

P R Z E C Z P O S P O L I T A
L U D O W AURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

57120

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 10

Zgłoszono: 04.IX.1965 (P 110 705)

Pierwszeństwo: 23.VIII.1965 Wielka
Brytania

MKP C 07 d 57/06

Opublikowano: 31.III.1969

UKD

Twórca wynalazku: John David Atkinson

Właściciel patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania pochodnych beta-karboliny

1

Wynalazek ten dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych beta-karboliny, które posiadają cenne właściwości znieczulające.

Według wynalazku otrzymuje się nowe pochodne beta-karboliny o wzorze 1, w którym R¹ oznacza rodnik propylowy, izopropylowy, izobutyłowy, s-butyłowy, t-butyłowy lub rodnik alkilowy o przynajmniej 5 lecz nie więcej niż 8 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy o nie więcej niż 7 atomach węgla lub rodnik dwucykloalkenylowy o nie więcej niż 8 atomach węgla, lub heterocykliczny zawierający sześciocłonowy pierścień heterocykliczny o jednym hetero-atomie a R², R³ i A oznaczają wodór lub w którym R¹ oznacza rodnik alkilowy o nie więcej niż 8 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy o nie więcej niż 7 atomach węgla lub rodnik dwucykloalkenylowy o nie więcej niż 8 atomach węgla lub rodnik heterocykliczny zawierający sześciocłonowy pierścień heterocykliczny o jednym hetero-atomie, R² oznacza wodór, R³ i A, które mogą być, lecz nie muszą być takie same, oznaczają wodór lub rodniki alkilowe o nie więcej niż 4 atomach węgla lub R¹ i R² razem z powiązanym węglem pierścienia beta-karboliny tworzą 5 — 6 — lub 7 — członowy pierścień karbocykliczny, R³ i A, które mogą być, lecz nie muszą być takie same, oznaczają wodór lub rodniki alkilowe o nie więcej niż 4 atomach węgla.

Wynalazek nie dotyczy otrzymywania znanych związków takich jak 1-metylo-1-etylo, 1-n-butylo-,

2

1-fenilo-, 1-o-tolilo, 1-m-metoksyfenilo, oraz 1-p-metoksyfenilo-beta-karboliny.

Sposobem według wynalazku związek o wzorze 1 otrzymuje się drogą cyklizacji związku o wzorze 2, w którym R¹, R², R³ i A mają wyżej podane znaczenia, lub w przypadku wytwarzania pochodnych beta-karboliny o wzorze 1, w którym R² oznacza wodór, redukuje się pochodną dwuwodoro-beta-karboliny o wzorze 3, w którym R¹, R³ i A mają wyżej podane znaczenia, lub kwas karboksylowy o wzorze 4, w którym R¹, R³ i A mają wyżej podane znaczenia, poddaje się dekarboksylacji. Otrzymane związki o wzorze 1, ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami.

Jako dwupierścieniowe rodniki alkenylowe można wymienić, na przykład dwupierścieniowy rodnik alkenylowy o nie więcej niż ośmiu atomach węgla, na przykład rodnik norborn-5-en-2-ylowy. Jako rodnik aryłowy R¹, można wymienić, na przykład rodnik fenylowy.

Podstawnikami alkilowymi, alkoksy lub alkoksykarbonyłowymi w rodniku R¹, gdy oznacza on rodnik aryłowy, mogą być, na przykład rodniki alkilowy, alkoksylowy i alkoksykarbonyłowy o nie więcej niż czterech atomach węgla, na przykład rodnik metylowy, metoksylowy i metoksykarbonyłowy.

Jako rodniki heterocykliczne R¹ można wymienić, na przykład rodnik heterocykliczny, zawiera-

jący sześcioczłonowy pierścień, który zawiera jeden hetetoatom, na przykład rodnik pirydylowy lub chinolilowy.

Jako pierścień karbocykliczny utworzony przez R^1 , R^2 i sąsiedni atom węgla pierścienia beta-karboliny, można wymienić, na przykład pierścień karbocykliczny o 5, 6 i 7 atomach węgla, na przykład pierścień cykloheksanu.

