



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 30.I.1962 (P 98 174)

Pierwszeństwo: 01.II.1961 dla zastrz. 2, 3
14.XI.1961 dla zastrz. 4
Szwajcaria

Opublikowano: 7.VIII.1964

Kl. 12 p 2

MKP C 07 d 2A/56

UKD

Właściciel patentu: Sandoz A. G., Bazyleja (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych zasadowych pochodnych indolu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych indolu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru, chloru lub bromu albo grupę metylową, przy czym jeden z wyżej wymienionych symboli musi być różny od wodoru. Symbol R_3 oznacza grupę metylową lub etylową. Według wynalazku otrzymuje się związki o wzorze 1 przez zredukowanie związku nitrowego o ogólnym wzorze 2.

Redukcję prowadzić można na przykład za pomocą kompleksowych wodorków metali alkalicznych, na przykład wodorku litowoglinowego, przy temperaturze 50—110°C w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak dioksan, tetrahydrofuran i inne.

Związek nitrowy o wzorze 2 można otrzymać przez przeprowadzenie 4- lub 7-podstawionego indolu najpierw w odpowiedni związek aldehydowy indolu -(3), korzystnie przez traktowanie dwumetyloformamidem i tlenochlorkiem fosforu i otrzymany aldehyd ogrzewa się zwłaszcza w obecności odszczepiającego wodę środka kondensującego, ta-

2

kiego jak octan amonu lub piperydyna, z nitroetanem lub nitropropanem.

Ponieważ substancje wyjściowe zawierają w łańcuchu bocznym podstawnik alkilowy (R_3) więc uzyskuje się za pomocą sposobu według wynalazku związki, które zawierają asymetryczny atom węgla. Redukcja powoduje zatem powstanie racemicznej tryptaminy, którą następnie można znanyymi metodami rozszepić na optyczne antypody, na przykład przez przeprowadzenie powstałych diastereoizomerycznych soli za pomocą frakcjonowanej krystalizacji.

Nowe związki o wzorze 1 są substancjami bezbarwnymi, przeważnie łatwo krystalizującymi. W organicznych rozpuszczalnikach rozpuszczają się one średnio lub dobrze, w wodzie natomiast są trudno rozpuszczalne. Z organicznymi i nieorganicznymi kwasami tworzą trwałe, krystalizujące w temperaturze pokojowej sole, które są łatwo albo bardzo łatwo rozpuszczalne w wodzie. Z odczynnikami Keller'a (kwas octowy lodowaty i stężony kwas siarkowy zawierający chlorek żelazowy III) i z odczynnikami Van Urk'a (p-dwumetyloami-

nobenzaldehyd i rozcieńczony kwas mineralny) związki te dają charakterystyczne reakcje barwne.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku są silnie aktywnymi antagonistami rezerpiny, to znaczy są substancjami, które hamują różne efekty farmakodynamiczne wywołane przez rezerpinę, a zwłaszcza jej działanie powodujące skurcze i centralne działanie depresyjne. Związki te wykazują ponadto pewne właściwości przeciwozwalusyjne, które uwiadcniają się między innymi przez zahamowanie skurczów wywołanych pentatetrazolem, tryptaminą, nikotyną i na skutek porażenia elektrycznością. Ponadto wykazują one słabe działanie hamujące wobec monoaminooksydazy (nazywanej w dalszym ciągu MAO). Mają one również pewne właściwości sympatykomimetyczne, które są jednakże znacznie słabsze w porównaniu z działaniem antagonistycznym w stosunku do rezerpiny. W porównaniu do ich aktywności, toksyczność tych związków jest mała.

Związki wytworzone według wynalazku są więc bardzo interesujące, ponieważ silne działanie antagonistyczne w stosunku do rezerpiny jest połączone ze słabym działaniem hamującym wobec MAO. Są one więc zupełnie różne od specyficznych substancji hamujących MAO, na przykład typu pochodnych hydrazyny, przy których działanie antagonistyczne w stosunku do rezerpiny i działanie hamujące MAO wykazują ten sam rząd wielkości. Dalsza zasadnicza różnica między tymi substancjami czynnymi polega na tym, że nowe związki hamują skurcz wywołany tryptaminą, podczas gdy związki hamujące MAO powodują zwiększenie skurczy wywołanych przez tą aminę. To zróżnicowanie pozwala na stwierdzenie, że nowe związki należą do substancji czynnych, które można określić jako substancje selektywnie antagonistyczne w stosunku do rezerpiny.

