



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 07.12.1968 (P. 130468)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 26.02.1973

Opis patentowy opublikowano: 21.12.1974

Kl. 12p,10/01

MKP C07d 53/06

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sumitomo Chemical Company Ltd., Osaka
(Japonia)

Sposób wytwarzania 1-podstawionych pochodnych benzodwuzepiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania podstawionych w pozycji 1 pochodnych benzodwuzepiny, lub ich soli, o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza rodnik alkilenowy o 1—5 atomach węgla, mający łańcuch prosty lub rozgałęziony, R_1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę nitrową, niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy albo rodnik chlorowcoalkilowy, R_2 oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę nitrową, niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy albo rodnik chlorowcoalkilowy, R_3 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a R_4 oznacza niższy rodnik alkilowy.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości lecznicze, a mianowicie stanowią środki uspokajające, rozluźniające mięśnie, przeciwskurczowe lub nasenne.

We wzorze 1 symbol A oznacza np. rodnik metylenowy, etylenowy, 1-metyloetylenowy, 2-metyloetylenowy lub 2-etylotrójmetylenowy. R_1 lub R_2 jako atomy chlorowców oznaczają atomy chloru, bromu, jodu albo fluoru, a jako rodniki chlorowcoalkilowe oznaczają korzystnie rodniki trójfluorometylowe. Niższe rodniki alkilowe lub alkoksylowe występujące we wzorze 1 oznaczają korzystnie rodniki takie jak rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, III-rzęd. butylowy, metoksylowy, etoksylowy, n-propoksylowy, izopropoksylowy, n-butoksylowy lub III-rzęd. butoksylowy.

2

Jeden ze znanych sposobów wytwarzania pochodnych benzodwuzepiny podstawionych w pozycji 1 polega na tym, że najpierw wytwarza się 1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 i związek ten alkiluje w pozycji 1 za pomocą metanolu sodowego lub halogenków aminoalkilowych. Inny znany sposób polega na tym, że 1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 poddaje się reakcji z halogenkiem chlorowcoalkilu, np. z 1-bromo-3-chloropropanem i otrzymany związek 1-chlorowcoalkilowy poddaje następnie reakcji z aminą [L.H.Sternbach i inni, J.Med.Chem., str. 815 (1965)]. Sposoby te są jednak dość skomplikowane, a wydajność reakcji niedostateczna dla pracy na skalę techniczną.

Sposób według wynalazku nie ma tych wad i umożliwia wytwarzanie związków o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, z wydajnością wyższą niż uzyskiwana sposobami znanymi, a przy tym czystość otrzymywanych produktów jest bardzo wysoka. Cechą sposobu według wynalazku jest to, że 2-aminometyloindol o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i A mają wyżej podane znaczenie, albo sól tego związku, poddaje się utlenianiu za pomocą ozonu lub kwasu chromowego. Sposób ten, polegający na rozszerzaniu pięcioczłonowego pierścienia w pierścień siedmioczłonowy nie był sugerowany w żadnej ze znanych publikacji wcześniejszych.

Reakcję prowadzi się przeważnie w temperaturze pokojowej lub nieco podwyższonej, korzystnie w środowisku rozpuszczalnika. Wybór rozpuszczalnika zależy od stosowanego środka utleniającego, a przeważnie jako rozpuszczalnik stosuje się wodę, kwas mrówkowy, kwas octowy, aceton, czterochlorek węgla, kwas siarkowy itp. Środek utleniający stosuje się w ilości stechiometrycznej lub w nadmiarze. Produkt wyjściowy rozpuszcza się lub miesza w rozpuszczalniku i do roztworu albo do zawiesiny, mieszając dodaje środek utleniający. Jeżeli utlenianie prowadzi się za pomocą kwasu chromowego w środowisku kwasu octowego, wówczas korzystnie stosuje się kwas chromowy w ilości 2–3 większej od wynikającej z obliczeń stechiometrycznych, przy czym reakcja w temperaturze pokojowej trwa około 24 godzin. Utlenianie za pomocą ozonu prowadzi się korzystnie w temperaturze pokojowej, w środowisku rozpuszczalnika, przy czym do roztworu lub zawiesiny produktu wyjściowego wprowadza się, mieszając, ozon za pomocą bełkotki. Jak wyżej wspomniano, produkty wyjściowe o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, można stosować w postaci ich soli np. chlorowodorków.

