



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

231158

(11) (82)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 209/30,
C 07 D 231/02,
C 07 D 237/02//
A 61 K 31/40

(22) Přihlášeno 08 01 76
(21) (PV 126-76)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 13 11 75
(631798) Spojené státy americké

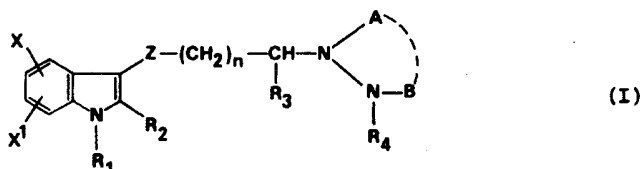
(40) Zveřejněno 15 02 84

(45) Vydáno 15 06 86

(72) Autor vynálezu ZELESKO MICHAEL, WARMINISTER, MCCOMSEY DAVID, HATBORO (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu MCNEIL LABORATORIES, INCORPORATED, FORT WASHINGTON (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby nových derivátů indolu

Vynález se týká způsobu výroby nových substituovaných indolů následujícího obecného vzorce I

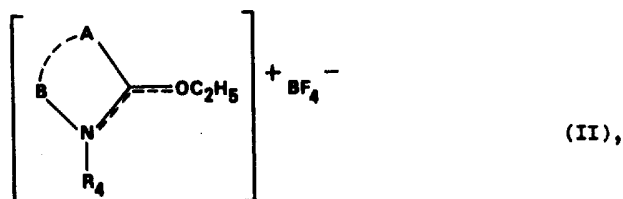


ve kterém

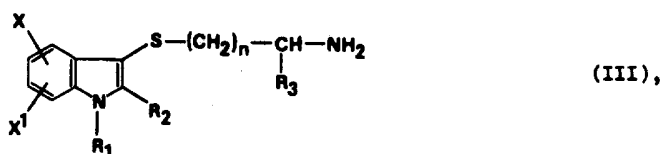
každý ze symbolů X a X' znamená vodík, C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy nebo halogen,
R₁ znamená vodík, C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, C₂-C₈-alkenyl, C₂-C₈-alkinyl, C₃-C₆-cykloalkyl-C₁-C₈-alkyl nebo fenyl-C₁-C₈-alkyl,
R₂ značí vodík, C₁-C₈-alkyl nebo fenyl,
n je číslo 1, 2 nebo 3,
R₃ značí vodík nebo C₁-C₈-alkyl,
R₄ znamená vodík, C₁-C₈-alkyl, fenyl nebo C₂-C₈-alkenyl,
Z značí thioskupinu,
A a B jednotlivě značí C₁-C₈-alkyl, nebo
A a B společně dohromady značí skupinu -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -CH₂CH(R₅)CH₂-, -CH₂CH₂CH(R₅)- nebo -N(R₆)CH(R₅)(CH₂)_m-, přičemž R₅ je vodík, C₁-C₈-alkyl nebo fenyl a R₆ vodík nebo C₁-C₈-alkyl a m je 1 nebo 2, avšak je-li m rovno 2, pak R₅ je vodík,

jakož i terapeuticky účinných adičních solí uvedených nových derivátů obecného vzorce I s kyselinami.

Podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I připravují tak, že se uvádí do reakce sloučenina obecného vzorce II



v němž obecné symboly mají významy udané výše, se sloučeninou obecného vzorce III

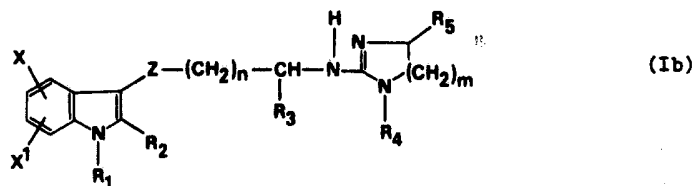
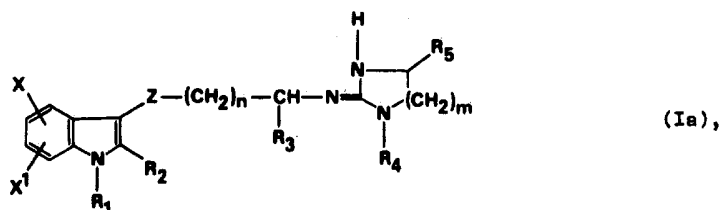


v němž obecné symboly mají významy uvedené výše,

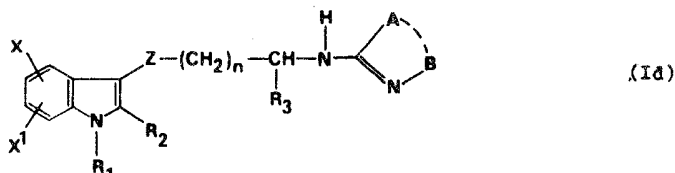
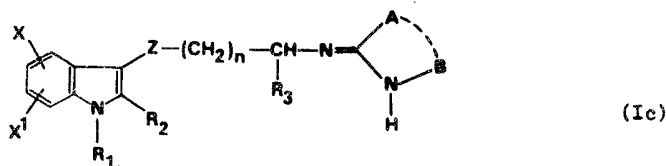
ve vhodném organickém rozpouštědle, jím jsou nižší alifatické alkoholy, například metanol, etanol, 2-propanol nebo terc. butanol, nebo étery, například dietyléter, tetrahydrofuranu nebo dioxan, nebo halogenované uhlovodíky, například chloroform, metylénchlorid nebo 1,2-dichloreten, nebo aromatické uhlovodíky, například benzen, toluen nebo xylén, za vzniku fluoroborátové soli sloučeniny obecného vzorce I udaného výše, načež se vzniklá fluoroborátová sůl převádí ve volnou bázi působením vhodné báze, jako například hydroxidem nebo uhličitánem alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy;

popřípadě se sloučenina obecného vzorce I převádí na terapeuticky účinnou netoxickou adiční sůl působením příslušné kyseliny.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž A⁻⁻⁻B znamená NHCH(R₅)(CH₂)_m mohou existovat ve dvou tautomerních formách ilustrovaných následujícími obecnými vzorci Ia a Ib



Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R_4 znamená atom vodíku, mohou existovat rovněž v jedné z obou tautomerních forem ilustrovaných následujícími obecnými vzorci Ic a Id

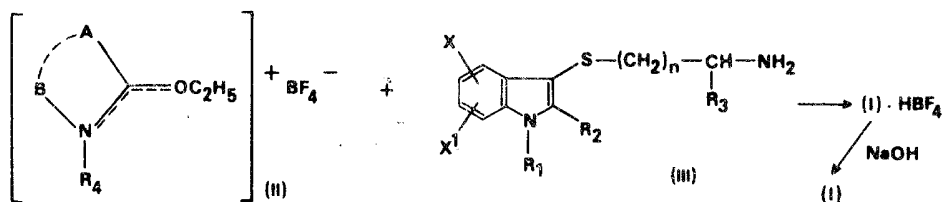


Ve shora uvedených obecných vzorcích X , X' , R_1 , R_2 , Z , R_3 , R_4 , A , B a n mají shora uvedený význam, pokud není uvedeno jinak.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž Z znamená tiorskupinu, se připravují výhodně reakcí příslušné fluorborátové soli obecného vzorce II s příslušným 3-(aminosalkylthio)indolem obecného vzorce III, ve kterém X , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A , B a n mají shora uvedený význam. Malý přebytek fluorborátové soli je výhodný. Vhodná organická rozpouštědla pro provádění reakce zahrnují nižší alifatické alkoholy jako metanol, etanol, 2-propanol, terc. butanol, apod.; étery jako například diethyléter, tetrahydrofuran, dioxan apod.; nižší halogenované uhlovodíky jako chloroform, metylénchlorid, 1,2-dichlorethan apod.; a aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen, xylén apod.

Teplota není kritická. I když se doporučují normální teploty, aby vzrostla rychlost reakce může být použito zvýšených teplot. Získaná fluorborátová sůl se převádí v příslušnou bázi obvyklými způsoby; například působením vhodné báze, jako alkalického kovu, nebo hydroxidu alkalické zeminy, uhlíkatanu apod.

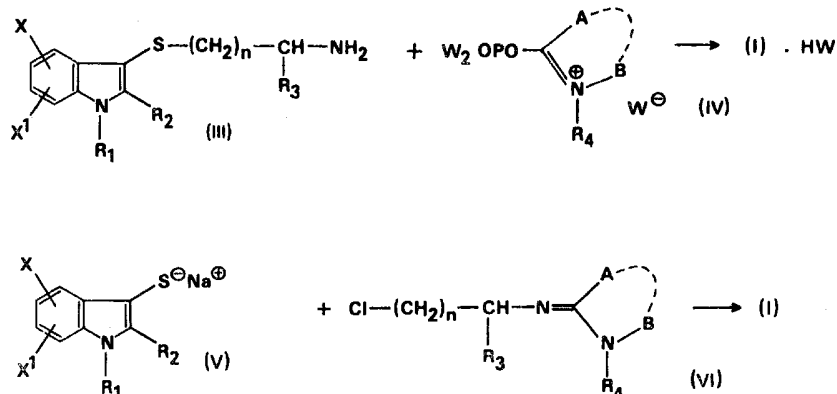
Reakci lze osvětlit následujícím schématem:



Sloučeniny obecného vzorce I, v němž Z znamená tiorskupinu, mohou být připraveny dvěma různými reakcemi. 1) Reakcí příslušné sloučeniny obecného vzorce III s mírným molárním přebytkem příslušné sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém X , X' , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , A , B a n mají shora uvedený význam a W znamená atom bromu nebo chloru, se získá sloučenina obecného vzorce I ve formě soli s kyselinou. Tato reakce se provádí ve vhodném inertním organickém rozpouštědle jako aromatickém uhlovodíku, například v benzenu, toluenu, xylenu atd.; v éteru, jako například v diethyléteru, tetrahydrofuranu (THF), dioxanu, atd.; v halogenovaném nižším alkanu, například chloroformu, metylénchloridu, dichlorethanu, atd.; a v podobných. I když teplota není kritická, je výhodná teplota bodu varu. 2) Reakcí příslušné sodné soli 3-indolyktionátu obecného vzorce V ve vodném roztoku báze s stechiometrickým množstvím příslušné sloučeniny obecného vzorce VI, v němž X , X' , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ,

A, B a n mají shora uvedený význam, ve vhodném inertním organickém rozpouštědle jak bylo uvedeno shora. Teplota není kritická. I když jsou výhodné normální teploty, může být použito zvýšených teplot, aby se zvýšila reakční rychlost.

