



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199604

(11) (B2)

- (22) Přihlášeno 14 11 75
(21) [PV 7720-75]
(32) (31) (33) Právo přednosti od 16 11 74
(P 24 54 406.7), od 11 02 75
(P 25 05 681.9), od 26 02 75
(P 25 08 251.3) a od 27 06 75
(P 25 28 771.2)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 31 10 79
(45) Vydáno 15 07 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 209/08
C 07 D 209/12
A 61 K 31/40

(72)
Autor vynálezu

KAMPE WOLFGANG dr., HEDDESHEIM, STACH KURT dr. ing.,
THIEL MAX dr., MANNHEIM, BARTSCH WOLFGANG dr., VIERNHEIM,
DIETMANN KARL dr., ROESCH EGON dr., MANNHEIM
a SCHAUMANN WOLFGANG prof. dr., HEIDELBERG (NSR)

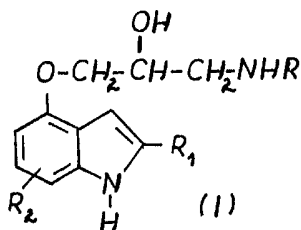
(73)
Majitel patentu

BOEHRINGER MANNHEIM GmbH, MANNHEIM (NSR)

(54) Způsob výroby derivátů 4-(2-hydroxy-3-aminopropoxy)indolu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 4-(2-hydroxy-3-aminopropoxy)indolu obecného vzorce I



ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 1—6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo alkylmerkaptóalkylovou skupinu obsahující v každé alkylové části vždy 1—6 atomů uhlíku,

R1 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1—6 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1—6 atomy uhlíku, pivaloxyalkylovou skupinu s 1—6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxyalkylovou skupinu obsahující v alkoxylové i alkylové části vždy 1—6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu se 2—7 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu nebo zbytek —CONR3R4, kde každý ze symbolů R3 a R4, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku

2

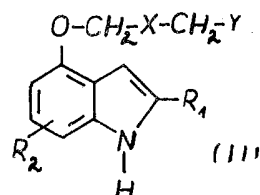
nebo alkylovou skupinu s 1—6 atomy uhlíku a

R2 znamená alkylovou skupinu s 1—6 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1—6 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu obsahující v alkoxylové i alkylové části vždy 1—6 atomů uhlíku, pivaloxyalkylovou skupinu s 1—6 atomy uhlíku v alkylové části nebo, v případě, představuje-li R shora definovanou alkylmerkaptóalkylovou skupinu nebo R1 shora definovanou pivaloxyalkylovou skupinu, znamená R2 rovněž atom vodíku,

a jejich farmakologicky snášitelných solí.

Nové sloučeniny podle vynálezu a jejich farmakologicky snášitelné soli blokují adrenergní β -receptory a hodí se tudíž k léčbě nebo profylaxi chorob srdce a oběhového systému.

Nové sloučeniny se podle vynálezu připravují tak, že se sloučenina obecného vzorce II



nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



v kterýchžto sloučeninách

R_1 a R_2 mají shora uvedený význam,

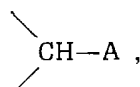
R' představuje merkptoalkylovou skupinu s 1–6 atomy uhlíku nebo má stejný význam jako R ,

jeden ze zbytků Y a Z představuje amino-skupinu a druhý z těchto zbytků reaktivní kyselinový zbytek a

X představuje skupinu

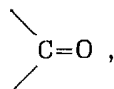


nebo



kde A znamená hydroxylovou skupinu nebo společně s Y může rovněž znamenat atom kyslíku,

v případě, že R' znamená shora definovanou merkptoalkylovou skupinu, se získaná sloučenina dodatečně alkyluje na atomu síry, v případě, že Z představuje skupinu



se získaná sloučenina dodatečně redukuje a v takto získaných sloučeninách obecného vzorce I se popřípadě určitý substituent R_1 v rámci shora uvedených definic významu symbolu R_1 dodatečně převede zmýdlením, esterifikací, reesterifikací, acylací nebo alkylací na jiný substituent R_1 , načež se takto získané sloučeniny obecného vzorce I popřípadě převedou na své farmakologicky snášitelné soli.

Alkylové a alkoxylové skupiny ve významu symbolů R , R_1 , R_2 , R_3 a R_4 obsahují s výhodou 1 až 5 atomů uhlíku a mohou být přímé nebo rozvětvené, přičemž alkylové skupiny ve významu substituentu R jsou s výhodou rozvětvené. Cykloalkylové skupiny ve významu symbolu R obsahují s výhodou 3 nebo 4 atomy uhlíku.