Jako rodnik alkilowy R^3 , lub jako ewentualny podstawnik alkilowy w pierścieniu benzenowym A, można wymienić, na przykład rodnik alkilowy o nie więcej niż czterech atomach węgla, taki jak rodnik metylowy.

Związki o wzorze 1 mogą tworzyć sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi, jak chlorowodorki, bromowodorki, siarczany i fosforany, lub z kwasami organicznymi, na przykład szczawiany, winiany, cytryniany, mleczań, octany, salicylany i benzoesany.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się następujące pochodne beta-karboliny:

- 1,2,3,4-czterowodoro-1,4-dwumetylo-beta-karbolinę
 - 1,2,3,4-czterowodoro-1,6-dwumetylo-beta-karbolinę
 - 1,2,3,4-czterowodoro-1-n-propylo-beta-karbolinę
 - 1,2,3,4-czterowodoro-1-izopropylo-beta-karbolinę
 - 1,2,3,4-czterowodoro-1-izobutylo-beta-karbolinę
 - 1,2,3,4-czterowodoro-1-t-butylo-beta-karbolinę
 - 1-n-heksylo-1,2,3,4-czterowodoro-beta-karbolinę
 - 1-cykloheksylo-1,2,3,4-czterowodoro-beta-karbolinę
 - 1,2,3,4-czterowodoro-1-norborn-5'-en-2'-yl-beta-karbolinę
 - 1,2,3,4-czterowodoro-1-p-tolilo-beta-karbolinę
 - 1,2,3,4-czterowodoro-1-(2-hydroksy-3-metoksyfenylo)-beta-karbolinę
 - 1,2,3,4-czterowodoro-1-m-hydroksyfenylo-beta-karbolinę
 - 1-m-aminofenylo-1,2,3,4-czterowodoro-beta-karbolinę
 - 1,2,3,4-czterowodoro-1-p-metoksykarbonylo-fenylo-beta-karbolinę
 - 1,2,3,4-czterowodoro-1, 4'-chinolilo-beta-karbolinę
 - 1,2,3,4-czterowodoro-1,4'-pirydilo-beta-karbolinę
 - 1,2,3,4-czterowodoro-beta-karbolina-1-spiro-1'-cykloheksan
- oraz ich sole addycyjne z kwasami.

Cyklizację związku o wzorze 2 przeprowadza się w obecności rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, na przykład wody, wodnego etanolu, metanolu lub benzenu i przyspiesza się i zakańcza przez podgrzewanie lub za pomocą katalizatora kwasowego, na przykład tlenochloru fosforu lub kwasu mineralnego, jak kwas solny lub siarkowy, albo kwasu organicznego, jak kwas tróchlorooctowy.

Produkt wyjściowy o wzorze 2 otrzymuje się przez wprowadzenie w reakcję odpowiedniej pochodnej tryptaminy z pochodną karbonylową o wzorze R^1-R^2-CO , w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie i produkt końcowy wyosabia się lub związek o wzorze 2, wytwarza się

in situ i bez wydzielania z mieszaniny poreakcyjnej poddaje się dalszej obróbce.

Redukcję związku o wzorze 3 wykonuje się za pomocą wodoru w obecności katalizatora, na przykład tlenku platynowego, lub też za pomocą bromowodoru sodowego. Redukcję prowadzi się w obecności rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, na przykład etanolu.

Dwuwodoro-beta-karbolinę o wzorze 3, stosowaną jako produkt wyjściowy, otrzymuje się przez zamknięcie pierścienia związku o wzorze 5, w którym R^1 , R^3 i A mają wyżej podane znaczenia, a który z kolei można otrzymać przez acylowanie odpowiedniej pochodnej tryptaminy czynnikiem acylującym, uzyskanym z kwasu o wzorze R^1-COOH , w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie.

Dekarboksylację związku o wzorze 4 prowadzi się w obecności rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, na przykład wody i korzystnie w obecności kwasu mineralnego takiego, jak kwas solny. Dekarboksylację można przyspieszyć lub zakończyć przez podgrzewanie, na przykład do temperatury 80–100°C.