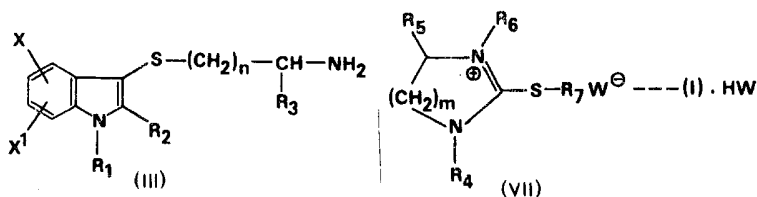
Tyto dvě reakce mohou být ilustrovány následujícím způsobem:



Adiční sůl kyseliny žádaného produktu se může převést ve volnou bázi I shora popsaným způsobem.

Sloučenina obecného vzorce I v němž Z znamená tiorskupinu a A --- B znamená -N/R₆/-CH/R₅//CH₂/m-skupinu mohou být připraveny rovněž reakcí příslušného tioindolu obecného vzorce III s příslušnou alkyltioimidazolínovou solí nebo alkyl-tiotetrahydropyrimidinovou solí obecného vzorce VII ve kterém X, X', R₁, R₂, R₄, R₅, R₆ a n mají shora uvedený význam, W znamená vhodný aniont, například z minerální kyseliny, jako halogenovodíkové kyseliny a R₇ znamená nižší alkylovou skupinu. S výhodou se používá stechiometrických množství. Tato reakce se provádí v příslušném nižším alkanolu, například v etanolu, isopropylalkoholu, 2-metyl-4-propanolu apod. I když teplota není kritická, teplota bodu varu je výhodná.

Tato reakce může být ilustrována následujícím způsobem:

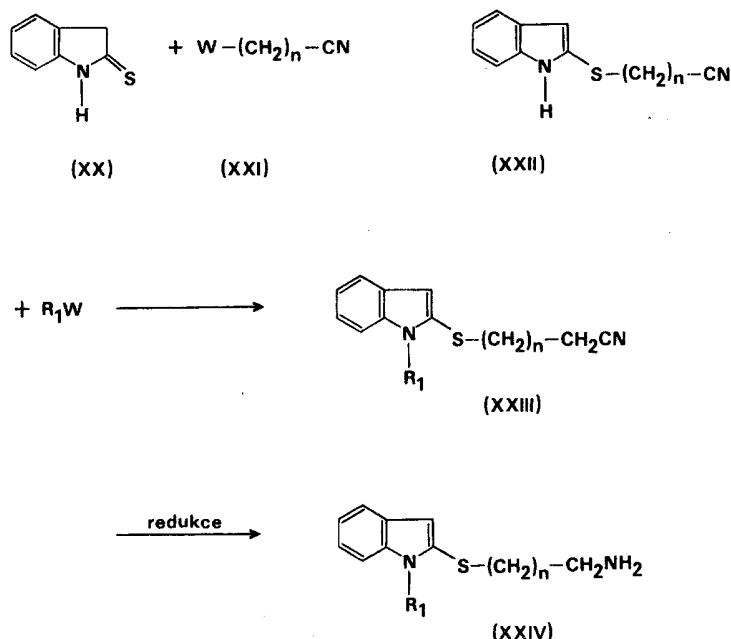


Adiční sůl kyseliny žádaného produktu se může převést ve volnou bázi I shora popsaným způsobem.

Nitril obecného vzorce XXIII se potom redukuje vhodným redukčním činidlem jako boranem, hydridem lithnolitým (chloridem hlinitým apod.) Reakce se provádí ve vhodném inertním organickém rozpouštědle jiném než nižší halogenovaný elkan, jak je uvedeno shora za použití velkého molárního přebytku redukčního činidla. Teplota není kritická. Výhodné jsou normální teploty, aby byla zvýšena reakční rychlost může se použít zvýšených teplot. Po rozložení nadbytečného redukujícího činidla minerální kyselinou (boranu) nebo bází (hydridu lithnolitého) chloridu hlinitého, se získává amin obecného vzorce XXIV jako sůl kyseliny nebo případně volná báze.

Tento amin může být potom reagován s vhodnou sloučeninou obecného vzorce II způsobem identickým s výhodnou metodou popsanou shora pro přípravu sloučenin obecného vzorce I za vzniku žádané sloučeniny obecného vzorce I.

Indolin-2-tiony jsou většinou známy, nebo mohou být připraveny podle E. H. Wisemana se sp.: J. Med. Chem. **16**, 131 (1973) a T. Hina se sp.: Chem. and Pharm. Bull. (Tokyo), **17** 550 (1969). X, X¹, R₁, R₂ a n mají shora uvedený význam a E znamená atom bromu nebo chloru. Shora uvedené reakce mohou být ilustrovány následujícím způsobem:



Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I mohou být izolovány ve formě volných bází pomocí obvykle používaných syntetických metod. Tyto sloučeniny ve formě bází jsou převeditelné ve fyziologicky neškodné adiční soli s kyselinami působením příslušné kyseliny, jako například halogenvodíkové kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, jodovodíkové; kyseliny sírové nebo dusičné; kyseliny fosforečné, organické kyseliny jako kyseliny octové, glykolové, mléčné, pyrohroznové, malonové, jantarové, maleinové, fumarové, jablčové, vinné, citrónové, kyseliny benzoové, skořicové, mandlové, metansulfonové, etansulfonové, hydroxyetansulfonové, benzensulfonové, p-toluen-sulfonové, cyklohexansulfonové, p-aminosalicylové, 2-fenoxybenzoové nebo 2-acetoxybenzoové. Opačně, forma soli může být převedena obvyklým způsobem ve volnou bázi.

Sloučeniny I ve formě volné báze nebo adiční soli s kyselinou mají použitelnou účinnost zpomalující srdeční frekvenci syců po následujících reflexogenních tachykardických testech. Na anestezizovaných psech se provede bilaterální vagotomie sestávající z intravenózní aplikace sodné soli tiopentalu (20 mg/kg) udržovaná následující intravenózní aplikací alfa-chloralosu (60 mg/kg) Po 15 minutách se aplikují dvě dávky aminopyllinu. Hypotenzivní efekt aminophyllinu aktivuje baroreceptory karotického sinu, které opačně stimulují nervový systém vyvolávající reflex vzrůstu srdeční frekvence.

Sloučenina, která má být zkoušena, se aplikuje intravenózně 15 minut po druhé dávce aminophyllinu a účinek na srdeční frekvenci se zaznamenává během 30minutového intervalu. Sloučeniny vykazující zpomalující aktivitu srdeční frekvence alespoň o 18 sinových úderů za minutu se považují za aktivní. Takové sloučeniny jsou použitelné v léčbě anginy pectoris, protože srdeční frekvence je uvažována jako hlavní determinanta spotřeby myokardiálního kyslíku.

Sloučeniny podle vynálezu jsou ve shora uvedeném testu aktivní v dávkách pohybujících se od asi 0,25 do asi 18,5 mg/kg tělesné váhy.

Sloučeniny I ve formě volné báze nebo adiční soli s kyselinou mají rovněž použitelnou aktivitu jako inhibitoru agregace lidských destiček. Sloučeniny se zkouší za použití agregace indukované kolagenem v konečné koncentraci 100 μ m v plazmě bohaté destičkami turbidimetrickou metodou Borna (G. V. R. Born, nature, 194, 927 /1962/). Výsledky jsou vyjádřeny procenty jako průměrná inhibice agregace. Zatímco sloučeniny podle vynálezu jsou všechny aktivní ve shora uvedeném testu, výhodnými sloučeninami pro tuto upotřebitelnost jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, v nichž Y znamená metylenovou skupinu a Z znamená tiorskupinu.

Bylo nalezeno, že sloučeniny obecných vzorců I mají použitelnou antisekreční aktivitu v následujícím testu u krysy s akutní žaludeční píštělí u krysy. Antisekreční aktivita zkoušené sloučeniny se sleduje na samicích krys Sprague-Dawley po intraoduodenální injekci sloučeniny v dávkách pohybujících se obvykle od 2,5 až do 40 mg/kg tělesné váhy. Krysy hladoví 24 hodin před zkoušením a dostávají až libidu vodu, jsou chovány v jednotlivých klecích. V den zkoušení se krysy váží a vybírají tak, že krysy v každém testu mají váhu v rozmezí $\pm$ 20 g.

Chirurgický zákrok se provádí s použitím mírné éterové anesthese. Jakmile je krysa anesthetizovaná, malými štípacími kleštěmi se jí odstraní zuby. Na břichu se provede řez dlouhý asi 1 až 0,5 cm a obnaží se žaludek a dvanácterník. Jestliže je v tomto okamžiku žaludek naplněn potravou nebo fekáliemi, krysa se vyřadí.

S použitím 4-0 stehu, na fundu žaludku se provede vačkový strunový steh, dbá se na to aby nedošlo k nějakému poškození cévy. Uprostřed stehu se udělá zářez do žaludku a do žaludku se zavede kanyla sestávající z malé vinylové trubičky s přírubou na jednom konci, kolem které se pevně uzavře vačkový steh. Bezprostředně po tomto se aplikuje intraoduodenálně zkoušená látka o objemu 0,5 ml na 100 g krysy. Pro každou zkoušenou dávku sloučeniny se používá obvykle tři krysy.

Kontrolní krysy dostávají placebo, obvykle 0,5% vodný roztok metylcelulózy. Po aplikaci zkoušené sloučeniny se břišní stěna a kůže uzavřou současně třemi až čtyřmi 18 mm svorkami a na kanylu se umístí sběrná trubice. Každá krysa se potom umístí v boxu v němž byl proveden podélný zářez umožňující kanylu, aby volně visela a umožňující kryse volný pohyb. Kryse se umožní po dobu 30 minut stabilizace, sběrná trubice na kanylu se odstraní a nahradí čistou trubičkou pro odběr žaludeční šťávy. Odběry se provádí během 1 hodiny. Na konci testu se kanyla odstraní a krysa se usmrtí.