Otrzymaną pochodną benzodwuzepiny o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie wyosabnia się z mieszaniny poreakcyjnej i oczyszcza znanymi sposobami, np. przez ekstrakcję, ewentualnie po zobojętnieniu, albo przez odparowanie do sucha. Otrzymany produkt surowy oczyszcza np. przez przekrystalizowanie z odpowiedniego rozpuszczalnika, takiego jak etanol, izopropanol itp.

Otrzymaną pochodną benzodwuzepiny o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, można też wyosabniać w postaci soli addycyjnej. Sole takie otrzymuje się działając kwasem mineralnym lub organicznym np. kwasem solnym, siarkowym, azotowym, fosforowym, chromowym, maleinowym, fumarowym, bursztynowym, mrówkowym lub octowym.

Pochodne 2-aminometyloindolu o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, są związkami nowymi i wytwarza się je korzystnie np. na drodze reakcji, których przebieg przedstawia schemat 1. We wzorach występujących w tym schemacie wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie. Sposób ten polega na tym, że nie podstawiony przy azocie amid kwasu indolokarboksylowego-2 o wzorze 7 poddaje się reakcji z estrem aminoalkoholu o wzorze 6, w którym A , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, otrzymując nową pochodną amidu kwasu indolokarboksylowego-2 o wzorze 6. Pochodną tę przeprowadza się bezpośrednio na drodze redukcji w związek o wzorze 2, albo najpierw odwadnia, otrzymując podstawiony w pozycji 1 nitryl kwasu indolokarboksylowego-2 o wzorze 3, będący również związkiem nowym, po czym związek ten przeprowadza się drogą redukcji w związek o wzorze 2. Wariant tego procesu, uwidoczniiony na schemacie 1 oraz na schematach 2 i 3, polega na tym, że przez odwadnianie amidu, kwasu indolokarboksylowego-2 o wzorze 7 otrzymuje się

nitryl kwasu indolokarboksylowego-2 o wzorze 5 i związek ten poddaje reakcji z estrem aminoalkoholu o wzorze 6, otrzymując podstawiony w pozycji 1 nitryl kwasu indolokarboksylowego-2 o wzorze 3, który przeprowadza się w związek o wzorze 2 w sposób wyżej opisany.

Związki o wzorze 3, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, przeprowadza się łatwo w związki o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, drogą redukcji stosowanej przy wytwarzaniu amin z nitryli. Stosuje się np. redukcję elektrolityczną lub za pomocą takich środków redukujących jak metal alkaliczny w alkoholu, zasadowy octan chromu, kompleksowe wodorki metali, takie jak wodorek litowoglinowy, wodorek boru, albo ich mieszaniny z kwasem, np. z kwasem solnym, z chlorkiem glinu lub trójdchlorkiem boru. Można też stosować redukcję katalityczną. Ze względu na łatwość prowadzenia reakcji i znaczną selektywność, jako środek redukujący, korzystnie stosuje się wodorek litowoglinowy lub jego mieszaninę z chlorkiem glinu albo wodorek sodowo-borowy z chlorkiem glinu lub z trójfluorkiem boru. W analogiczny sposób, stosując takie same środki redukujące, związki o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się przez redukcję związków o ogólnym wzorze 4, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie.

Otrzymane związki o ogólnym wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, mogą tworzyć sole z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

Przykład I. Do roztworu 8,5 g dwuchlorowodorku 1-(2'-dwuetyloaminoetylo)-2-aminometylo-3-(o-fluorofenylo)-5-chloroindolu w 80 ml lodowatego kwasu octowego wkrapla się chłodząc i mieszając roztwór 9 g bezwodnika chromowego w 7 ml wody, po czym miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin. Następnie, mieszając i chłodząc do temperatury 10–20°C dodaje się 200 ml 28% wodorotlenku amonowego, 160 ml wody i 150 ml chlorku metylenu. Warstwy organiczne łączy się, ekstrahuje 150 ml 10% kwasu solnego, alkalizuje wodą amoniakalną, ekstrahuje chloroformem, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje rozpuszczalnik. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 100 ml octanu etylu, traktuje 6 g żelu krzemionkowego i przesącza. Przesącz traktuje się etanolem roztworem chlorowodoru, odparowuje rozpuszczalnik i pozostałość rekrytalizuje z alkoholu izopropylowego, otrzymując 3,9 g dwuchlorowodorku 7-chloro-1-2'-dwuetyloaminoetylo-(5-o-fluorofenylo)-1,3-dwuodoro-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2, o temperaturze topnienia 214–214,5°C (rozkład).