Jako produkty wyjściowe stosuje się również związki, w których R^1 oznacza rodnik izopropylo-
wy a R^2 , R^3 i A oznaczają wodór.

Wynalazek wyjaśniają bliżej, nie ograniczając jego zakresu przykłady, w których podane części są częściami wagowymi.

Przykład I. Roztwór 5,1 części aldehydu n-masłowego w mieszaninie z 60 częściami wody i 5 częściami etanolu dodaje się do chłodzonego w lodzie roztworu, otrzymanego przez rozpuszczenie 3,8 części chlorowodoru tryptaminy w 64 częściach wody i dodanie dwunormalnego kwasu solnego aż do uzyskania wartości $pH = 3$ roztworu. Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze 18–22°C i podgrzewa później w atmosferze azotu, z taką szybkością, aby po 30 minutach temperatura mieszaniny osiągnęła 100°C oraz utrzymuje się tę temperaturę w ciągu dalszych 30 minut. Następnie mieszaninę chłodzi się, alkaliczuje wodnym roztworem węgla sodowego i ekstrahuje octanem etylu. Przez wysuszony ekstrakt przepuszcza się suchy chlorowódor, wytrącony osad oddziela się przez odsączenie i krystalizuje się go z metanolu. Otrzymuje się w ten sposób chlorowodorek 1,2,3,4-czterowodoro-1-n-propylo-beta-karboliny o temperaturze topnienia 270–272°C.

Przykład II. Roztwór 5,1 części aldehydu izomasłowego w mieszaninie 90 części wody i 10 części etanolu, dodaje się do roztworu, otrzymanego przez sporządzenie zawiesiny 3,2 części tryptaminy w 64 częściach wody i dodanie 2-normalnego kwasu siarkowego aż do uzyskania wartości $pH = 3$. Następnie postępując jak w przykładzie 1, lecz prowadząc ogrzewanie w temperaturze 100°C w ciągu 3 godzin, zamiast 30 minut, otrzymuje się chlorowodorek 1,2,3,4-czterowodoro-1-izopropylo-beta-karboliny o temperaturze topnienia 256–258°C. Wolna zasada, wykryształizowana z benzenu ma temperaturę topnienia 118–120°C.

Przykład III. Roztwór 1,07 części 1,2,3,4-czterowodoro-1-izopropylo-beta-karboliny w 50

częściach eteru dodaje się do roztworu 0,7 części kwasu salicylowego w 50 częściach eteru. Mieszaninę przesącza się, a uzyskany produkt stały krystalizuje się z metanolu. Otrzymuje się w ten sposób salicylan 1,2,3,4-czterowodoro-1-izopropyl-beta-karboliny o temperaturze topnienia 226–227°C.

Przykład IV. Powtarza się proces z przykładu 2, za wyjątkiem tego, że zamiast 5,1 części aldehydu izomasłowego stosuje się 1,8 części aldehydu izowalerianowego. Otrzymuje się w ten sposób chlorowoderek 1,2,3,4-czterowodoro-1-izobutyl-beta-karboliny o temperaturze topnienia 260 — 262°C.

Przykład V. Roztwór 3,2 części kwasu trójchlorooctowego w 10 częściach benzenu dodaje się, szybko mieszając, do chłodzonego roztworu 1,6 części tryptaminy i 0,86 części aldehydu trójmetylooctowego w 40 częściach benzenu. Uzyskany w rezultacie czerwony roztwór podgrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, chłodzi się, przemywa 30% wodnym roztworem wodorotlenku sodowego, suszy i odparowuje do sucha. Pozostałość ekstrahuje się roztworem 5-normalnego kwasu solnego i kwaśny ekstrakt odparowuje się do sucha. Otrzymaną pozostałość, krystalizowaną z etanolu, daje chlorowoderek 1,2,3,4-czterowodoro-1-t-butyl-beta-karboliny o temperaturze topnienia 264–266°C.

Przykład VI. Powtarza się proces, opisany w przykładzie V, za wyjątkiem tego, że zamiast 0,86 części aldehydu trójmetylooctowego stosuje się 1,14 części aldehydu n-enantowego. Otrzymuje się w ten sposób chlorowoderek 1-n-heksyl-1,2,3,4-czterowodoro-beta-karboliny o temperaturze topnienia 259–261°C.