Reaktivními kyselinovými zbytky Y a Z ve sloučeninách shora uvedených vzorců II a III jsou s výhodou zbytky halogenovodíkových kyselin a sulfonových kyselin.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce II jsou popsány například v Helv. 54, 2418 [1971] a aminy obecného vzorce III v DOS 2 045 905.

Reakce podle vynálezu se účelně provádí v organických rozpouštědlech inertních za reakčních podmínek, například v toluenu, dioxanu, ethylenglykoldimethyletheru, ethanolu, n-butanolu nebo dimethylformamidu, popřípadě v přítomnosti činidel vázajících

kyselinu. Reakce lze však uskutečnit i tak, že se po smísení reakčních komponent nechá směs stát při teplotě místnosti nebo za záhřevu.

Shora zmíněná alkylace na síře v případě, že R' v obecném vzorci III znamená merkptoalkylovou skupinu, se účelně provádí rovněž v rozpouštědlech shora uvedeného typu za vyloučení přístupu kyslíku, pomocí obvyklých S-alkylačních činidel.

Případná redukce seskupení



se provádí působením natriumborohydridu nebo katalytickou hydrogenací v přítomnosti katalyzátorů na bázi ušlechtilých kovů.

Případně prováděné dodatečné přeměny zbytku R_1 na jiný zbytek R_1 je možno uskutečnit běžným způsobem zmýdlením, esterifikací, reesterifikací, acylací nebo alkylací. Tak například je možno sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená alkoxykarbonylovou skupinu, zmýdlením na odpovídající karboxylovou kyselinu obecného vzorce I, v němž R_1 znamená karboxylovou skupinu. Toto zmýdlení se provádí obvyklým způsobem, výhodně ve zředěném roztoku hydroxidu alkalického kovu.

Sloučeniny obecného vzorce I se na své farmakologicky nezávadné soli převádějí s výhodou v organickém rozpouštědle působením ekvivalentního množství anorganické nebo organické kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, fosforečné, sírové, octové, citrónové, maleinové nebo benzoové.

K přípravě léčiv se sloučeniny obecného vzorce I o sobě známým způsobem mísí s vhodnými farmaceutickými nosnými látkami, aromatickými přísadami, chuťovými přísadami a barvivy a zpracovávají se například na tablety nebo dražé, nebo se za přídavku odpovídajících pomocných látek suspendují nebo rozpouštějí ve vodě nebo v oleji, například v olivovém oleji.

Nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli je možno aplikovat v kapalné nebo pevné formě enterálně nebo parenterálně. Jako vhodné prostředí pro přípravu injekcí přichází v úvahu voda, která obsahuje přísady obvykle přidávané k injekčním roztokům, jako stabilizační činidla, látky usnadňující rozpouštění nebo pufry. Takovými přísadami jsou například vlnanové a citrátové pufry, ethanol, komplexotvorné látky (jako ethylendiamintetraoctová kyselina a její netoxické soli) a k regulaci viskozity vysokomolekulární polymery (jako kapalný polyethylenoxid). Pevnými nosnými látkami jsou například škroby, laktóza, mannit, methylcelulóza, mastek, vysocedisperzní kyseliny křemičité, mastné kyseliny s vyšší molekulovou hmotností (jako kyselina stearová), želatina, agar-agar, fosforečnan vápe-

natý, stearát hořečnatý, zvířecí a rostlinné tuky a pevné vysokomolekulární polymery (jako polyethylenglykoly). Preparáty vhodné k orální aplikaci mohou obsahovat po případě chuťové přísady a sladidla.

Vynález blíže objasňují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]indol

Směs 5,7 g 4-(2,3-epoxypropoxy)indolu a 7,1 g 1-methylmerkapt-2-methyl-2-propylaminu se 48 hodin míchá při teplotě místnosti. Viskózní směs se rozpustí v cca 50 ml etheru a k roztoku se přidá ligroin. Po odsátí a vysušení vyloučených krystalů se získá 8,5 g (92 % teorie) chromatograficky čistého 4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]indolu o teplotě tání 119 až 120 °C.

Příprava benzoátu

3,1 g (0,01 molu) 4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]indolu se rozpustí v 50 ml ethylacetátu a k roztoku se přidá ekvivalentní množství kyseliny benzoové rozpuštěné v malém množství ethylacetátu. Pomalu se vylučující sraženina se po chvíli odsaje a vysuší. Získá se 4,0 g (93 % teorie) 4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]indolbenzoátu o teplotě tání 155 °C.