Stosowany w tym przykładzie produkt wyjściowy wytwarza się w niżej opisany sposób.

A. Do roztworu 15 g amidu kwasu 5-chloro-3-(o-fluorofenylo)-indolodwukarboksylowego w 150 ml dwumetyloformamidu i 150 ml toluenu dodaje się 2,49 g 61,4% wodorku sodowego i miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, po czym w ciągu 1 godziny w temperaturze 50°C,

a następnie chłodzi, dodaje 8,55 g chlorku β -N,N-dwuetyloaminoetylowego i mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Otrzymaną mieszaninę oziębia się, mieszając dodaje 400 ml wody, oddziela warstwę organiczną, a fazę wodną ekstrahuje eterem, wyciąg eterowy łączy z fazą organiczną, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość traktuje się alkoholem izopropylowym, otrzymując 15,7 g krystalicznego amidu kwasu 1-(2'-dwuetyloaminoetylo)-3-(o-fluorofenylo)-5-chloroindolokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 120,5–123,5°C. Produkt przekrystalizowany z alkoholu izopropylowego topnieje w temperaturze 123–124,5°C, a próbka ponownie przekrystalizowana z izopropanolu topnieje w temperaturze 126–128°C.

Zawartość azotu obliczona dla wzoru $C_{21}H_{23}ON_3ClF$ wynosi 10,83%, zaś analiza produktu wykazuje 10,63% N. Widmo produktu w podczerwieni, w parafinie, wykazuje maksimum przy długości fali 1668 cm^{-1} .

B. Do zawiesiny 4,42 g wodoru litowoglinowego w 230 ml bezwodnego eteru dodaje się mieszając 15 g amidu kwasu 1-(2'-dwuetyloaminoetylo)-3-(o-fluorofenylo)-5-chloroindolodwukarboksylowego-2 i utrzymuje mieszaninę w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym chłodzi i mieszając wkrapla 40 ml wody. Warstwę eterową oddziela się przez dekantację, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje, otrzymując 13,4 g 1-(2'-dwuetyloaminoetylo)-2-aminometylo-3-(o-fluorofenylo)-5-chloroindolu o konsystencji oleistej. Produkt rozpuszcza się w etanolu i chłodząc traktuje etanolem roztworem chlorowodoru, odsącza otrzymany osad, przemycza go zimnym etanolem i suszy. Otrzymuje się dwuchlorowodorek 1-(2'-dwuetyloaminoetylo)-2-aminometylo-3-(o-fluorofenylo)-5-chloroindolu, topniejący z objawami rozkładu 243–244°C. Próbkę przekrystalizowaną z etanolu topnieje w temperaturze 250–253°C.

Przykład II. Do roztworu 50 g dwuchlorowodoru 2-aminometylo-5-chloro-1-(2'-dwuetyloaminoetylo)-3-(o-fluorofenylo)-indolu w 1000 ml kwasu mrówkowego wprowadza się w temperaturze 10°C w ciągu 6 godzin ozonizowany tlen, po czym do mieszaniny dodajemy 750 ml eteru i 500 g rozdrobnionego lodu. Mieszaninę zobojętnia się 1500 g 28% wody amoniakalnej, warstwę organiczną oddziela się i fazę wodną ekstrahuje eterem. Organiczne warstwy łączy się i suszy nad siarczanem sodu i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w etanolu i traktuje etanolem roztworem chlorowodoru. Mieszaninę odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość krystalizuje z alkoholu izopropylowego. Otrzymuje się dwuchlorowodorek 5-(o-fluorofenylo)-7-chloro-1-(2'-dwuetyloaminoetylo)-1,3-dwuowodoro-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2 o temperaturze topnienia 217°C (rozkład). Widmo tej substancji w podczerwieni jest identyczne z widmem produktu otrzymanego w przykładzie I.

Przykład III. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II, lecz stosu-

jąc zamiast kwasu mrówkowego kwas octowy, otrzymuje się dwuchlorowodorek 7-chloro-5-(o-fluorofenylo)-1-(2'-dwuetyloaminoetylo)-1,3-dwuowodoro-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2 o temperaturze topnienia 216–218°C (rozkład).