Przykład VII. Powtarza się proces, opisany w przykładzie V, za wyjątkiem tego, że zamiast 0,86 części aldehydu trójmetylooctowego stosuje się 1,12 części formylocykloheksanu. Otrzymuje się w ten sposób chlorowoderek 1-cykloheksyl-1, 2, 3, 4-czterowodoro-beta-karboliny o temperaturze topnienia 258–260°C.

Przykład VIII. Powtarza się proces, opisany w przykładzie V, za wyjątkiem tego, że zamiast 0,86 części aldehydu trójmetylooctowego stosuje się 1,22 części 5-formyl-norbornenu-2-. Uzyskuje się chlorowoderek 1, 2, 3, 4-czterowodoro-1-norborn-5'-en-2'-yl-beta-karboliny o temperaturze topnienia 266–267°C.

Przykład IX. Roztwór 3,6 części aldehydu octowego w 10 częściach wody dodaje się do roztworu, otrzymanego przez rozpuszczenie 1,05 części chlorowodoru 5-metylotryptaminy w 20 częściach wody i dodanie kwasu solnego aż do uzyskania wartości pH=3. Mieszaninę miesza się w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej, odparowuje do sucha, a pozostałość krystalizuje się z etanolu. Otrzymuje się chlorowoderek 1, 2, 3, 4-czterowodoro-1,6-dwumetylo-beta-karboliny o temperaturze topnienia 270–271°C.

Przykład X. Powtarza się proces, opisany w przykładzie V, za wyjątkiem tego, że zamiast 0,86 części aldehydu trójmetylooctowego stosuje się 1,20 części aldehydu p-toluilowego. Otrzymuje się chlo-

rowoderek 1, 2, 3, 4-czterowodoro-1-p-tolilo-beta-karboliny o temperaturze topnienia 268–269°C.

Przykład XI. Powtarza się proces, opisany w przykładzie I, za wyjątkiem tego, że zamiast 5,1 części aldehydu n-butyłowego stosuje się 3,04 części 2-hydroksy-3-metoksyben-zaldehydu. Otrzymuje się chlorowoderek 1, 2, 3, 4-czterowodoro 1-/2-hydroksy-3-metoksyfenyl-beta-karboliny o temperaturze topnienia 214–215°C.

Przykład XII. Powtarza się proces, opisany w przykładzie I, za wyjątkiem tego, że zamiast 5,1 części aldehydu n-butyłowego stosuje się 2,44 części aldehydu m-hydroksybenzoesowego. Otrzymuje się chlorowoderek 1, 2, 3, 4-czterowodoro-1-m-hydroksyfenyl-beta-karboliny o temperaturze topnienia 261–263°C.

Przykład XIII. Powtarza się proces, opisany w przykładzie V, za wyjątkiem tego, że zamiast 0,86 części aldehydu trójmetylooctowego stosuje się 2,42 części aldehydu m-aminobenzoowego. Otrzymuje się chlorowoderek 1-m-aminofenyl-1, 2, 3, 4-czterowodoro-beta-karboliny o temperaturze topnienia 287–290°C.

Przykład XIV. Powtarza się proces, opisany w przykładzie I, za wyjątkiem tego, że zamiast 5,1 części aldehydu n-butyłowego stosuje się 3,28 części aldehydu p-metoksykarbonylobenzoowego. Otrzymuje się chlorowoderek 1, 2, 3, 4-czterowodoro-1-p-metoksykarbonylofenyl-beta-karboliny o temperaturze topnienia 249–251°C.