Příklad 2

4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]-2-hydroxymethylindol

Směs 8,2 g 4-(2,3-epoxypropoxy)-2-hydroxymethylindolu a 5,35 g 1-methylmerkapt-2-methyl-2-propylaminu se nechá při teplotě místnosti 24 hodiny stát, načež se vyjme směsí etheru a ethylacetátu. Organická fáze se vytřepe zředěnou kyselinou octovou a odloží se. Kyselá vodná fáze se zalkalizuje a extrahuje se směsí etheru a ethylacetátu. Roztok se promyje vodou a po vysušení se odpaří. Zbytek se rozpustí ve 25 ml ethylacetátu a k roztoku se přidá 4,1 g kyseliny benzoové ve 25 ml ethylacetátu. První krystalizát, tvořený téměř výlučně benzoátem 1-methylmerkapt-2-methyl-2-propylaminu, se odloží. Po částečném zahuštění matečných louhů a přidání malého množství etheru se získá 5,2 g surového produktu, který se překrystaluje ze 100 ml ethylacetátu. Po odsátí a vysušení se získá 3,5 g (22 % teorie) 4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]-

-2-hydroxymethylindolu ve formě benzoátu o teplotě tání 124 až 126 °C.

Příklad 3

4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]-2-pivaloyloxymethylindol

5,3 g 4-(2,3-epoxypropoxy)-2-pivaloyloxymethylindolu a 2,5 g 1-methylmerkapt-2-methyl-2-propylaminu se v 5 ml isopropanolu 36 hodin zahřívá na 50 °C. Reakční směs se odpaří ve vakuu a zbytek se roztřepe mezi ether a zředěnou kyselinou octovou. Kyselá vodná fáze se zalkalizuje a extrahuje se etherem. Etherický roztok se vysuší, poněkud se zahustí a přidá se k němu kyselina benzoová. Výsledný roztok se odpaří ve vakuu a zbytek se překrystaluje z malého množství isopropanolu. Po odsátí a vysušení se získá 1,5 g (cca 16 % teorie) 4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]-2-pivaloyloxymethylindolu ve formě benzoátu o teplotě tání 119 až 121 °C.

Příklad 4

4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]-2-ethoxykarbonylindol

5,2 g 4-(2,3-epoxypropoxy)-2-ethoxykarbonylindolu se spolu s 2,6 g 1-methylmerkapt-2-methyl-2-propylaminu míchá za mírného zahřívání až do vzniku homogenní směsi. Výsledná směs se nechá přes noc stát při teplotě místnosti a pak se roztřepe mezi směs etheru a ethylacetátu, a zředěnou kyselinou octovou. Kyselá fáze se zalkalizuje uhličitánem draselným a extrahuje se směsí ethylacetátu a etheru. Extrakt se vysuší, odpaří se a ke zbytku se ještě dvakrát přidá toluen a směs se vždy odpaří. Výsledný odparek se rozpustí v cca 50 ml směsi ethylacetátu a etheru a k roztoku se přidá 1,7 g kyseliny benzoové. Vyloučená sraženina se odsaje a vysuší. Získá se 4,1 g (cca 40 % teorie) 4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]-2-ethoxykarbonylindolu ve formě benzoátu, který slinuje při cca 85 °C.

Příklad 5

4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]-2-karbamoylindol

9,5 g 4-(2,3-epoxypropoxy)-2-karbamoylindolu se spolu s 4,4 g 1-methylmerkapt-2-methyl-2-propylaminu míchá za mírného zahřívání až do vzniku homogenní směsi. Reakční směs se nechá přes noc stát při teplotě místnosti a pak se roztřepe s etherem.

Pevný zbytek se odsaje, vyjme se 100 ml isopropanolu a přidá se k němu roztok 3,5 gramu kyseliny maleinové v 50 ml isopropanolu. Pozvolna se vylučující sraženina se odsaje a vysuší. Získá se 3,8 g (cca 23 % teorie) 4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]-2-karbamoylindolu ve formě maleátu o teplotě tání 119 až 121 °C.

Příklad 6

4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]-2-dimethylaminokarbonylindol

9,2 g 4-(2,3-epoxypropoxy)-2-dimethylaminokarbonylindolu se spolu s 5 ml 1-methylmerkapt-2-methyl-2-propylaminu míchá za mírného zahřívání až do vzniku homogenní směsi. Po dvoudenní reakci při teplotě místnosti se reakční směs třikrát rozetře s etherem, etherický extrakt se odloží, zbytek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se vyčerpá aktivním uhlím. Po přidání 2,1 g kyseliny benzoové, rozpuštěné v malém množství ethylacetátu, se vyloučí sraženina, která se odsaje a dvakrát se překrystaluje z malého množství isopropanolu obsahujícího trochu methanolu. Získá se 2,7 gramu (18 % teorie) 4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]-2-dimethylaminokarbonylindolu ve formě benzoátu o teplotě tání 114 až 116 °C.