Przykład IV. Postępując jak w przykładzie II, lecz zastępując dwuchlorowodorek 2-aminometylo-5-chloro-1-(2'-dwuetyloaminoetylo)-3-(o-fluorofenylo)-indolu dwuchlorowodorkiem 2-aminometylo-5-chloro-1-(3'-dwumetyloaminopropyl)-3-(o-fluorofenylo)-indolu, otrzymuje się dwuchlorowodorek 1-(3'-dwumetyloaminopropyl)-5-(o-fluorofenylo)-7-chloro-1,3-dwuowodoro-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2 o temperaturze topnienia 191–198°C (rozkład).

Przykład V. A. Mieszaninę 3,5 g nitylu kwasu 5-chloro-3-(o-fluorofenylo)-indolokarboksylowego-2, 40 ml dwumetyloformamidu, 0,75 g wodoru sodowego i 50 ml toluenu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, a następnie w temperaturze 50°C 1 godzinę. Po oziębieniu dodaje się do mieszaniny 2,1 g chlorku β -N,N-dwuetyloaminoetylu i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin, po czym chłodzi i wlewa do 200 ml lodowatej wody. Warstwę organiczną oddziela się, a warstwę wodną ekstrahuje eterem, ekstrakty łączy się z warstwą organiczną i suszy nad siarczanem sodu. Rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość o barwie pomarańczowo-żółtej rozpuszcza się w octanie etylu i chromatografuje na żelu krzemionkowym, otrzymując nityl kwasu 5-chloro-1[2'-dwuetyloaminoetylo]-3-(o-fluorofenylo)-indolokarboksylowego-2, w postaci oleju o barwie żółtej, jednorodnego w cienkowarstwowej chromatografii.

IR λ parafina maks. : 2220, 1580, 1540, 1492 cm^{-1} .

B. Roztwór 4,4 g nitylu kwasu 5-chloro-1-[2'-dwuetyloaminoetylo]-3-(o-fluorofenylo)-indolokarboksylowego-2 w 30 ml bezwodnego eteru wkrapla się mieszając do zawiesiny 2 g wodoru litowoglinowego w 300 ml bezwodnego eteru. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, oziębia i dodaje 30 ml wody. Warstwę eterową oddziela się, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 4,1 g 2-aminometylo-5-chloro-[2'-dwuetyloaminoetylo]-3-(o-fluorofenylo)-indolu, w postaci oleju o barwie żółtej. Zasadę tę traktuje się nadmiarem alkoholowego roztworu chlorowodoru i otrzymuje dwuchlorowodorek, który po rekrystalizacji z etanolu daje czysty produkt o temperaturze topnienia 235–236°C.

C. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II otrzymuje się dwuchlorowodorek 7-chloro-5-(o-fluorofenylo)-1-(2'-dwuetyloaminoetylo)-1,3-dwuowodoro-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2.

Przykład VI. Postępując jak w przykładzie V, lecz zastępując w stadium A chlorek β -N,N-dwuetyloaminoetylu, chlorkiem γ -dwuetyloaminopropylu otrzymuje się dwuchlorowodorek 7-chloro-1-(3'-dwuetyloaminopropyl)-5-(o-fluorofenylo)-

-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2, o temperaturze topnienia 188—191°C (rozkład).

Przykład VII. Postępując jak w przykładzie I, lecz stosując zamiast dwuchlorowodoru 1-(2'-dwuetyloaminoetylo)-2-aminometylo-3-(o-fluorofenilo)-5-chloroindolu dwuchlorowodorek 1-(2'-dwuetyloaminoetylo)-2-aminometylo-3-fenilo-5-chloroindolu, wytwarza się 7-chloro-1-(2'-dwuetyloaminoetylo)-5-fenilo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 o temperaturze topnienia 79—81°C.

Przykład VIII. Postępując jak w przykładzie V, lecz stosując w stadium A zamiast nitrylu kwasu 5-chloro-3-(o-fluorofenilo)-indolokarboksylowego-2 i chlorku β -N,N-dwuetyloaminoetylu nitryl kwasu 5-chloro-3-feniloindolokarboksylowego-2 i chlorek β -N,N-dwumetyloaminoetylu, otrzymuje się 7-chloro-1-(2'-dwumetyloaminoetylo)-5-fenilo-1,3-dwuwodoro-2H-1-benzodwuzepinon-2.

Postępując podobnie jak w przykładzie V, lecz zastępując nitryl kwasu 5-chloro-3-(o-fluorofenilo)-indolokarboksylowego-2 i chlorek β -N,N-dwuetyloaminoetylu, stosowane w stadium A, przez nitryl kwasu 5-chloro-3-feniloindolokarboksylowego-2 i chlorek γ -N,N-dwumetyloaminopropylu, otrzymuje się 7-chloro-1-(3'-dwumetyloaminopropyl)-5-fenilo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2.