Vzorek sebrané žaludeční šťávy se vypustí do zkumavky odstředivky a odstředí, aby se oddělila usazenina. Objemy se odečtou a 1 ml horní vrstvy se vnese do kádinky obsahující 10 ml destilované vody a titruje se na hodnotu pH 7 pomocí 0,01 N hydroxidu sodného. Výsledky určují objem, titrovatelnou kyselinou a celkové množství kyseliny, přičemž objem = celkové množství ml žaludeční šťávy bez usazeniny; titrovatelné množství kyseliny (miliekvivalenty/l) - množství 0,01 N hydroxidu sodného potřebné k titraci kyseliny na hodnotu pH 7; a celkové množství kyseliny = titrovatelná kyselina x objem. Výsledky jsou uvedeny v % inhibice proti kontrolním pokusům, s tím, že 50% inhibice je kritériem "aktivní" sloučeniny.

Dále bylo nalezeno, že některé ze sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I ve formě volné báze nebo adiční soli s kyselinou mají další farmakologickou aktivitu, jak je popsáno níže. Zvláště sloučeniny I, kde Z znamená tiorskupinu, R₁ obsahuje cyklickou část (cykloalkylovou, fenylovou, substituovanou fenylovou nebo heterocyklickou), a A---B znamená nižší alkylovou, CH₂CH-/R₅/CH₂ nebo CH₂CH/R₅/CH₂CH₂ skupinu jsou aktivní jako antiaritmika a jako inhibitory adrenalinem i kofeinem stimulované lipolysy, jak je ukázáno následujícími třemi testy.

Síňový antiarrytmický test:

Pravá síň anestetizovaného psa (anestese téhož druhu jako u reflexogenního tachykardického testu) se vystaví pravostranné torakotomii a odtržení perikardu. Síňová fibrilace, stanovená standardním končetinovým svodem EKG II se indukuje umístěním dvou kapek 10% roztoku acetylcholinu do síně odtlačením síně tupou špechtí. Interval fibrilace se zaznamenává. Dvě kontrolní periody fibrilace se vytváří během 15minutových intervalů. Zkoušená sloučenina se podává intravenosně 10 vteřin po následující indukci. Sloučenina je klasifikována jako aktivní, snižuje-li periodou fibrilace alespoň o 50 %. Některé sloučeniny obecného vzorce I popisované vpředu jsou účinné v dávkách od asi 1,0 do asi 18,5 mg/kg tělesné hmotnosti.

Lipolyse stimulovaná adrenalinem:

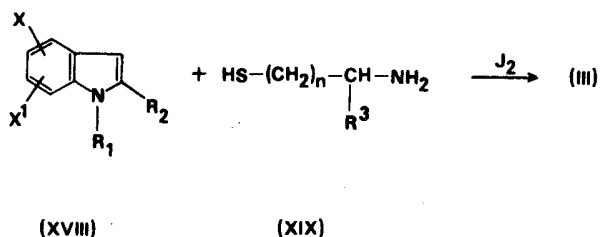
Párové polštářky epididymálního tuku krys se inkubují v Krebs-Ringerově hydrogenkarbonátovém pufru v přítomnosti 5 $\mu\text{g/ml}$ vinylnu adrenalinu po dobu 1 hodiny. Jeden z páru tukových polštářků se používá jako kontrolní a zkoušená sloučenina se přidává ke druhému před inkubací tak, aby konečná koncentrace zkoušené látky byla 1,0 mmol. Stupeň lipolysy se stanoví stanovením tvorby glycerínu modifikací dvojité enzymové metody Wielanda (Wieland, Biochem. Z., 329, 313 /1957/). Sloučenina, která inhibuje uvolňování glycerínu více než o 30 % při 1,0 mM nebo jsou významné při 95% mezi spolehlivosti je uvažována jako "aktivní".

Lipolyse stimulovaná kofeinem:

Způsob stejný jako vpředu s tím rozdílem, že namísto adrenalinu je v inkubační směsi přítomen kofein v koncentraci 1,0 mmol.

Sloučeniny obecného vzorce III mohou být připraveny přímo kombinací příslušného indolu obecného vzorce XVIII s příslušným aminosalkytilólem obecného vzorce XIX ve kterém X, X', R₁, R₂, R₃ a n mají shora uvedený význam a přidáním vodného roztoku jodu nebo peroxidu (například peroxidu vodíku nebo peroxidu sodného) jako oxidačního činidla. Stechiometrická množství všech tří materiálů jsou výhodná. Reakce se provádí ve vhodném nižším alkanolu jak je uvedeno shora. Teplota není kritická, aby vzrostla reakční rychlost může být použito zvýšené teploty, avšak normální teplota je výhodná. Reakce se provádí v nepřítomnosti vzduchu, jako například v dusíkové atmosféře. Když je reakce skončena, alkanol se odpaří ve vakuu a produkt se čistí technikou dobře známou z oboru.

Tato reakce může být ilustrována následujícím:

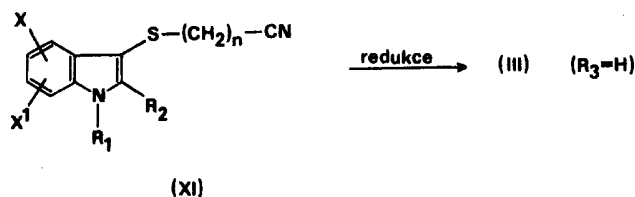
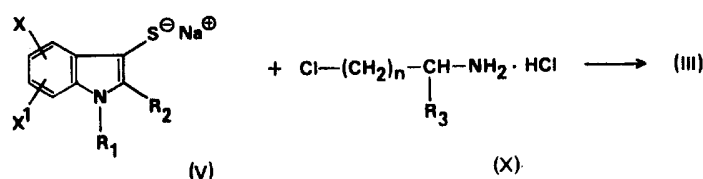
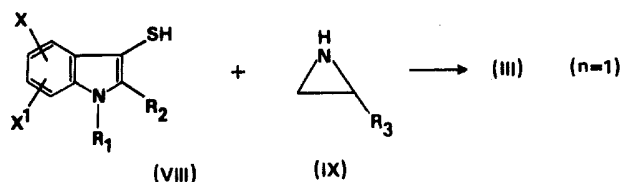


Sloučeniny obecného vzorce III mohou být rovněž připraveny jednou ze tří dalších reakcí. 1), je-li n = 1, reakcí příslušného 3-indolytiolu obecného vzorce VIII s příslušným aziridinem obecného vzorce IX, ve kterém X, R₁, R₂ a R₃ mají shora uvedený význam, Reakce se provádí ve vhodném nižším alkanolu, jak je uvedeno shora. Výhodně se používá stechiometrických množství. Během míchání obou reakčních složek je výhodné chlazení, nečež je výhodné ponechat reakci probíhat za normální teploty. Avšak teplota není kritická a pro vzrůst reakční rychlosti může být použito zvýšené teploty.

2) Je-li $n = 1$ nebo 2, reakcí příslušné sodné soli 3-indolyliolátu obecného vzorce V ve vodném roztoku báze s příslušným hydrochloridem chloralkylaminu obecného vzorce X ve kterém X, R_1 , R_2 a R_3 mají shora uvedený význam, je výhodné zneutralizovat hydrochloridovou sůl přidáním molárního přebytku báze nebo výhodnější 3-indolyliolátu samotného. Může být však použito stechiometrických množství. Normální teplota je výhodná, avšak znovu, teplota není kritická a pro zvýšení reakční rychlosti může být použito zvýšené teploty.

3) Je-li $n = 1$ nebo 2 a R_3 značí atom vodíku, redukcí příslušného indol-3-yltioalkylnitrilu obecného vzorce XI, ve kterém X, X' , R_1 a R_2 mají shora uvedený význam. Redukčním činidlem je boran, hydrid lithnolitý/chlorid hlinitý nebo podobná. Reakce se provádí ve vhodném organickém činidle jak je uvedeno shora s použitím velkého přebytku redukčního činidla. Teplota není kritická. Zatímco je výhodná normální teplota, pro růst reakční rychlosti může být použito zvýšených teplot. Po rozložení nadbytečného redukčního činidla minerální kyselinou (boranu) nebo bází (hydridu lithnolitého/chloridu hlinitého), produkt se získává ve formě soli s kyselinou nebo volné báze.

Tyto tři reakce mohou být ilustrovány následujícím:



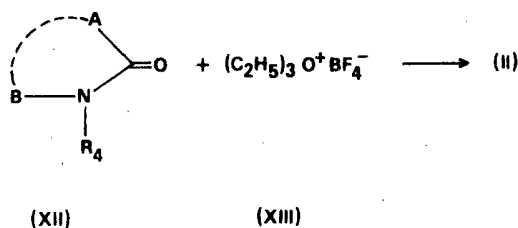
Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce III mohou být izolovány jako volná báze dobře známými syntetickými způsoby. Opačně, volné báze mohou být převedeny v terapeuticky aktivní, netoxické adiční soli kyseliny, jak je uvedeno shora pro sloučeniny obecných vzorců I.

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce III jsou použitelné jako meziprodukty farmakologicky použitelných sloučenin obecného vzorce I. Nad to sloučeniny obecného vzorce III vykazují samotné použitelné farmakologické vlastnosti. Jsou aktivní ve smyslu inhibice agregace destiček u lidí, jak je ukázáno shora uvedenými testy pro sloučeniny obecného vzorce I. Dále některé sloučeniny obecného vzorce III jsou aktivní v testu reflexogenní tachykardie sinu popsané vpředu, zvláště je-li R_1 nižší alkoxy nižší alkylová,

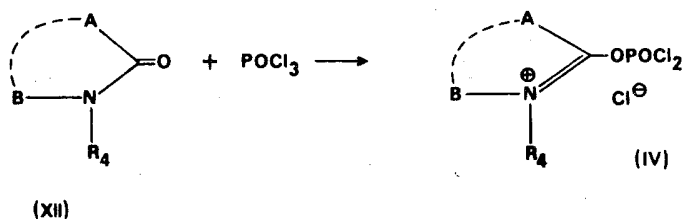
fenylalkylová, alkenylová, metylová nebo isopropylová skupina; a některé sloučeniny obecného vzorce III jsou aktivní v striálním antiarytmickém testu popsaném shora, zvláště je-li R_3 metylová, R_2 fenyllová nebo je-li R_1 metylová nebo isopropylová skupina, všechny ostatní substituenty jsou atom vodíku a n je jedna.