Příklad 7

4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]-2-karboxyindol

2,7 g 4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]-2-ethoxykarbonylindolu (viz příklad 4) a 4,0 gramu hydroxidu draselného se rozpustí ve směsi 25 ml ethanolu a 5 ml vody. Roztok se nechá stát nejprve 24 hodiny při teplotě místnosti, pak další 3 hodiny při teplotě 50 °C, načež se okyslí 2N kyselinou chlorovodíkovou zhruba na pH 3,5. Vyloučí se olej, který po rozetření s ethylacetátem a n-butanolem zkrystaluje. Po odsátí a vysušení se získá 1,6 g (65 % teorie) 4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propyl]-2-karboxyindolhydrátu o teplotě tání 163 °C.

Příklad 8

4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]-2-methoxymethylindol

1,4 g 4-(2,3-epoxypropoxy)-2-methoxymethylindolu a 0,72 g 1-methylmerkapt-2-methyl-2-propylaminu se za mírného zahřevu

rozmíchá na homogenní směs. Po dvoudenní reakci při teplotě místnosti se reakční směs rozpustí v etheru a etherická fáze se extrahuje 1N roztokem kyseliny vinné. Organická fáze se odloží, vodná fáze se slabě zalkalizuje roztokem kyselého uhličitanu sodného a extrahuje se etherem. Po vysušení a odpaření etherického roztoku se odparek rozpustí v malém množství směsi stejných dílů etheru a ethylacetátu a k roztoku se přidá 0,6 g kyseliny benzoové rozpuštěné v 5 ml etheru. Vyloučená, zprvu olejovitá sraženina, se oddekantuje. Olejovitý produkt zkrystaluje při rozetření s ethylacetátem (0,5 g). Z oddekantované kapalně fáze vykrystaluje po naočkování dalších 0,8 g surového produktu. Po překrystalování spojených surových produktů z 10 ml isopropanolu se získá 1,0 g (35 % teorie) 4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]-2-methoxymethylindolu ve formě benzoátu o teplotě tání 104 až 107 °C.

Příklad 9

4-(2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy)-2-pivaloyloxymethylindol

3,1 g 4-(2,3-epoxypropoxy)-2-pivaloyloxymethylindolu se rozpustí ve 25 ml terc.butylaminu. Směs se nechá 2 dny stát při teplotě místnosti a pak se odpaří ve vakuu. Zbytek se roztřepe mezi zředěnou kyselinu octovou a ether, etherická fáze se odloží, kyselý vodný roztok se slabě zalkalizuje a několikrát se extrahuje etherem. Etherický roztok se vysuší a odpaří, krystalický zbytek o váze 1,9 g se znovu vyjme etherem a k roztoku se přidá 0,63 g kyseliny benzoové. Pomalu se vylučující sraženina se po chvíli odsaje a vysuší. Získá se 2,0 g (40 % teorie) chromatograficky čistého 4-[2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy]-2-pivaloyloxymethylindolu ve formě benzoátu o teplotě tání 149 až 150 °C.

4-(2,3-epoxypropoxy)-2-pivaloyloxymethylindol, používaný jako výchozí materiál, je možno připravit následujícím postupem:

11,5 g 4-(2,3-epoxypropoxy)-2-hydroxymethylindolu (viz americký patentní spis č. 3 705 907) se rozpustí ve 100 ml pyridinu a k roztoku se za chlazení na 0 až 5 °C přikape 6,5 g (6,7 ml) pivaloylchloridu. Po jedné hodině se směs vylije na led a extrahuje se etherem. Etherický roztok se postupně promyje zředěnou kyselinou sírovou, roztokem kyselého uhličitanu sodného a vodou, pak se vysuší a po vyčerpání aktivním uhlím se odpaří. Zbytek o hmotnosti 13 g (82 % teorie) zkrystaluje při rozetření se směsí etheru a ligroinu. Produkt má teplotu tání 129 až 131 °C.

Příklad 10

4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-2-pivaloyloxymethylindol

Postupem popsaným v příkladu 9 se z 2,6 g 4-(2,3-epoxypropoxy)-2-pivaloyloxy-methylindolu a 10 ml isopropylaminu získá 1,1 g (27 % teorie) 4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-2-pivaloyloxymethylindolu ve formě benzoátu o teplotě tání 133 až 135 °C.

