₃ tai C₂H₅, yhdisteeksi, jolla on yleinen kaava III
jossa $R_1$, $R_2$, $R_4$ ja $X$ merkitsevät samaa kuin edellä, este- 10 riryhmä saippuoidaan, nitrohyhmä pelkistetään ja tämän jälkeen syklisoidaan ja dekarboksyooidaan yhdessä tai useammassa vaiheessa.
Patentkrav

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

\[ \text{I} \]

vari

15 $R_1$ och $R_2$ betecknar väte eller $C_1^{-}C_6$-alkyl och $X$ är $\text{OR}_3$, vari $R_3$ är väte eller $C_1^{-}C_4$-alkyl, kännetecknat därav, att man nitrerar en föreming med den allmänna formeln II

\[ \text{II} \]

20 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

\[ R_4^{-}\text{O-CO-CO-R}_4 \]

30 vari $R_4$ är $\text{CH}_3$ eller $\text{C}_2\text{H}_5$, till en förening med den allmänna formeln III
vari $R_1$, $R_2$, $R_4$ och X betecknar samma som ovan, förtvålar
estergruppen, reducerar nitrogruppen och anslutningsvis
cyklinerar 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).
Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 4 110 339.