Przykład XV. Mieszaninę 1,6 części tryptaminy, 0,98 części cykloheksanonu, 0,05 części kwasu tolueno-p-sulfonowego i 70 części benzenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu, w ciągu 3 godzin, usuwając wytwarzaną wodę za pomocą zbierającego wodę aparatu Deana-Starka. Roztwór chłodzi się, przemywa roztworem węglanu sodowego, suszy się i odparowuje do sucha. Pozostałość miesza się z eterem i mieszaninę przesącza. Otrzymuje się surową zasadę Schiffa o temperaturze topnienia 121–124°C, którą rozpuszcza się w 50 częściach benzenu, dodaje 10 części tlenochloru fosforu i roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Mieszaninę odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną z 50 częściami wody. Mieszaninę odparowuje się znowu do sucha, pozostałość przemywa się acetonem i krystalizuje z metanolu. Otrzymuje się chlorowoderek 1, 2, 3, 4-czterowodoro-beta-karbolino-spiro-1'-cykloheksanu o temperaturze topnienia 279–281°C.

Przykład XVI. 4,8 części aldehydu 4-pirydyny i 7,2 części tryptaminy stapia się razem, a po zakończeniu się reakcji egzotermicznej gdy mieszanina zestala się, podgrzewa się ją do temperatury 100°. Stałą zasadę Schiffa krystalizuje się z etanolu i otrzymuje N-(4-pirydylo-metyleno)-tryptaminę o temperaturze topnienia 182–184°C. Zawiesinę 3, 0 części tak otrzymanej zasady Schiffa w 100 częściach metanolu nasycy się gazowym chlorowodorem i ogrzewa się tak długo aż substancja stała całkowicie się rozpuści. Mieszaninę odstawia się na noc w temperaturze pokojowej,

a następnie odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 150 częściach wody i alkalizuje się stężonym, wodnym roztworem wodorotlenku amonowego. Mieszaninę przesącza się, a uzyskany produkt stały krystalizuje się z wodnego roztworu metanolu. Otrzymuje się w ten sposób 1, 2, 3, 4-czterowodoro-1-(4-pirydylo)-beta-karbolinę o temperaturze topnienia 234—236°C.

Przykład XVII. Powtarza się proces, opisany w przykładzie V, za wyjątkiem tego, że zamiast 0,86 części aldehydu trójmetylooctowego stosuje się 1,6 części aldehydu 4-chinolinowego. Otrzymuje się chlorowodorek 1, 2, 3, 4-czterowodoro-1-(4-chinolilo)-beta-karboliny o temperaturze topnienia 212—214°C.

Przykład XVIII. Z 2,0 części kwasu 1, 2, 3, 4-czterowodoro-1,6-dwumetylo-beta-karbolino-1-karbolino-1-karboksylowego sporządza się zawiesinę w 50 częściach 3-normalnego kwasu solnego i mieszaninę tę podgrzewa się w ciągu 45 minut w temperaturze 95—100°C. Mieszaninę odparowuje się następnie do sucha, a pozostałość krystalizuje się z etanolu. Otrzymuje się chlorowodorek 1, 2, 3, 4-czterowodoro-1,6-dwumetylo-beta-karboliny o temperaturze topnienia 270—271°C.

Wyjściowy kwas 1, 2, 3, 4-czterowodoro-1,6-dwumetylo-beta-karbolino-1-karboksylowy otrzymuje się w sposób następujący:

Do roztworu 0,35 części 5-metylotryptaminy, w mieszaninie 9 części 0,2-molowego wodnego roztworu octanu sodowego i 1 części 0,2-normalnego, wodnego roztworu kwasu octowego, dodaje się 0,18 części kwasu pirogonowego i roztwór ten utrzymuje się przez noc w temperaturze 40—50°C. Mieszaninę przesącza się, uzyskany zaś stały produkt dokładnie przemywa się etanolem. Otrzymuje się kwas 1, 2, 3, 4-czterowodoro-1, 6-dwumetylo-beta-karbolino-1-karboksylowy o temperaturze topnienia 235—236°C.

Przykład XIX. 0,1 części tlenku platynowego jako katalizatora dodaje się do roztworu 0,3 części 3,4-dwuwodoro-1-p-tolilo-beta-karboliny w 30 częściach etanolu, mieszaninę wytrząsa się w ciągu 12 godzin w temperaturze otoczenia, pod ciśnieniem atmosferycznym i w atmosferze wodoru. Mieszaninę przesącza się, filtrat nasycza się suchym chlorowodorem i odparowuje się do sucha. Pozostałość miesza się z acetonem i mieszaninę tę przesącza się. Uzyskany stały produkt krystalizuje się z metanolu, otrzymując w ten sposób chlorowodorek 1, 2, 3, 4-czterowodoro-1-p-tolilo-beta-karboliny o temperaturze topnienia 273—274°C. Widmo podczerwone tego związku jest identyczne z widmem produktu otrzymanego, według opisu podanego w przykładzie X.