Příklad 11

4-(2-hydroxy-3-cyklopropylaminopropoxy)-2-pivaloyloxymethylindol

Postupem popsaným v příkladu 9 se z 2,0 gramů 4-(2,3-epoxypropoxy)-2-pivaloyloxy-methylindolu a 4 ml cyklopropylaminu získá 2,7 g (85 % teorie) 4-(2-hydroxy-3-cyklopropylaminopropoxy)-2-pivaloyloxymethylindolu ve formě benzoátu o teplotě tání 146 až 147 °C.

Příklad 12

4-(2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy)-6-hydroxymethylindol

5 g 4-(2,3-epoxypropoxy)-6-hydroxymethylindolu se rozpustí ve 25 ml terc.butylaminu, směs se nechá dva dny reagovat při teplotě místnosti, pak se ještě asi 1 hodinu mírně zahřívá k varu, načež se odpaří ve vakuu. Zbytek se roztřepe mezi zředěnou kyselinou octovou a ether, etherická fáze se odloží, kyselý vodný roztok se zalkalizuje a vytřepe se etherem. Po vysušení a odpaření etherické fáze se získaná báze překrystaluje z malého množství směsi ethylacetátu a etheru. Získá se 3,3 g produktu o teplotě tání 129 až 131 °C. 3,0 g této báze se rozpustí ve směsi cca 100 ml ethylacetátu a 20 ml isopropanolu. K roztoku se přidá 1,2 g kyseliny benzoové, přičemž se pozvolna vysráží benzoát. Po odsátí a vysušení se získá 3,4 g (41 % teorie) 4-(2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy)-6-hydroxymethylindolu ve formě benzoátu o teplotě tání 190 až 191 °C.

4-(2,3-epoxypropoxy)-6-hydroxymethylindol, používaný jako výchozí materiál, se připraví následujícím způsobem:

4-acetoxy-6-methoxykarbonylindol, připravený modifikací postupu, který popsal N. R. El-Rayyes v J. prakt. Chem. **315**, 295 (1973), se za vyloučení přístupu kyslíku zmýdelní metoxidem sodným na 4-hydroxy-6-methoxykarbonylindol.

22,2 g takto získaného 4-hydroxy-6-methoxykarbonylindolu, 16,5 g vysušeného uhlíčitanu draselného a 15,9 ml benzylchloridu se ve 200 ml absolutního dimethylformamidu 3 hodiny zahřívá za míchání na 80 až 90 °C. Ze směsi se ve vakuu odpaří cca 100 až 150 ml dimethylformamidu a k odparku se přidá voda a ether. Etherická fáze se oddělí a vodná fáze se několikrát extrahuje

etherem. Spojená etherické extrakty se vysuší, vyčeří se aktivním uhlím a odpaří se. Krystalující zbytek se za přídavku aktivního uhlí překrystaluje z ethanolu. Získá se 18,0 g (53,5 % teorie) téměř bezbarvých krystalů o teplotě tání 160 až 162 °C.

Roztok 24,8 g takto získaného 4-benzyl-oxy-6-methoxykarbonylindolu ve 150 ml absolutního tetrahydrofuranu se za míchání a chlazení na 15 až 20 °C pomalu přikape k suspenzi 5,3 g lithiualuminiumhydridu ve 150 ml absolutního tetrahydrofuranu. Po 4 hodinách se nadbytek redukčního činidla zruší přidáním 25 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Vyloučená sraženina se odsaje a promyje se etherem. Filtrát se vysuší, vyčeří se aktivním uhlím a odpaří se. Zbýlý nahnědlý olej zkrystaluje při rozetření se směsí etheru a ligroinu. Po odsátí a vysušení se získá 18,6 g (83 % teorie) slabě zbarvených krystalů o teplotě tání 118 až 120 °C.

18,5 g takto získaného 4-benzyl-oxy-6-hydroxymethylindolu se ve 200 ml methanolu hydrogenuje za normálního tlaku při teplotě místnosti za přídavku 3,0 g paládia na uhlí (10:90) jako katalyzátoru. Po 2 hodinách nelze prokázat na chromatogramu reakční směsi na tenké vrstvě žádný výchozí materiál. Katalyzátor se odsaje a filtrát se odpaří ve vakuu. Pevný odparek se intenzívně roztírá s etherem, načež se odsaje. Získá se 10,0 g (84 % teorie) 4-hydroxy-6-hydroxymethylindolu o teplotě tání 168 až 169 °C.