Podobnie, postępując jak w przykładzie V, lecz zastępując nitryl kwasu 5-chloro-3-(o-fluorofenilo)-indolokarboksylowego-2 i chlorek β -N,N-dwuetyloaminoetylu, stosowane w stadium A przez nitryl kwasu 5-chloro-3-feniloindolokarboksylowego-2 i chlorek β -N,N-dwumetyloaminoetyloetylu, otrzymuje się 7-chloro-1-(2'-dwumetyloamino-1'-metyloetylo)-5-fenilo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2.

Przykład IX. Do zawiesiny 10 g amidu kwasu 1-(2'-dwuetyloaminoetylo)-3-(o-fluorofenilo)-5-chloroindolokarboksylowego-2 i 20 ml toluenu dodaje się 7,9 g tlenochlorku fosforu i mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, mieszając. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną wlewa się do 20 ml lodowatej wody, odsąca wytrącony osad, przemycza wodą i suszy. Otrzymuje się 10 g stałego produktu o temperaturze topnienia 155—170°C. Po rekrystalizacji z alkoholu izopropylowego uzyskuje się bezbarwne graniastosłupy o temperaturze topnienia 183—190°C. Produkt ten traktuje się metanolem w roztworze amoniaku, otrzymując 1,3 g nitrylu kwasu 5-chloro-1-(2'-dwumetyloaminoetylo)-3-(o-fluorofenilo)-indolokarboksylowego-2 w postaci oleju.

Produkt ten identyfikuje się przez porównanie jego widna w podczerwieni z widmem produktu otrzymanego w przykładzie V A. Prowadząc re-

dukcję jak w przykładzie V B i utlenianie jak w przykładzie III otrzymuje się dwuchlorowodorek 7-chloro-1-(2'-dwuetyloaminoetylo)-5-(o-fluorofenilo)-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2.

Przykład X. Dwuchlorowodorek 2-aminometylo-5-chloro-3-(o-chlorofenilo)-1-(2'-dwuetyloaminoetylo)-indolu utlenia się ozonizowanym tlenem, w kwasie octowym, w sposób opisany w przykładzie II. Otrzymuje się 5-chloro-1-(2'-dwuetyloaminoetylo)-5-(o-chlorofenilo)-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 o temperaturze 68—70°C.

Przykład XI. Postępując jak w przykładzie V, lecz zastępując nitryl kwasu 5-chloro-3-(o-fluorofenilo)-indolokarboksylowego-2 i chlorek β -N,N-dwuetyloaminoetylu, stosowane w stadium A, przez nitryl kwasu 5-nitro-3-feniloindolokarboksylowego-2 i chlorek β -N,N-dwumetyloaminoetylu i zastępując wodorok litowoglinowy i bezwodny eter stosowane w stadium B, przez borowodorek sodu i kompleks eteru z trójfluorkiem boru oraz bezwodny czterowodorofuran, otrzymuje się dwuchlorowodorek 1-(2'-dwumetyloaminoetylo)-7-nitro-5-fenilo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2, o temperaturze topnienia 232—233°C (rozkład).

Podobnie, postępując w sposób opisany w przykładzie IV, lecz stosując jako produkt wyjściowy dwuchlorowodorek 2-aminometylo-5-nitro-1-(3'-dwumetyloaminoetylo)-3-feniloindolu otrzymuje się chlorowodorek 1-(3'-dwumetyloaminoetylo)-7-nitro-5-fenilo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2, o temperaturze topnienia 191—192°C, (rozkład).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 1-podstawionych pochodnych benzodwuzepiny lub ich soli, o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza rodnik alkilenny o 1—5 atomach węgla, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, R_1 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę nitrową, niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy albo rodnik chlorowcoalkilowy, R_2 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę nitrową, niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy albo rodnik chlorowcoalkilowy, R_3 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a R_4 oznacza niższy rodnik alkilowy, **znamienny tym**, że 1-podstawioną pochodną aminometyloindolu o ogólnym wzorze 2, w którym A, R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, lub jej sól, poddaje się reakcji z ozonem albo kwasem chromowym, korzystnie w środowisku rozpuszczalnika, po czym otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w jego sól z kwasem.