Předpokládá se, že některé sloučeniny obecného vzorce III jsou nové, zvláště ty, kde alespoň jedno z R_1 , R_2 , R_3 , X a X' je rozdílné od atomu vodíku a v němž n je dvě nebo tři. Tyto nové sloučeniny obecného vzorce III a jejich terapeuticky aktivní adiční soli s kyselinami patří do rozsahu vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce II mohou být připraveny reakcí příslušné sloučeniny obecného vzorce XII ve kterém A, B a R_4 mají shora uvedený význam, s trietyloxoniovým fluoroborátem obecného vzorce XIII způsobem popsaným v Berichte, 82, 2 063 (1956). Reakce se provádí ve vhodném organickém rozpouštědle popsaném vpředu. Tato reakce může být ilustrována následujícím:



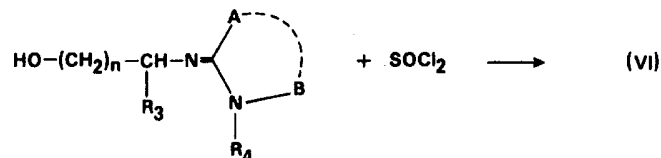
Sloučeniny obecného vzorce IV mohou být připraveny reakcí příslušné sloučeniny obecného vzorce XII, ve kterém A, B a R_4 mají shora uvedený význam s oxychloridem fosforečným v benzenu způsobem popsaným Brederickem se sp.: Berichte, 94, 2 278 (1961). Reakce může být ilustrována následujícím:



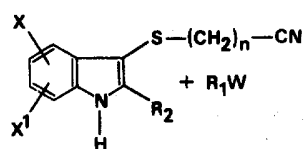
Sloučeniny obecného vzorce V mohou být připraveny reakcí příslušné sloučeniny obecného vzorce VIII, v němž X, X' , R_1 a R_2 mají shora uvedený význam s vodným roztokem hydroxidu sodného. Tato reakce i příprava sloučeniny obecného vzorce VIII jsou popsány R. L. N. Harrisem, Tetrahedron Letters, 4 465, (1969). Meziprodukty sloučeniny obecného vzorce VIII mohou být připraveny způsobem podle C. E. Bladese a A. L. Wildse: J. org. Chem. 21, 1 013, (1956).

Sloučeniny obecného vzorce V mohou být připraveny rovněž reakcí příslušného indolu obecného vzorce XVIII s tiomočovinou v přítomnosti oxidačního činidla. Výhodná jsou stechiometrická množství indolu, tiomočoviny a oxidačního činidla. Oxidačním činidlem může být například jod/jodid draselný, peroxid vodíku, jodistan draselný, chlornan sodný apod. Reakční teplota může být normální nebo zvýšená až k bodu varu. Rozpouštědlem může být voda, nižší alkanol, éter (například dietyléter, tetrahydrofuran apod.), glykol nebo podobná činidla. Když se reakce dokončí, zpracování konečného produktu koncentrovanou silnou bází (například vodným roztokem hydroxidu sodného), výhodně se zahřátím, poskytne sloučeninu obecného vzorce V.

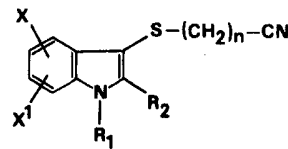
Sloučeniny obecného vzorce VI mohou být připraveny reakcí příslušné sloučeniny obecného vzorce XIV, ve kterém R_3 , R_4 , A a B mají shora uvedený význam, s tionylchloridem. Reakce se provádí v příslušném inertním organickém rozpouštědle, jako bylo uvedeno shora a v nepřítomnosti kyslíku. Výhodně se používá velkého nadbytku tionylchloridu. Zatímco materiály se výhodně chladí na teploty asi 0°C během mísení, během reakce může být použito zvýšené teploty. Směs se výhodně míchá za normálních podmínek a nakonec zahřívá k bodu varu pod zpětným chladičem. Reakce může být ilustrována následujícím způsobem:



Sloučeniny obecného vzorce XI mohou být připraveny reakcí příslušné N-substituované sloučeniny obecného vzorce XVI ve vhodném inertním organickém rozpouštědle, jak je uvedeno shora s příslušným halogenidem R_1W v smíseném s vodným roztokem báze, v němž X, X^1 , R_1 a R_2 mají shora uvedený význam a W znamená atom halogenu, výhodně jodid, v přítomnosti benzyltriethylammonium chloridu. Výhodně se používá molární přebytku alkylhalogenidu, může být však použito stechiometrického množství. Reakce se provádí s výhodou za normálních teplot a může být ilustrována následujícím způsobem:



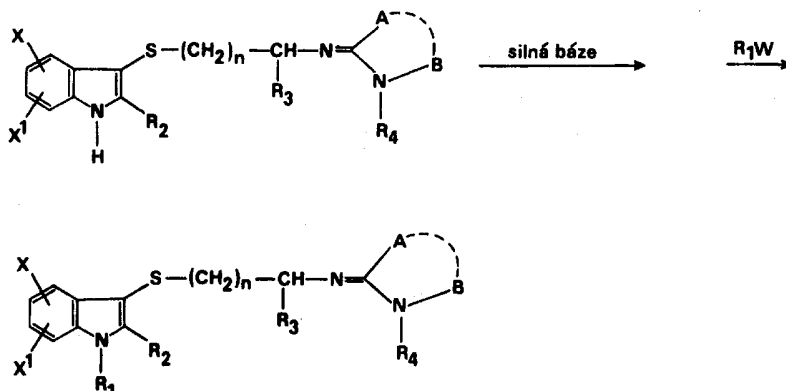
(XVI)



(XI)

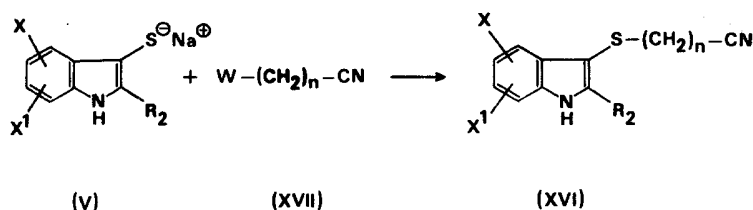
1-substituované produkty obecného vzorce I mohou rovněž být připraveny reakcí 1-nesubstituovaných ($R_1 = \text{H}$) sloučenin obecných vzorců XVI, případně se silnouází a potom s příslušným halogenidem R_1W ve vhodném netečném organickém rozpouštědle shora uvedeném. Vhodnými silnými báze jsou například hydrid sodný, hydrid litný, amid sodný a podobné, s kterými se nesubstituovaná sloučenina obecného vzorce I výhodně pomalu míchá. W v halogenidu je výhodně jodid nebo bromid, ačkoliv může být rovněž použito chloridu. Žádaný produkt se izoluje a čistí obvyklým způsobem.

Tato reakce může být ilustrována následujícím způsobem:



$$\left[\begin{array}{c} \text{A} \\ \diagup \\ \text{B} \text{---} \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{R}_4 \end{array} \right]^+ \text{BF}_4^- + \text{HO}-(\text{CH}_2)_n-\underset{\text{R}_3}{\text{CH}}-\text{NH}_2 \longrightarrow \text{(XIV)}$$

Reakce může být ilustrována následujícím způsobem:



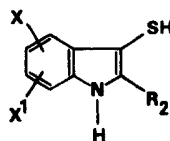
Účelem následujících příkladů je ilustrovat, avšak neomezovat rozsah tohoto vynálezu. Uváděné díly jsou díly hmotnostní, není-li uvedeno jinak.

P ř í k l a d 1

Ke 240 dílům metanolu se přidá 23,4 dílů indolu, 15,2 dílů tiomočoviny a dostatečné množství 1N vodného roztoku jodidu draselného a jodu, takže na každý ekvivalent indolu je přítomen ekvivalent každé složky. Reakční směs se míchá po dobu 16 hodin, po této době se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a získá se S[3-indolyl]isotiuonium jodid ve formě bezbarvých krystalů o bodu tání 214 až 216 °C. Zpracováním tohoto produktu nadbytkovým koncentrovaným vodným roztokem hydroxidu sodného pod dusíkovou atmosférou při teplotě 80 °C po dobu 10 minut a následujícím ochlazením na normální teplotu se získá alkalický roztok 3-indolyliolu. Po jeho neutralizaci zředěnou kyselinou chlorovodíkovou se získá čistá látka, 3-indolyliol; teplota tání: 100 až 101 °C.

P ř í k l a d 2

Podle způsobu z příkladu 1 avšak náhradou tam užitého indolu ekvivalentním množstvím příslušně substituovaného indolu, byly připraveny následující substituované 3-indolylioly:



X	X'	R ₂
H	H	-C ₆ H ₅
5-CH ₃ O-	H	H
H	H	-CH ₃
5-Cl	H	H
5-C ₂ H ₅	H	H
H	H	
H	H	
H	H	
H	H	-CH ₂ C ₆ H ₅
H	H	
5-OCH ₃	6-OCH ₃	H
5-Br	H	H
7-CH ₃	H	H

Je-li to žádoucí, substituované nebo nesubstituované 3-indolylioly mohou být ponechány v roztoku jako sodné soli 3-indolyliolů, vypuštěním závěrečného chlazení a neutralizace a tento roztok je používán přímo v následujících přípravách.

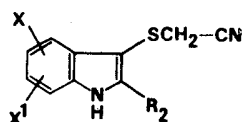
Příklad 3

3-indolyltioacetonitril

K bazickému roztoku 3-indolyltiolátu připravenému v příkladu I se přidá 12,1 dílů chloracetonitrilu s asi 70 díly dietyléteru. Reakční směs se míchá v dusíkové atmosféře po dobu asi 16 hodin, načež se éterová vrstva oddělí. Vodná vrstva se extrahuje asi 400 díly metylénchloridu a potom asi 140 díly dietyléteru. Spojené organické frakce se promyjí zředěným vodným roztokem hydroxidu sodného a suší síranem hořečnatým, načež se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a získá se hnědá krystalická pevná hmota. Předkrystalizací této pevné hmoty ze směsi metanol/isopropylalkohol se získá 3-indolyltioacetonitril; teplota tání: 52 až 54,5 °C.