3, 4-dwuwodoro-1-p-tolilo-beta-karbolinę, stosowaną jako produkt wyjściowy, otrzymuje się w sposób następujący:

Mieszaninę 2,72 części kwasu p-toluenowego i 25 części chlorku tionylu ogrzewa się w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną, po czym nadmiar chlorku tionylu usuwa się przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały żółty olej rozpuszcza się w 10 częściach pirydyny i roztwór ten dodaje się powoli do lodowato zimnego roztworu

3,2 części tryptaminy w 20. częściach pirydyny. Mieszaninę odstawia się na 30 minut w temperaturze otoczenia, następnie pirydynę oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały czerny olej ogrzewa się w ciągu 30 minut w temperaturze 100°C z 25 częściami tlenochlorku fosforu, następnie mieszaninę odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i mieszaninę ekstrahuje się trzy razy 3-normalnym kwasem solnym. Kwaśne ekstrakty alkalizuje się wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i mieszaninę ekstrahuje się octanem etylu. Ekstrakt suszy się i odparowuje do sucha. Pozostałość krystalizuje się z acetonu i otrzymuje się 3, 4-dwuwodoro-1-p-tolilo-beta-karbolinę o temperaturze topnienia 229—231°C.

Przykład XX. Roztwór 0,1 części borowodoru sodowego w 5 częściach wody dodaje się do roztworu 0,4 części 3,4-dwuwodoro-1-p-tolilo-beta-karboliny w 20 częściach etanolu i mieszaninę tę miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze otoczenia. Nadmiar borowodoru sodowego rozkłada się przez dodanie rozcieńczonego kwasu solnego, a etanol usuwa się przez odparowanie. Roztwór alkalizuje się roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje się octanem etylu. Ekstrakt suszy się, nasycza się suchym chlorowodorem i odparowuje do sucha. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny n-butanolu i eteru, otrzymując w ten sposób chlorowodorek 1, 2, 3, 4-czterowodoro-1-p-tolilo-beta-karboliny. Widmo podczerwone tego związku jest identyczne z widmem produktu, otrzymanego według opisu podanego w przykładzie X.

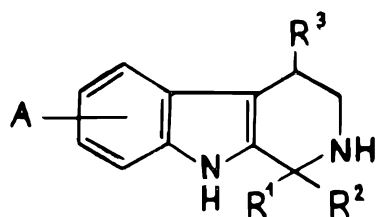
Przykład XXI. Powtarza się proces, opisany w przykładzie I, za wyjątkiem tego, że zamiast 5,1 części aldehydu n-butyłowego stosuje się 1 część aldehydu octowego oraz zamiast 3,8 części chlorowodoru tryptaminy stosuje się 4,1 części chlorowodoru 2-(3'-indolilo)-propyloaminy. Otrzymuje się w ten sposób 1, 2, 3, 4-czterowodoro-1,4-dwumetylo-beta-karbolinę o temperaturze topnienia 130—131°C lub jej chlorowodorek o temperaturze topnienia 173—175°C.