3,3 g takto připraveného 4-hydroxy-6-hydroxymethylindolu se rozpustí ve 30 ml epichlorhydrinu a k roztoku se za míchání při teplotě místnosti přikape během asi 1 hodiny 20 ml 2N roztoku methoxidu sodného. Zhruba po 5 hodinách je výchozí materiál zreagován. Roztok se odpaří ve vakuu a k odparku se přidá voda a směs etheru a ethylacetátu. Organická fáze se několikrát vytřepe vodou, vysuší se a po vyčeření aktivním uhlím se odpaří. Takto získaný surový 4-(2,3-epoxypropoxy)-6-hydroxymethylindol (cca 5 g nahnědlého oleje) obsahuje jako vedlejší produkt určité množství 4-(2-hydroxy-3-chlorpropoxy)-6-hydroxymethylindolu, používá se však bez dalšího čištění.

Příklad 13

4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-6-hydroxymethylindol

Analogickým postupem jako v příkladu 12 se z 5,1 g 4-(2,3-epoxypropoxy)-6-hydroxymethylindolu a 25 ml isopropylaminu získá 3,3 g (41 % teorie) 4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-6-hydroxymethylindolu ve formě benzoátu o teplotě tání 171 až 172 °C.

Příklad 14

4-(2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy)-6-methylindol

2,3 g 4-(2,3-epoxypropoxy)-6-methylindolu se rozpustí ve 25 ml terc.butylaminu, směs se nechá 3 dny stát při teplotě místnosti a pak se odpaří ve vakuu. Odparek se zpracuje za použití kyseliny jako v příkladu 12. Získaný zbytek o hmotnosti 2,2 g se rozpustí v malém množství ethylacetátu. Přidá se 1,0 g kyseliny benzoové, přičemž se pozvolna vyloučí krystalická sraženina. Po odsátí a vysušení se získá 1,5 g (33 % teorie) 4-(2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy)-6-methylindolu ve formě benzoátu o teplotě tání 198 až 200 °C.

4-(2,3-epoxypropoxy)-6-methylindol, používaný jako výchozí materiál, se připraví následujícím postupem:

K roztoku 10,6 g 4-benzyloxy-6-hydroxymethylindolu (viz přípravu výchozích látek popsanou v příkladu 12) v 50 ml pyridinu se opatrně přidá 50 ml acetanhydridu. Směs se nechá přes noc stát při teplotě místnosti, načež se odpaří ve vakuu při teplotě 40 °C. Zbytek se vyjme etherem a etherická fáze se postupně promyje vodou, 1N kyselinou sírovou a znovu vodou. Vysušený roztok se vyčechá aktivním uhlím a odpaří se. Získá se 9,9 g (cca 80 % teorie) 4-benzyloxy-6-acetoxymethylindolu, který se dále zpracovává jako surový produkt tající při 98 až 100 °C.

9,8 g takto získaného 4-benzyloxy-6-acetoxymethylindolu se ve 200 ml methanolu hydrogenuje v přítomnosti 2 g paládia na uhlí (10 : 90) jako katalyzátoru. Zhruba po 3 hodinách není ve směsi již přítomen žádný výchozí materiál. Katalyzátor se odsaje a filtrát se odpaří ve vakuu. 4-hydroxy-6-methylindol, získaný v prakticky 100% výťažku ve formě nažloutlého oleje, se bez čištění zpracovává dále.

6,4 g surového 4-hydroxy-6-methylindolu se postupem popsaným v příkladu 12 podrobí reakci s epichlorhydrinem a zpracuje. Získaná směs 4-(2,3-epoxypropoxy)-6-methylindolu a 4-(2-hydroxy-3-chlorpropoxy)-6-methylindolu se chromatografuje na sloupci silikagelu, který se vymývá směsmi methylenchloridu a methanolu v poměru 99 : 1 až 95 : 5. Získá se 2,8 g (tj. 41,5 % teorie), vztaženo na 4-benzyloxy-6-acetoxymethylindol) chromatograficky čistého 4-(2,3-epoxypropoxy)-6-methylindolu ve formě téměř bezbarvého oleje.

Příklad 15

4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-6-methylindol

Postupem popsaným v příkladu 14 se z 4,0 g 4-(2,3-epoxypropoxy)-6-methylindolu a 25 ml isopropylaminu získá 3,0 g (41 % teorie) 4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-6-methylindolu ve formě benzoátu o teplotě tání 182 až 184 °C.