Příklad 4

Podle způsobu z příkladu 3, avšak s použitím roztoku sodné soli nesubstituovaného 3-indolyltiolu jako náhrady ekvivalentu roztoků sodných solí substituovaných 3-indolyltiolů z příkladu 2, se připraví následující 3-indolyltioalkylnitrily:



X	X'	R ₂	Teplota tání (°C)
H	H	-C ₆ H ₅	150 až 153
5-CH ₃ O-	H	H	106 až 110
H	H	-CH ₃	137 až 138
5-Cl	H	H	106 až 107,5
5-C ₂ H ₅	H	H	61 až 63
H	H		
H	H		
H	H		
H	H	-CH-C ₆ H ₅	
H	H		

X	X ¹	R ₂	Teplota tání
5-OCH ₃	H	H	
5-Br	H	H	
7-CH ₃	H	H	

Je-li to žádoucí, substituovaný nebo nesubstituovaný 3-indolyltioacetónitril může být uchováván v roztoku a použit neizolovaný v následujících preparacích.

Příklad 5

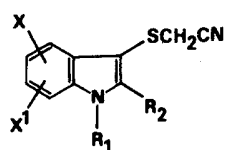
1-metylindol-3-yltioacetónitril

3-indolyltioacetónitril z příkladu 3 se rozpustí ve 100 dílech éteru a přidá se stejný objem 50% vodného roztoku hydroxidu sodného. K této směsi se přidají nejdříve 2 díly benzyltriethylammonium chloridu a potom 56,8 dílů metyljodidu, reakční směs se chladí. Reakční nádoba se uzavře a směs se míchá po dobu asi 16 hodin. Výsledný roztok se extrahuje 500 díly dietyléteru a 650 díly metyleňchloridu.

Každý extrakt se promyje dvakrát zředěným vodným roztokem hydroxidu sodného, jedenkrát nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad uhličitým draselným. Potom se extrakty spojí a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, za vzniku surového produktu, který se překrystaluje z metanolu/isopropylalkoholu za vzniku čistého 1-metylindol-3-yltioacetónitrilu; teplota tání 92,5 až 93,5 °C.

Příklad 6

Podle způsobu z příkladu 5, avšak náhradou ekvivalentního množství příslušně substituovaného 3-indolyltioacetónitrilu za zde používaný nesubstituovaný 3-indolyltioacetónitril a nahrazením alkyljodidu za zde používaný metyljodid, se připraví následující substituované 1-alkylindol-3-yltioacetónitrily:



X	X'	R ₁	R ₂	Teplota tání
H	H	C ₂ H ₅	H	37,5 až 39 °C
H	H	1-C ₃ H ₇	H	olej
H	H	-CH ₃	-CH ₃	133 až 138 °C
H	H		H	olej
H	H	-CH ₂ C ₆ H ₅	H	olej
H	H	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	olej
H	H	-CH ₂ -	H	olej
H	H	-n-C ₈ H ₁₇	H	olej
H	H	-CH ₂ -	H	olej
H	H	-CH ₂ CH=CH ₂	H	45 až 47 °C
H	H	-C ₆ H ₅	H	
H	H		H	
H	H		H	
H	H	CH ₂ -	H	
H	H	-CH ₂ C≡CH	H	olej
H	H	-CH ₂ C(CH ₂)=CH ₂	H	olej
5-OCH ₃	6-OCH ₃	-C ₂ H ₅	H	
5-Cl	H	-CH ₃	H	
H	H	-N-C ₃ H ₇	H	

Příklad 7

Fumarát 3-[2-aminoethyl/tio]-1-metylinдолu:

K roztoku 45 dílů 1-metylinдол-3-yltioacetónitrilu v asi 80 dílech tetrahydrofuranu (THF) se přidá pomalu za chlazení 415 dílů 1M boranu rozpuštěného v THF. Získaný roztok se míchá dalších asi 16 hodin, chráněn od vzdušné vlhkosti, přidá se dalších 112,5 dílů boranu a reakční směs se míchá dalších 16 hodin. Tento roztok se za míchání pomalu zpracuje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, až přestane vývin vodíku (asi po 6 hodinách), potom se zalkalizuje 1N hydroxidem sodným. Bazický roztok se extrahuje 3 x 150 díly dietyléteru; spojení éterové extrakty se promyje 3 x zředěným roztokem hydroxidu sodného a jednou nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad uhlíčitým dreselovým. Éterový roztok se odpaří asi na polovinu objemu a uvádí se plynný chlorovodík, který způsobí krystalizaci hydrochloridu. Ten se překrystalizuje ze směsi metanol/octan etylnatý za vzniku hydrochloridu 3-[2-aminoethyl/tio]-1-metylinдолu; teplota tání: 159 až 160,5 °C.

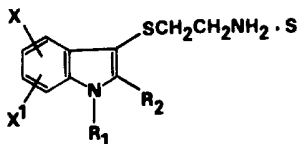
Sůl s kyselinou fumarovou se připraví koncentrací shora uvedeného éterového roztoku před přidáním plynného chlorovodíku a získaný žlutý olej se rozpustí v metanolu. K tomuto roztoku se přidá 9 dílů kyseliny fumarové, která byla rozpuštěná v metanolu a rozpouštědlo se pomalu odpaří za postupného přidávání isopropylalkoholu. Vzniklý produkt se překrystaluje ze směsi metanol/isopropylalkohol za vzniku čistého fumarátu 3-[2-aminoethyl/tio]-1-metylinдолu; teplota tání: 169 °C (rozklad)

Pro: $C_{11}H_{14}N_2S \cdot C_4H_4O_4$:

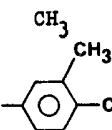
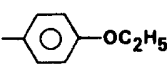
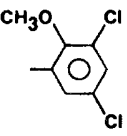
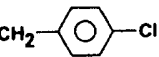
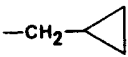
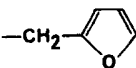
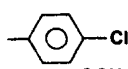
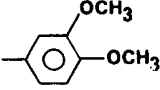
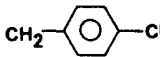
vypočteno: 55,88 % C; 5,63 % H; 8,69 % N,
nalezeno: 56,04 % C; 5,60 % H; 8,57 % N

Příklad 8

Podle způsobu z příkladu 7, avšak náhradou příslušně substituovaného 3-indolylioacetónitrilu za zde používaný 1-metyl-3-yltioacetónitril, se připraví následující 3-[2-aminoethyl/tio]-indoly:



X	X¹	R₁	R₂	S	Teplota tání
H	H	H	H	HCl	212 až 215 °C
5-CH₃O-	H	H	H	HCl	192 až 196 °C
H	H	C₂H₅	H	1/2C₄H₄O₄	181 až 182 °C
H	H	1-C₃H₇	H	C₄H₄O₄	176 až 177,5 °C
H	H	-CH₃	-CH₃	HCl	161 až 165 °C
H	H	H	-C₆H₅	-	125 až 126 °C
5-Cl	H	H	H	HCl	245 až 247,5 °C (rozklad)
5-C₂H₅	H	H	H	HCl	197 až 198 °C

X	X'	R ₁	R ₂	S	Teplota tání
H	H	H		-	124 až 127 °C
H	H	H		-	
H	H	H		-	
H	H	H		-	
5-Cl	H	CH ₃	H		
H	H	H	-CH ₂ C ₆ H ₅		
H	H	H			
5-OCH ₃	6-OCH ₃	H	H		
H	H		H	C ₄ H ₄ O ₄	160 až 161 °C
H	H	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	C ₄ H ₄ O ₄	147 až 148 °C
H	H		H	1/2 C ₄ H ₄ O ₄	168 až 170 °C
H	H	-n-C ₈ H ₁₇	H	C ₄ H ₄ O ₄	152 až 153 °C
H	H		H	C ₄ H ₄ O ₄	166 až 167 °C
H	H	-C ₆ H ₅	H		
H	H		H		
H	H		H		
H	H		H		
H	H	-CH ₂ -C≡CH	H	C ₆ H ₁₃ NO ₃ S	136,5 až 141 °C

X	X ¹	R ₁	R ₂	S	Teplota tání
5-Br	H	H	H		
7-CH ₃	H	H			
H	H	-n-C ₃ H ₇	H	1/2C ₄ H ₄ O ₄	159,5 až 160,5 °C
H	H	-CH ₂ CH=CH ₂	H	C ₄ H ₄ O ₄	158 až 159 °C
H	H	-CH ₂ C ₆ H ₅	H	C ₄ H ₄ O ₄	183 až 185 °C
H	H	-CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂	H	C ₄ H ₄ O ₄	151,5 až 153 °C

Příklad 9

3-/2-aminopropyltio/indol:

Ke 4,9 dílům 3-indolyliolu připraveného v příkladu I rozpuštěného v asi 24 dílech absolutního metanolu se přidá 1,71 dílu propyleniminu. Reakční směs se míchá pomalu v dusíkové atmosféře po dobu asi 40 minut, načež se metanol odpaří za sníženého tlaku a zbytek je rozpuštěn v dietyléteru. Éterový extrakt se extrahuje 3 x 50 díly 1N kyseliny chlorovodíkové. Spojené extrakty se promyjí asi 180 díly dietyléteru a potom se zalkalizují přidáním roztoku 2N hydroxidu sodného.

Alkalický roztok se potom extrahuje 3 x 60 díly dietyléteru; spojené éterové extrakty se promyjí 50 díly 1N hydroxidu sodného a jednou nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad uhlíčitánem draselným. Éter se odpaří za sníženého tlaku a získaný krystalický produkt se rozpustí v octanu etylnatém a přidá se aktivní uhlí. Když se aktivní uhlí odfiltruje, poškrábáním reakční nádoby obsahující filtrát se získá surový produkt, který po krystalizaci z benzenu poskytne čistý 3-/2-aminopropyltio/indol; teplota tání: 110,5 až 112,5 °C.