Zastrzeżenia patentowe

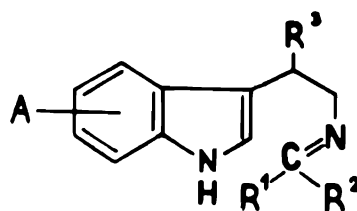
1. Sposób wytwarzania pochodnych beta-karboliny o wzorze 1, w którym R¹ oznacza rodnik propylowy, izopropylowy, izobutyłowy-s-butyłowy, t-butyłowy lub rodnik alkilowy o przynajmniej 5 lecz nie więcej niż 8 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy o nie więcej niż 7 atomach węgla, lub rodnik dwucykloalkilowy o nie więcej niż 8 atomach węgla, lub rodnik heterocykliczny zawierający sześcioczłonowy pierścień heterocykliczny o jednym hetero-atomie, a R², R³ i A oznaczają wodór, lub w którym R¹ oznacza rodnik alkilowy o nie więcej niż 8 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy o nie więcej niż 7 atomach węgla, lub rodnik dwucykloalkenylowy o nie więcej niż 8 atomach węgla lub rodnik heterocykliczny zawierający sześcioczłonowy pierścień heterocykliczny, o jednym hetero-atomie, R₂ oznacza wdór, R³ i A, które mogą być lecz nie muszą

- być takie same, oznaczają wodór lub rodniki alkilowe o nie więcej niż 4 atomach węgla lub R^1 i R^2 razem z powiązaniem węglem pierścienia beta-karboliny tworzą 5-, 6- lub 7-członowy pierścień karbocykliczny, R^3 i A, które mogą lecz nie muszą być takie same, oznaczają wodór lub rodniki alkilowe o nie więcej niż 4 atomach węgla, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R^1 , R^2 , R^3 i A mają wyżej podane znaczenia, cyklizuje się lub pochodną dwuwodoro-beta-karboliny o wzorze 3, w którym R^1 , R^2 i A mają wyżej podane znaczenia redukuje się, lub kwas karboksylowy o wzorze 4, w którym R^1 , R^2 i A mają wyżej podane znaczenie, poddaje się dekarboksylacji, po czym otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces prowadzi się w obecności rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika.
 3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że cyklizację związku o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1, prowadzi się w obecności katalizatora kwasowego.
 4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako katalizator kwasowy stosuje się tlenochlorek fosforu, kwas solny, kwas siarkowy lub kwas trójchlorooctowy.
 5. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że jako związek o wzorze 2, stosuje się wytwarzany in situ przez reakcję odpowiedniej pochodnej tryptaminy z pochodną karbonylową

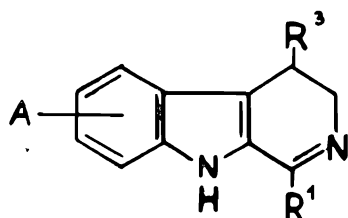
- związek o wzorze $R^1 R^2 CO$, w którym R^1 i R^2 mają znaczenia podane w zastrz. 1.
6. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym** że redukcję związku o wzorze 3, w którym wszystkie symbole mają znaczenia podane w zastrz. 1, prowadzi się wodorem w obecności katalizatora.
 7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że jako katalizator redukcji stosuje się tlenek platynowy.
 8. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że redukcję związku o wzorze 3, w którym wszystkie symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1, prowadzi się w obecności borowodoru sodowego.
 9. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że dekarboksylację związku o wzorze 4, w którym wszystkie symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1, prowadzi się w obecności kwasu.
 10. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że jako kwas stosuje się kwas solny.
 11. Sposób według zastrz. 1 — 5 i 9 — 10, **znamienny tym**, że cyklizację związku o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1, lub dekarboksylację związku o wzorze 4, w którym wszystkie symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1, przyspiesza się i/lub doprowadza do końca przez ogrzewanie.
 12. Sposób według zastrz. 1—11, **znamienny tym**, że jako produkty wyjściowe stosuje się związki, w których R^1 oznacza rodnik izopropylowy, R^2 , R^3 i A oznaczają wodór.



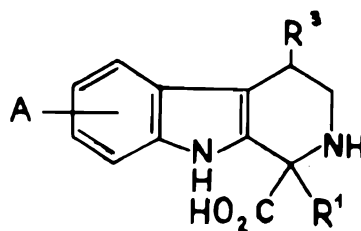
WZÓR 1



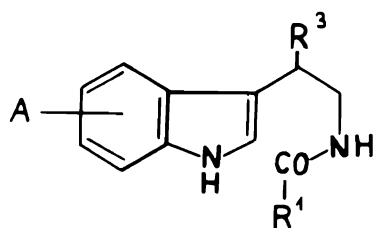
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5