Nowe substancje stosować można do leczenia chorób psychicznych szczególnie chorób depresyjnego układu symptomatycznego. Ponieważ przy terapeutycznych dawkach właściwości hamujące MAO tych substancji praktycznie nie odgrywają żadnej roli, nie należy spodziewać się niepożądanych objawów, charakterystycznych dla substancji hamujących MAO, takich jak hipotomia ortostatyczna, zaparcia, uszkodzenie wątroby itp.

W niżej podanych przykładach, które objaśniają sposób przeprowadzenia wynalazku, nie ograniczają jednak zakresu wynalazku, podane są wszelkie temperatury w stopniach Celsjusza. Temperatury topnienia nie są korygowane.

Przykład I. 3-(2'-aminobutylo)-4-metyloindol. 36,5 ml dwumetyloformamidu i 10 ml tleno-

chlorku fosforu miesza się w temperaturze 10–20° bez dostępu wilgoci. Następnie dodaje się podczas 30 minut w temperaturze 20–30° roztwór 13,1 g 4-metyloindolu w 25 ml dwumetyloformamidu, po czym ogrzewa się w ciągu 45 minut do temperatury 35–37° i wylewa mieszaninę reakcyjną podczas mieszania do 100 g lodu i 100 ml wody. Następnie traktuje się całość w ciągu 30 minut roztworem 19,3 wodorotlenku sodowego w 200 ml wody, ogrzewa 3 minuty do wrzenia, sączy po ochłodzeniu i przemywa 5-ciokrotnie każdorazowo za pomocą 50 ml wody. Aldehyd 4-metyloindolu-3 krystalizuje z mieszaniny indolu i chloroformu pod postacią skośnych kostek o temperaturze topnienia 192–194°. Barwna reakcja Keller'a: ujemna. Barwna reakcja Van Urk'a: pomarańczowoczerwona.

9,84 g aldehydu 4-metyloindolu-3, 3,74 g octanu amonowego i 80 ml 1-nitropropanu ogrzewa się 6 godzin podczas mieszania do temperatury 105°, następnie ochładza się, a po dodaniu 100 ml wody poddaje krystalizacji. 3-(2'-etylo-2'-nitrowinylo)-4-metyloindol krystalizuje w postaci ciemnoczerwonych graniastosłupów, o długości 1–2 cm. Przekrystalizowanie prowadzi się w mieszaninie metanolu i chloroformu. Uzyskany produkt wykazuje temperaturę topnienia 172–173°. Barwna reakcja Keller'a: pomarańczowa, po jednej sekundzie żółta. Barwna reakcja van Urk'a: żółto pomarańczowa (barwa własna). Do ogrzanego do 50° roztworu 27 g wodoroku litowoglinowego w 270 ml dodaje się kroplami roztwór 12,4 g 3-(2'-etylo-2'-nitrowinylo)-4-metyloindolu w 270 ml absolutnego czterohydrofuranu i miesza 5 godzin w temperaturze 50°. Następnie rozkłada się związek kompleksowy i nadmiar wodoroku litowoglinowego za pomocą 80 ml metanolu i 130 ml nasyconego roztworu siarczanu sodowego, sączy, przemywa przesącz chloroformem i odparowuje do sucha. Pozostałość wytrząsa się równocześnie z eterem i kwasem winowym, alkalizuje kwaśny roztwór podczas chłodzenia lodem za pomocą rozcieńczonego ługu sodowego, wytrząsa wielokrotnie szybko z eterem, suszy połączone wyciągi eterowe nad siarczanem sodowym i odparowuje eter. 3-(2'-aminobutylo)-4-metyloindol krystalizuje z chloroformu. Temperatura topnienia 164–166°. Barwna reakcja Keller'a: brunatnofioletowa. Barwna reakcja Van Urk'a: jasno brunatna.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I poddając reakcji podstawiony aldehyd indolu-(3) z nitroetanem zamiast z 1-nitropropanem, ewentualnie przy zastosowaniu 4-bromoindolu zamiast 4-metyloindolu uzyskuje się poprzez odpowiednie produkty pośrednie następujące związki:

Uzupełnienie przykładu II: rozdzielanie racemicznego 3-(2'-aminopropyl)-4-metyloindolu na optyczne antypody. 29,29 g 3-(2'-aminopropyl)-4-metyloindolu, wytworzonego według przykładu II i 39,00 g kwasu d-kamforo- β -sulfonowego ($C_{15}H_{15}OSO_3H \cdot H_2O$) rozpuszcza się w 250 ml wody podczas ogrzewania i pozostawia w temperaturze pokojowej w spokoju w celu krystalizacji. Krystalizuje przy tym wzbogacony postacią (+)-d-kamforo- β -sulfonian 3-(2'-aminopropyl)-4-metyloindolu. Przez dalszą pięciokrotną krystalizację tej soli, każdorazowo z 15-krotnej ilości wody otrzymuje się wreszcie (+)-d-kamforo- β -sulfonian 3-(2'-aminopropyl)-4-metyloindolu w postaci dużych graniastosłupów, o temperaturze topnienia 244–245° $[\alpha]_{D}^{20} = +44^\circ$ (metanol).

Po zagęszczeniu ługu macierzystego pierwszego krystalizatu do około 200 ml krystalizuje wzbogacona w postaci (–) sól. Przekrystalizowuje się ją z 12-krotnej ilości wody, a otrzymany tak krystalizat przekrystalizowuje się z 30-krotnej ilości wody. W ten sposób otrzymuje się czysty (–) d-kamforo- β -sulfonian 3-(2'-aminopropyl)-4-metyloindolu, w postaci długich igieł, o temperaturze topnienia 251–252° $[\alpha]_{D}^{20} = -7^\circ$ (metanol).

Przez zalkalizowanie wodnego roztworu enancjomorficznych d-kamforo- β -sulfonianów za pomocą wodorotlenku metali alkalicznych i wytrąsnięcie zasad z chloroformem otrzymuje się czyste postaci (+) i (–) 3-(2'-aminopropyl)-4-metyloindolu. Wykazują one skręcenie od + 60,4° ewentualnie – 60,4° ($c = 0,5$ w metanolu) i przeprowadza się je bezpośrednio w odpowiednie dwumaleiniany.

Dwumaleinian (+)-3-(2'-aminopropyl)-4-metyloindolu ma postać graniastosłupów, o temperaturze topnienia 148–150° z metanolu $[\alpha]_{D}^{20} = +31^\circ$ ($c = 0,5$ w metanolu).

Dwumaleinian (–)-3-(2'-aminopropyl)-4-metyloindolu ma postać graniastosłupów, o temperaturze topnienia 148–150° z metanolu $[\alpha]_{D}^{20} = -31^\circ$ ($c = 0,5$ w metanolu).

Przykład V. 4-chloro-3-(2'-aminopropyl)-indol. Ogrzewa się 10,8 g 4-chloro-3-(2'-metylo-2'-nitrowinylo)-indolu w 100 ml bezwodnego tetrahydrofuranu z 17 g wodoroku litowoglinowego w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną, rozkłada związek kompleksowy i nadmiar środka redukującego przez wkroplenie metanolu, zadaje nasyconym roztworem siarczanu sodowego, sączy i wytrząsa przesącz z kwasem winowym i równocześnie z eterem. Wodną fazę oddziela się, alkalizuje ją ługiem sodowym, wytrząsa z chloroformem i pozostałość otrzymaną po odparowaniu chloroformu

krystalizuje z estru etylowego kwasu octowego. Otrzymuje się graniastosłupy, o temperaturze topnienia 123–125°. Barwna reakcja Keller'a: ciemnoniliowa. Barwna reakcja Van Urk'a: jasnoróżowa.