Příklad 10

Podle způsobu z příkladu 9, avšak tam používaný propylenimin se nahradí ekvivalentním množstvím aziridinu, získá se následující produkt: 3-/2-aminoetyl/tio/indol; teplota tání: 87 až 89 °C.

Příklad 11

3-/3-aminopropyl/tio/indol:

K alkalickému vodnému roztoku 3-indolyliolu, připravenému ze 63,8 dílů 3-indolyliuonium jodidu jako v příkladu I se přikape vodný roztok 13,0 dílů hydrochloridu 3-chlorpropylaminu za míchání. Reakční směs se potom míchá po dobu 3 hodin v dusíkové atmosféře, načež roztok se extrahuje asi 280 díly dietyléteru. Tento extrakt se promyje 3 x asi 150 díly 1N hydroxidu sodného a jednou nasyceným roztokem chloridu sodného a suší nad uhlíčitánem draselným. Éter se odpaří a zbylý olej stáním zkrystaluje. Tento produkt se překrystaluje z octanu etylnatého a potom se překrystaluje z benzenu ke kterému se přidá malé množství aktivního uhlí, získá čistý krystalický 3-/3-aminopropyl/tio/indol; teplota tání: 72,5 až 73,5 °C.

Pro: $C_{11}H_{14}N_2S$:

vypočteno: 64,03 % C; 6,84 % H;

nalezeno: 64,02 % C; 6,84 % H.

P ř í k l a d 12

3-[2-/1-metyl-2-imidazolinylamino/etyltio]indol fumarát:

Roztok 25,8 dílů hydrochloridu 1-metyl-2-metyltio-2-imidazolinu a 19,2 dílů 3-[2-/2-aminoetyl/tio]indolu připraveného způsobem z příkladu 9 ve 160 dílech 2-propanolu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin a reakční směs se chrání před světlem. Žlutý olej získaný po odpaření isopropylalkoholu za sníženého tlaku se zpracuje 90 díly roztoku 2N hydroxidu sodného a rekreační směs se extrahuje 400 díly metylénchloridu. Extrakt se promyje dvakrát zředěným roztokem hydroxidu sodného a jedenkrát nesy-ceným vodným roztokem chloridu sodného a suší nad uhlíčitánek draselným. Po odpaření metylénchloridu za sníženého tlaku se získá surový krystalický 3-[2-/1-metyl-2-imidazo-linylamino/etyltio]indol, který se potom převádí ve fumarátovou sůl rozpuštěním v horkém metanolu a přidáním 10,8 dílů kyseliny fumarové rozpuštěné v metanolu. Fumarátová sůl se krystaluje z roztoku přidáním isopropylalkoholu a dvojnásobným překrystalováním ze směsi metanol/isopropylalkoholu se získá fumarát 3-[2-/1-metyl-2-imidazolinylamino/etyl]indolu; teplota tání 198,5 (rozklad).

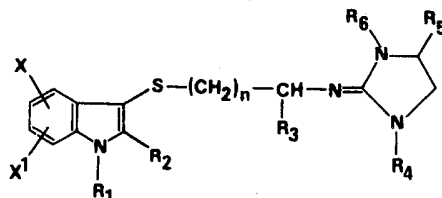
Pro $C_{14}H_{18}N_4S.C_4H_4O_4$

vypočteno: 55,37 % C; 5,68 % H; 14,35 % N.

nalezeno: 55,33 % C; 5,75 % H; 14,25 % N.

P ř í k l a d 13

Podle způsobu z příkladu 12, avšak náhradou ekvivalentních množství příslušného alkyl-tioimidazolinu a příslušného 3-/aminoalkyltio/-indolu za tam používaný hydrochlorid 1-metyl-2-metyltio-2-imidazolinu a 3-[2-/2-aminoetyl/tio]indol za vzniku příslušných produktů:



X	X ¹	R ₁	R ₂	n	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
5-CH ₃ O	H	H	H	1	H	CH ₃	H	H
H	H	H	H	1	H	CH ₃	H	CH ₃
H	H	H	H	2	H	CH ₃	C ₆ H ₅	H
5-Cl	H	CH ₃	H	1	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅

Příklad 14

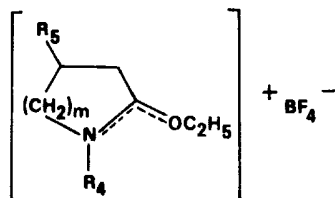
O-ethyl-N-methylpyrrolidonium fluoroborát:

K roztoku 7,76 dílů epichlorhydrinu ve 14 dílech bezvodého diethyléru se přidá pomalu roztok 15,9 dílů bortrifluorid éterátu ve 14 dílech bezvodého diethyléru a reakční směs se míchá po dobu 3,5 hodin a chrání se před vzdušnou vlhkostí. Éter se slije o vyloučeného pevného trietyloxonium tetrafluoroborátu a promyje se dvakrát bezvodým éterem a potom suší pod proudem dusíku.

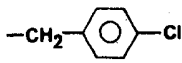
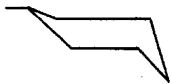
Sušený trietyloxonium tetrafluoroborát se rozpustí ve 26 ml suchého metylénchloridu a přidá se roztok 8,32 dílů N-methyl-2-pyrrolidonu ve 26 dílech suchého metylénchloridu. Reakční směs se míchá po dobu 6 hodin chráněná od vzdušné vlhkosti za vzniku O-ethyl-N-methylpyrrolidonium fluoroborátu. Toto činidlo může být izolováno odpařením rozpouštědla, je však výhodně používáno v roztoku bez předchozí izolace.

Příklad 15

Způsobem z příkladu 14, avšak náhradou ekvivalentního množství příslušného pyrrolidonu nebo piperidonu za tam užívaný N-methyl-2-pyrrolidon, se získají následující příslušné produkty:



R_4	R_5	m
H	H	1
CH_3	C_6H_5	1
CH_3	H	2
CH_3		1
CH_3		1
C_2H_5	H	1
$-C_6H_5$	H	1
	H	1
$-CH_2C_6H_5$	H	1

R ₄	R ₅	m
	H	1
	H	1
-CH ₂ CH ₂ OH	H	1
-CH ₂ CH=CH ₂	H	1
-CH ₂ C≡CH	H	1

P ř í k l a d 16

3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]indol:

Suspenze 16,0 dílů 3-[2-aminoetyl/tio]indol hydrochloridu připravená podle příkladu 7 ve vodné bázi se extrahuje 230 díly benzenu. Extrakt se potom promyje roztokem 1N hydroxidu sodného a jedenkrát nasyceným roztokem chloridu sodného a suší nad uhličitánem draselným. Benzen se potom odpaří za sníženého tlaku a získaný červený olej se rozpustí v 60 dílech suchého metylénchloridu. Získaný roztok se přidá k roztoku připravenému v příkladu 15 a reakční směs se míchá po dobu asi 18 hodin, chráněna od vzdušné vlhkosti.

Vzniklý hnědý roztok se extrahuje 2 x 60 díly 20% hydroxidu sodného a suší se nad uhličitánem draselným; metylénchlorid se potom odpaří za sníženého tlaku a získá se surová volná báze. Tato surová volná báze se překrystaluje z isopropylalkoholu za vzniku čistého 3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]indolu: teplota tání 143,5 až 145,5 °C.

Pro C₁₅H₁₉N₃S:

vypočteno: 65,89 % C, 7,00 % H, 15,37 % N;
nalezeno: 65,83 % C, 6,92 % H, 15,37 % N

P ř í k l a d 17

Podle způsobu z příkladu 16, avšak náhradou ekvivalentního množství příslušného halogenvodíku 3-[2-aminoetyl/tio]indolu za tam užívaný hydrochlorid 3-[2-aminoetyl/tio]-indolu a použitím ekvivalentního množství příslušného fluoroborátu připraveného jako v příkladu 14 nebo 15 se získají příslušné produkty:

Hydrochlorid 3-[3-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/propyltio]indolu; teplota tání: 216,5 až 218,5 °C..

3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/-propyltio]indol; teplota tání: 178,5 až 180 °C.

3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/-etyltio]-1-metylindol hemi-2-butendioát; teplota tání: 186 až 189 °C.

5-metoxý-3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/-etyltio]indol; teplota tání: 154 až 157 °C (v rozetřeném stavu).

1-etyl-3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/-etyltio]indol cyklohexensulfamát; teplota tání: 113,5 až 115,5 °C.

3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]-2-metylindol; teplota tání: 167 až 168,5 °C.

1,2-dimetyl-3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/-etyltio]indol 2-butendioát; teplota tání: 149 až 150 °C.

3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]-2-fenylindol; teplota tání: 181 až 183,5 °C.

5-chlor-3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]indol; teplota tání: 164,5 až 165,5 °C.

3-[2-/1-metyl-4-fenyl-2-pyrrolidinyldenamino/-etyltio]indol; teplota tání: 162 až 163 °C.

3-[2-/1-metyl-2-piperidinyldenamino/etyltio]indol sacharinát; teplota tání: 124 až 124,5 °C.

3-[2-/2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]indol sacharinát; teplota tání: 141 až 142 °C.

3-[4-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/-butylytio]indol; teplota tání: 172,5 až 173,5 °C.

1-/1-metyletyl/-3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]indol; teplota tání: 82 až 84 °C.

5-etyl-3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]indol; teplota tání: 131,5 až 132,5 °C.

2-/3-metyl-5-chlorfenyl/-3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]indol;

2-/4-etoxyfenyl/-3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/-etyltio]indol;

3-[2-/1-etyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]-2-/2-metoxý-3,5-dichlorfenyl/indol;

3-[2-/1-metyl-4-p-tolyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]indol;

3-[2-/1-metyl-4-/3,4-dichlorfenyl/-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]indol;

3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/-etyltio]-1-benzylindol-cyklohexylsulfamát monohydrát; teplota tání: 133 až 134 °C.

3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]-1-/2-metoxýetyl/indol cyklohexylsulfamát; teplota tání: 107,5 až 109 °C.

1-cyklopentyl-3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]indol benzoát; teplota tání: 108,5 až 110 °C.