Příklad 16

4-(2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy)-6-pivaloyloxymethylindol

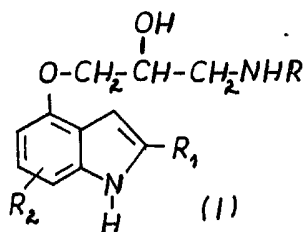
12,7 g 4-(2,3-epoxypropoxy)-6-pivaloyloxymethylindolu se v 50 ml terc.butylaminu nechá 2 dny stát při teplotě místnosti. Nadbytečný terc.butylamin se oddestiluje ve vakuu, odparek se rozpustí v 1N kyselině octové a roztok se extrahuje etherem. Vodná fáze se zalkalizuje zředěným roztokem uhličitanu draselného a vytřepe se směsí etheru a ethylacetátu. Organická fáze se vysuší, vyčechá se aktivním uhlím a odpaří se. Zbytek se rozpustí v 50 ml ethylacetátu a k roztoku se přidá 2,6 g kyseliny benzoové rozpuštěné ve 30 ml etheru. Vyloučená sraženina se odsaje a překrystaluje se ze směsi stejných dílů methanolu a ethanolu. Získá se 5,3 g (35 % teorie) 4-(2-hydroxy-3-terc.-butylaminopropoxy)-6-pivaloyloxymethylindolu ve formě benzoátu o teplotě tání 194 až 195 °C.

4-(2,3-epoxypropoxy)-6-pivaloyloxymethylindol, používaný jako výchozí materiál, se připraví následujícím postupem:

8,7 g 4-(2,3-epoxypropoxy)-6-hydroxymethylindolu (viz přípravu výchozích látek popsanou v příkladu 12) se rozpustí v 50 ml absolutního pyridinu a k roztoku se za míchání a chlazení na 5 až 10 °C přikape 5 ml chloridu kyseliny pivalové. Za 1,5 až 2 hodiny po skončeném přidávání se směs vylije do vody s ledem a vodná fáze se třikrát až čtyřikrát extrahuje etherem. Etherický extrakt se postupně promyje 1N kyselinou sírovou, nasyceným roztokem kyselého uhličitanu sodného a vodou, vysuší se, vyčechá se aktivním uhlím a bělicí hlinkou, a odpaří se. Získá se 12,5 g (cca 100 % teorie) surového 4-(2,3-epoxypropoxy)-6-pivaloyloxymethylindolu, který se nasazuje k následující reakci bez dalšího čištění.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

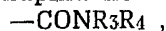
1. Způsob výroby derivátů 4-[2-hydroxy-3-aminopropoxy]indolu, obecného vzorce I



ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo alkylmerkaptoalkylovou skupinu obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 6 atomů uhlíku,

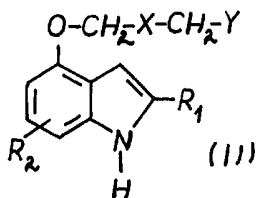
R1 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, pivaloyloxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxyalkylovou skupinu obsahující v alkoxylové i alkylové části vždy 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbo-nylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu nebo zbytek



kde každý ze symbolů R3 a R4, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a

R2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu obsahující v alkoxylové i alkylové části vždy 1 až 6 atomů uhlíku, pivaloyloxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo, v případě, představuje-li R shora definovanou alkylmerkaptoalkylovou skupinu nebo R1 shora definovanou pivaloyloxyalkylovou skupinu, znamená R2 rovněž atom vodíku,

a jejich farmakologicky snášitelných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



v kterýchžto sloučeninách

R1 a R2 mají shora uvedený význam,

R' představuje merkaptoalkylovou skupi-

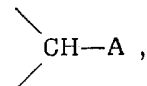
nu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo má stejný význam jako R,

jeden ze zbytků Y a Z představuje aminoskupinu a druhý z těchto zbytků reaktivní kyselinový zbytek a

X představuje skupinu

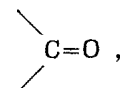


nebo



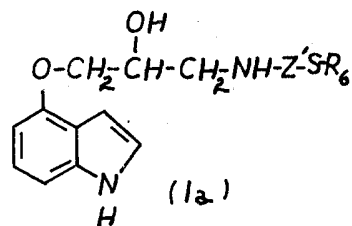
kde A znamená hydroxylovou skupinu nebo společně s Y může rovněž znamenat atom kyslíku,

v případě, že R' znamená shora definovanou merkaptoalkylovou skupinu, se získaná sloučenina dodatečně alkyluje na atomu síry, v případě, že X představuje skupinu



se získaná sloučenina dodatečně redukuje a v takto získaných sloučeninách obecného vzorce I se popřípadě určitý substituent R1 v rámci shora uvedené definice významu symbolu R1 dodatečně převede zmýdlněním, esterifikací, reesterifikací, acylací nebo alkylací na jiný substituent R1, načež se takto získané sloučeniny obecného vzorce I popřípadě převedou na své farmakologicky snášitelné soli.

2. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin obecného vzorce Ia

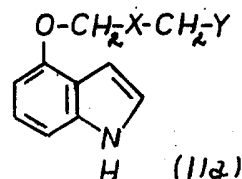


ve kterém

Z' znamená alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, a

R6 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

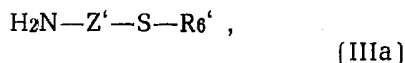
a jejich farmakologicky snášitelných solí, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny obecného vzorce IIa



ve kterém

X má význam jako v bodu 1, a

Y představuje reaktivní kyselinový zbytek, a sloučeniny obecného vzorce IIIa

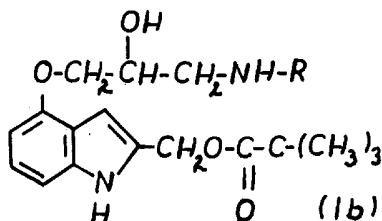


ve kterém

Z' má v tomto bodu uvedený význam, a

R₆' představuje atom vodíku nebo má stejný význam jako R₆.

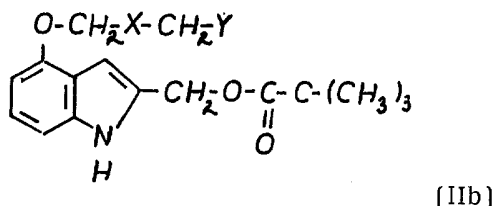
3. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin obecného vzorce Ib



ve kterém

R má v bodu 1 uvedený význam, s výjimkou alkylmerkaptalkylové skupiny,

a jejich farmakologicky snášitelných solí, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny obecného vzorce Iib



a sloučeniny obecného vzorce IIIb

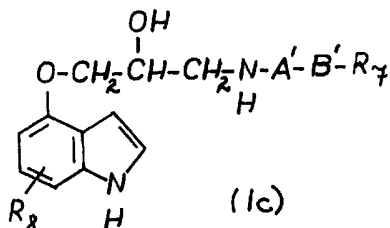


v nichž

X, Y a Z mají význam jako v bodu 1, a

R má v tomto bodu uvedený význam.

4. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin obecného vzorce Ic



ve kterém

A' znamená alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku,

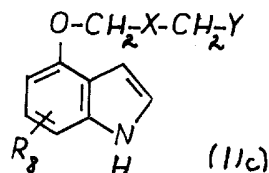
B' představuje atom síry nebo pokračování jednoduché vazby mezi symboly R₇ a A',

R₇ znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R₈ představuje alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1–3 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu

obsahující v alkoxylové i alkylové části vždy 1 až 3 atomy uhlíku nebo pivaloyloxymethyllovou skupinu,

a jejich farmakologicky snášitelných solí, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny obecného vzorce IIc

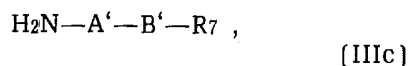


ve kterém

X má význam jako v bodu 1,

Y představuje reaktivní kyselinový zbytek, a

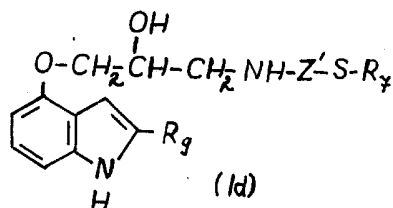
R₈ má v tomto bodu uvedený význam, a sloučeniny obecného vzorce IIc



ve kterém

A', B' a R₇ mají v tomto bodu uvedený význam.

5. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin obecného vzorce Id



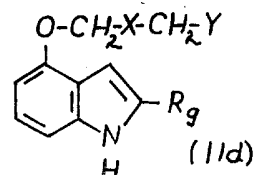
ve kterém

Z' má význam jako v bodu 2,

R₇ má význam jako v bodu 4, a

R₉ představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, pivaloyloxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxyalkylovou skupinu obsahující v alkoxylové i alkylové části vždy 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu nebo zbytek vzorce -CO-NR₁₀R₁₁, kde každý ze symbolů R₁₀ a R₁₁, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1–4 atomy uhlíku,

a jejich farmakologicky snášitelných solí, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny obecného vzorce IId

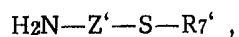


ve kterém

X má význam jako v bodu 1,

Y představuje reaktivní kyselinový zbytek, a

R₉ má v tomto bodu uvedený význam, a sloučeniny obecného vzorce IIIId



(IIIId)

ve kterém

Z má v tomto bodu uvedený význam, a

R₇' představuje atom vodíku nebo má stejný význam jako R₇.