1-[2-furanylmetyl/-3-/2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]indol 2-butendioát; teplota tání: 167 až 168,5 °C.

1-cyklopropylmetyl-3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]indol 2-butendioát;
teplota tání: 133 až 134 °C.

3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]-1-/2-propenyl/indol cyklohexylsulfamát;
teplota tání: 105 až 107,5 °C.

3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]-1-/n-oktyl/indol fumarát; teplota tání:
98 až 100 °C.

3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]-1-fenylindol cyklohexansulfamát;

1-/4-chlorfenyl/3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]indol benzoát;

1-/4-chlorfenyl/-3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/-etyltio]indol benzoát;

1-/3,4-dimetoxyfenyl/-3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]indol benzoát;

3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/-etyltio]-1-/2-propinyl/indol cyklohexyl-
sulfamát; teplota tání: 114,5 až 115,5 °C;

5,6-dimetoxy-3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/-etyltio]indol;

2-benzyl-3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]indol;

2-/4-chlorbenzyl/-3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]indol;

3-{2-[1-dimetylamino/etyldenimino]etyltio} indol cyklohexylsulfamát; teplota tání:
174 až 176,5 °C.

5-brom-3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]indol;

3-[2-/1-fenyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]indol;

3-[2-/1-4-chlorfenyl/-2-pyrrolidinyldenamino/-etyltio]indol;

3-[2-/1-benzyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]indol;

3-[2-/1-/4-chlorbenzyl/-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]indol;

3-[2-/1-cyklopentyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]indol;

3-{2-[1-/2-hydroxyetyl/-2-pyrrolidinyldenamino]etyltio}indol;

3-{2-/1-[2-propenyl/-2-pyrrolidinalidenamino]etyltio}indol;

3-{2-[1-/2-propinyl/-2-pyrrolidinyldenamino]etyltio}indol;

1-/2-metyl-2-propenyl/-3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]indol; teplota
tání: 126,5 až 128 °C.

7-metyl-3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]indol;

3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyltio]-1-propylindol 2-naftalensulfonát;
teplota tání: 98,5 až 100,5 °C.

3-{ 2-[1-/2-propenyl/-2-pyrrolidinyldenamino]-etyl-*ti*o}-indol 2-butendioát; teplota tání: 115 až 117 °C.

P ř í k l a d 18

3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyl-*ti*o]indol

K roztoku 23,8 dílů N-metyl-2-pyrrolidinonu ve 450 dílech suchého benzenu se přikape roztok 36,7 dílů oxychloridu fosforečného v 70 ml suchého benzenu. Bezbarvý roztok se zahřívá k varu pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře po dobu 2 hodin. Nyní žlutý roztok se ochladí na normální teplotu a během 20 minut se přikape roztok 38,4 dílů 3-[2-aminoetyl/*ti*o]indolu v 90 ml suchého benzenu. Reakční směs se potom zahřívá k varu pod zpětným chladičem po 4,5 hodiny v dusíkové atmosféře a ponechá se stát po dobu asi 18 hodin při normální teplotě.

Získaná reakční směs se zalkalizuje přidáním 300 ml vody a 120 dílů 50% roztoku hydroxidu sodného a reakční směs se ohřeje na vodní lázni, aby se dokončil rozklad olejovitého komplexu. Benzenová vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dvakrát éterem. Extrakty se spojí, suší nad uhlíčitánem draselným a éter se odpaří za sníženého tlaku za vzniku olejovitého produktu. Ten se překrystaluje dvakrát ze směsi isopropylalkohol/penten za vzniku 3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyl-*ti*o]indolu; teplota tání: 143 až 144 °C.

P ř í k l a d 19

3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/etyl-*ti*o]-indol:

K produktu z příkladu 14 se přidá roztok 4,27 dílů 2-aminoetanolu ve 260 dílech metylénchloridu a reakční směs se míchá za normální teploty po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se potom odpaří a získá se surový produkt fluoroborátové soli. Fluoroborátová sůl se převede v pevnou bázi, která se převede v chloristan, chloristan 2-/pyrrolidinyldenamino/-etanolu; teplota tání: 67 až 69 °C.

K roztoku 3,5 dílů shora uvedené volné báze ve 130 dílech suchého chloroformu se přikapou během 15 minut 8,4 díly tionylchloridu při teplotě 0 °C v dusíkové atmosféře. Reakční směs se potom ponechá ohřát na normální teplotu a míchá se asi 16 hodin. Konečně se reakční směs zahřeje po dobu 0,5 hodiny k varu pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře, načechá se chloroform a nadbytečný tionylchlorid odstraní za sníženého tlaku a získá se surový produkt.

Tento zbytek se rozpustí v metylénchloridu a získaný roztok se zpracuje za míchání roztokem 6N hydroxidu sodného. Metylénchloridová vrstva se oddělí, suší nad uhlíčitánem draselným a zfiltruje. Po odpaření metylénchloridem za sníženého tlaku se získá produkt 2-/chloretylimino/pyrrolidin.

Alkalický roztok se připraví ze 7,65 dílů 3-indolytiuronium jodidu jako v příkladu 1 a promyje se dvakrát 175 díly dietyléteru. Tento vodný roztok se potom uvede do reakce s éterovým roztokem vpředu připraveného 2-/chloretylimino/pyrrolidinu v dusíkové atmosféře a reakční směs se míchá za normální teploty po dobu asi 16 hodin. Přidá se metylénchlorid, aby nahradil éter, který se odpařuje, organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje metylénchloridem.

Spojené organické roztoky se suší nad uhlíčitánem draselným, zfiltrují a filtrát se odpaří za sníženého tlaku, získá se jantarově žlutý olej, který po poškrábání zvolna ztuhne. Pevná hmota se překrystaluje ze směsi isopropylalkohol/petroléter a získá se

čistý produkt, 3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyliidenamino/etyltio]indol. Infračervené spektrum čistého produktu je identické s autentičným vzorkem připraveným alternativním postupem.

P ř í k l a d 20

Hydrát hemifumarátu 3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyliidenamino/etylsulfinyl]indolu:

K roztoku 8,7 dílů 3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyliidenamino/etyltio]indolu v 70 dílech metanolu se přidá za míchání 8,2 dílů jodičnanu sodného a 3,5 dílů vody. Směs se míchá za normální teploty po dobu asi 6 hodin, bílý jodičnan sodný, který se vytvoří, se zfiltruje a promyje metanolem. Promývací roztok se spojí s filtrátem a ten se okyslí přidáním roztoku kyseliny fumarové v metanolu. Odpařováním metanolu za současného přidávání isopropylalkoholu se získá surový produkt. Překrystalováním ze směsi metanol/acetone se získá čistý produkt, hydrát hemifumarátu 3-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyliidenamino/etylsulfoxy]indolu; teplota tání: 154 až 157,5 °C.

P ř í k l a d 21

Hydrochlorid 3-/2-aminoetyl/tioindolu:

K roztoku 1,17 dílů indolu a 1,13 dílů 2-aminoetyltio ve 12 dílech metanolu se přidá pomalu 11 dílů vodného roztoku 1 mol jodu v dusíkové atmosféře a reakční směs se míchá po dobu 1 hodiny. Metanol se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se okyslí dvěma díly koncentrované kyseliny chlorovodíkové a získaný vodný roztok se extrahuje dietyléterem. Suspenze vodného roztoku a pevných látek se potom zalkalizuje roztokem hydroxidu sodného a dále se extrahuje dvakrát dietyléterem, tyto dva spojené extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a suší nad uhlíčitanem draselným. Éter se odpaří za sníženého tlaku a získá se volná báze, 3-/2-aminoetyl/tioindol ve formě oranžového oleje. Uvedením plynného chlorovodíku do roztoku tohoto oleje ve směsi metanol/éter se získá hydrochloridová sůl, hydrochlorid 3-/2-aminoetyl/-indolu; teplota tání: 212 až 215 °C.

P ř í k l a d 22

2-butendioát 3-[2-/1-metyl-2-hexahydroazepinyliidenamino/etyltio]indolu:

Roztok 6,1 g/48 mmol N-metylkaproaktamu v 15 ml suchého metylénchloridu se přidá k roztoku trietyloxonium fluoroborátu, připraveného z 9,1 g (64 mM) bortrifluorid éterátu a 4,45 g (48 mmol) epichlorhydrinu a reakční směs se míchá v dusíkové atmosféře, chráněná od vlhkosti po dobu 2,5 hodiny. Potom se přidá 7,7 g (40 mmol) 3-/2-aminoetyltio/indolu ve 20 ml suchého metylénchloridu a roztok se míchá za bezvodých podmínek za normální teploty po dobu 72 hodin. Potom se přidá stejný objem metylénchloridu a tento roztok se promyje jednou 70 ml/1N hydroxidu sodného, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší nad uhlíčitanem draselným. Roztok se zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku, získá se 8,6 g oranžového olejovitého produktu, který ztuhne. Čištění tohoto produktu formou soli s kyselinou fumarovou poskytne 2-butendioát 3-[2-/1-metyl-2-hexahydroazepinyliidenamino/etyltio]indolu ve formě bezbarvých krystalků; teplota tání: 128 až 130 °C.

P ř í k l a d 23

2-butendioát 3-[2-/1-metyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylidenamino/-etyltio]indolu:

K roztoku 18,9 g (75 mmol) 1-/2 indol-2-yltio/etyl/tiomočoviny v 80 ml acetonu se přidá 10,8 g metyljodidu a reakční směs chráněná od vzdušné vlhkosti se míchá za normální teploty po dobu 3,5 hodin. Aceton se odpaří za sníženého tlaku a získá se oranžový olej. K roztoku 13,5 g (35 mmol) tohoto oleje ve 100 ml bezvodého dimetylsulfoxidu se přidá 3,08 g (35 mmol) N-metyl-1,3-propandiaminu za míchání a zahřívání. Po 1 hodině a 40 minutách dosáhne teplota 125 °C a udržuje se další hodinu.

Roztok se odpaří za sníženého tlaku, získá se olejovitý produkt. Ten se rozpustí v 50 ml metylénchloridu a zpracuje se za chlazení 25 ml vody obsahující 2 ml koncentrované čpavkové vody. Roztok se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší nad uhlíčitým dreselným. Vysušený roztok se odpaří za sníženého tlaku a získá se 6,0 g volné báze ve formě hnědého oleje.

Sůl s kyselinou fumarovou se připraví ve směsi metanol/isopropylalkoholu ve formě bezbarvých krystalků; teplota tání: 212 až 213 °C.

P ř í k l a d 24

2-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyliidenamino/etyltio]indol sacharinát:

K roztoku 25 g (188 mmol) oxindolu v 500 ml suchého benzenu se přidá 25 g písku. Potom se přidá 8,85 g (40 mmol) sirníku fosforečného k míchané směsi, ta se nejprve převede k bodu varu pod zpětným chladičem, při této teplotě se reakční směs udržuje po dobu 80 minut a potom se nechá ochladit. Ochlazená reakční směs se zfiltruje a pevná hmota na filtru se promyje 300 ml benzenu. Spojené filtráty a promývací roztok se odpaří za sníženého tlaku, získá se 19,0 g (68 %) žluté pevné látky, která se překrystaluje z metanolu, získá se 11,6 g (41 %) žlutého, krystalického indolin-2-tionu.

K míchanému roztoku 26,4 g (0,35 mol) chloracetonitrilu ve 200 ml pyridinu se přidá 11,0 g (74 mmol) indolin-2-tionu. Po 1 hodině se odfiltruje hydrochlorid pyridinu a filtrát se odpaří za sníženého tlaku za vzniku oranžového olejovitého produktu. Zbylý pyridin se odstraní azeotropickou destilací s vodou. Olej se oxtahuje do směsi éter/voda, extrakt se promyje dvakrát nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší nad síranem hořečnatým. Vysušený roztok se odpaří za sníženého tlaku, získá se 1,5 g pevné látky, která se překrystaluje ze směsi octan etylnatý/cyklohexan za vzniku 10,0 g bezbarveného krystalického indol-2-yltioacetonitrilu; teplota tání: 91,5 až 92,5 °C.

K roztoku 6,9 g (52 mmol) chloridu hlinitého a 1,98 g (52 mmol) hydridu litnohlinitého ve 257 ml bezvodého éteru se přidá 9,8 (52 mmol) tohoto nitrilu v 50 ml bezvodého éteru a reakční směs se míchá po dobu 2 hodin za normální teploty. K této reakční směsi se během tří hodin přidá celkem 10 g 50% hydroxidu sodného a 2 ml vody a získaný roztok se míchá po dobu 16 hodin. Éter se oddělí od pevné hmoty a suší nad uhlíčitým dreselným. Vysušený roztok se dopaří za sníženého tlaku za vzniku 5,4 g produktu.

Další extrakcí pevné hmoty z reakční směsi éterem znovu po přidání 2,5 ml vody a 10 g 50% hydroxidu sodného se získá organická vrstva, která se potom spojí s 5,4 g produktu a suší nad uhlíčitým dreselným. Sušený roztok se zfiltruje, filtrát se odpaří za sníženého tlaku, získá se 9,0 g 2-/2-aminoetyltio/indolu. Tento amin se převede v hydrochloridovou sůl éterovým roztokem chlorovodíku a překrystaluje se jednou ze směsí metanol/isopropylalkoholu, získá se 6,4 g krystalické látky.

Roztok 3,9 g (15 mmol) 2-/2-aminoethyltio/indolu ve 30 ml suchého metylénchloridu se přidá k roztoku fluoroborátové soli z 3,42 g (24 mmol) bortrifluoridéterátu, 1,69 g (18 mmol) epichlorhydrinu a 1,80 g (18 mmol) N-metyl-2-pyrrolidinonu v 15 ml suchého metylénchloridu. Roztok se míchá za bezvodých podmínek za normální teploty po dobu 4 hodin, načež se promyje jednou 1N hydroxidem sodným a dvakrát nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší se nad uhličitane draselným. Sušený roztok se odpaří za sníženého tlaku, získá se 3,1 g surového produktu. Přečištění formou soli se sacharidem poskytne krémové zbarvené krystalky 2-[2-/1-metyl-2-pyrrolidinyldenamino/ethyltio]indolu: teplota tání: 175 až 177 °C.

Pro: $C_{15}H_{19}N_3S \cdot C_7H_5O_3NS$ /273,29/456,57;

vypočteno: 57,87 % C, 5,30 % H, 12,27 % N;
nalezeno: 57,84 % C, 5,39 % H, 12,31 % N.

P ř í k l a d 25

Cyklohexansulfamát 3-[2-/1-metyl-5-fenyl-2-pyrrolidinyldenamino/ethyltio]indolu:

Roztok 6,3 g (36 mmol) N-metyl-5-fenyl-2-pyrrolidonu v 10 ml bezvodého metylénchloridu se přidá k trietyloxonium fluoroborátu ve 20 ml bezvodého metylénchloridu. Tento roztok se míchá za normální teploty za bezvodých podmínek po dobu tří hodin. Potom se přidá 5,75 g (30 mmol) 3-/2-amoniethyltio/indolu ve 20 ml bezvodého metylénchloridu a získaný roztok se míchá za bezvodých podmínek po dobu tří dnů. Potom se přidá 50 ml metylénchloridu a roztok se promyje jednou 50 ml 1N hydroxidem sodným, jedenkrát vodou a jedenkrát nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší se nad uhličitane draselným. Sušený roztok se odpaří za sníženého tlaku za vzniku volné báze ve formě viskózního olejovitého produktu. Čištěním pomocí cyklohexansulfamátové soli byl získán ve formě bezbarvých krystalků 3-[2-/1-metyl-5-fenyl-2-pyrrolidinyldenamino/ethyltio]-indol cyklohexansulfamát; teplota tání: 190,5 až 191,5 °C.

Analýza pro $C_{21}H_{23}N_3S \cdot C_6H_{13}NO_3S$ /349,72/

vypočteno: 61,33 % C, 6,86 % H, 10,60 % N;
nalezeno: 61,40 % C, 6,89 % H, 10,56 % N.

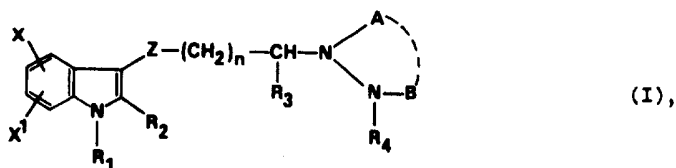
P ř í k l a d 26

Podle způsobu z příkladu 2, avšak nahrazením chloracetonitrilu z příkladu 2 chlorbutyronitrilem, se připraví 3-indolytiobutyronitril. Potom způsobem podle příkladu 7, avšak nahrazením zde použitého 1-metylinol-3-yltioacetonitrilu ekvivalentním množstvím shora uvedeného 3-indolylbutyronitrilu, se připraví 2-butendioát 3-[4-aminobutyl-/tio]indolu; teplota tání: 116,5 až 167,5 °C.

Shora uvedené příklady poskytují pouze ilustraci a neomezují rozsah tohoto vynálezu, jehož rozsah je určen připojenými nároky.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových derivátů indolu obecného vzorce I



ve kterém

každý ze symbolů X a X' znamená vodík, C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy nebo halogen,R₁ znamená vodík, C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkyl, C₂-C₈-alkenyl, C₂-C₈-alkinyl, C₃-C₆-cykloalkyl-C₁-C₈-alkyl nebo fenyl-C₁-C₈-alkyl,R₂ značí vodík, C₁-C₈-alkyl nebo fenyl,

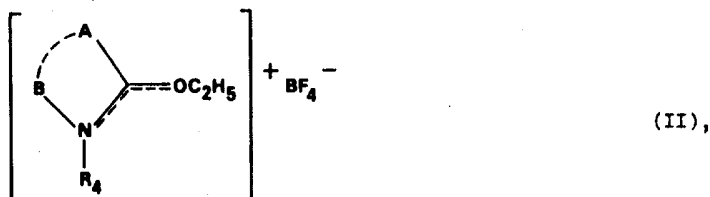
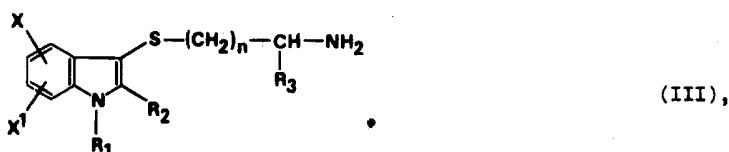
n je číslo 1, 2 nebo 3,

R₃ značí vodík nebo C₁-C₈-alkyl,R₄ znamená vodík, C₁-C₈-alkyl, fenyl nebo C₂-C₈-alkenyl,

Z značí tiokupinu,

A a B jednotlivě značí C₁-C₈-alkyl, neboA a B společně dohromady značí skupiny -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -CH₂CH(R₅)CH₂-, -CH₂CH₂CH(R₅)- nebo -N(R₆)CH(R₅)(CH₂)_m, přičemž R₅ je vodík, C₁-C₈-alkyl nebo fenyl, R₆ je vodík nebo C₁-C₈-alkyl a m je 1 nebo 2, avšak je-li m rovno 2, pak R₅ je vodík,

jakož i terapeuticky účinných adičních solí uvedených nových derivátů obecného vzorce I s kyselinami, vyznačující se tím, že se uvádí do reakce sloučenina obecného vzorce II

v němž obecné symboly mají významy udané výše,
se sloučeninou obecného vzorce III

v němž obecné symboly mají významy uvedené výše,

ve vhodném organickém rozpouštědle, jímž jsou nižší alifatické alkoholy, například metanol, etanol, 2-propanol nebo terc. butanol, nebo étery, například dietyléter, tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo halogenované uhlovodíky, například chloroform, metylénchlorid nebo 1,2-dichloreten, nebo aromatické uhlovodíky, například benzen, toluen, nebo xylen, za vzniku fluoroborátové soli sloučeniny obecného vzorce I udaného výše, načež se vzniklá fluoroborátová sůl převádí ve volnou bázi působením vhodné báze, jako například hydroxidem nebo uhlíčenem alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, a popřípadě se sloučenina obecného vzorce I převádí na terapeuticky účinnou netoxickou adiční sůl působením příslušné kyseliny.