4-chloro-3-(2'-metylo-2'-nitrowinylo)-indol otrzymuje się w następujący sposób: 4-chloroindol przeprowadza się za pomocą dwumetyloformamidu i tlenochlorku fosforu w znany sposób w aldehyd 4-chloro-indolu-3; temperatura topnienia tego związku wynosi 160–163° po przekrystalizowaniu z wody. Następnie ogrzewa się aldehyd z nitroetanem i octanem amonowym do temperatury 105°. Po rozcieńczeniu wodą krystalizuje pomarańczowo-czerwony związek nitrowy w postaci graniastosłupów, o temperaturze 195–196°.

Przykład VI. 4-chloro-3-(2'-aminobutyl)-indol. Ogrzewa się 16,3 g 4-chloro-3-(2'-etylo-2'-nitrowinylo)-indolu i 26 g wodoroku litowo-glinowego w 100 ml absolutnego tetrahydrofuranu w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną i następnie postępuje w sposób podobny w poprzednim przykładzie. Surowy 4-chloro-3-(2'-aminobutyl)-indol przeprowadza się bezpośrednio w odpowiedni metanosulfonian. Związek ten ma postać graniastosłupów, o temperaturze topnienia 255–256° po przekrystalizowaniu z estru etylowego kwasu octowego. Barwna reakcja Keller'a: niebieskofioletowa. Barwna reakcja Van Urk'a: praktycznie ujemna.

Substancję wyjściową, 4-chloro-3-(2'-etylo-2'-nitrowinylo)-indol wytwarza się przez ogrzewanie aldehydu 4-chloro-indolu-3 z nitropropanem i octanem amonowym do temperatury 120° i krystalizację produktu surowego z wody. Pomarańczowo-czerwone graniastosłupy tego związku mają temperaturę topnienia 196–197°.

Przykład VII. 7-metylo-3-(2'-aminopropyl)-indol. Miesza się 4 g 7-metylo-3-(2'-metylo-2'-nitrowinylo)-indolu w 200 ml absolutnego tetrahydrofuranu z 7 g wodoroku litowoglinowego w ciągu 4 godzin i przerabia dalej w sposób podany w poprzednim przykładzie. Surowy 7-metylo-3-(2'-aminopropyl)-indol przeprowadza się wprost w odpowiedni dwumaleinian. Związek ten ma postać jasno żółtych graniastosłupów, o temperaturze topnienia 158,5–159,5°, po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i eteru. Barwna reakcja Keller'a: ciemnoniebieska. Barwna reakcja Van Urk'a: brązowofioletowa.

7-metylo-3-(2'-metylo-2'-nitrowinylo)-indol wytwarza się w znany sposób z aldehydu 7-metylo-indolu-3. (graniastosłupy o temperaturze topnienia 206–208° po przekrystalizowaniu z mieszaniny chlo-

roformu, metanolu i estru etylowego kwasu octowego) przez ogrzewanie z nitroetanem i octanem amonowym. W czasie ochładzania bezpośrednio krystalizuje związek nitrowy w postaci czerwonych graniastosłupów, o temperaturze topnienia 170—171°.

Przykład VIII. 4,7-dwumetylo-3-(2'-aminopropyl)-indol. Ogrzewa się 2,75 g 4,7-dwumetylo-3-(2'-metylo-2'-nitrowinylo)-indolu w 200 ml tetrahydrofuranu z 4,5 g wodoru litowoglinowego w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną i rozkłada związek kompleksowy i nadmiar środka redukującego przez wkroplenie metanolu. Po dodaniu nasyconego roztworu siarczanu sodowego sączy się i wytrząsa przesącz równocześnie z eterem i kwasem winowym. Fazę wodną oddziela się, alkalizuje za pomocą ługu sodowego i wytrząsa z chloroformem. Po odparowaniu wyciągu eterowego pozostaje surowy 4,7-dwumetylo-3-(2'-aminopropyl)-indol, który przeprowadza się bezpośrednio w jego dwumaleinian. Związek ma postać łusek, o temperaturze topnienia 180—181° po przekrystalizowaniu z estru etylowego kwasu octowego. Barwna reakcja Keller'a: brunatna o odcieniu czerwonym. Barwna reakcja Van Urk'a: jasnoczerwona.

4,7-dwumetylo-3-(2'-nitrowinylo)-indol otrzymuje się w następujący sposób: najpierw wytwarza się aldehyd 4,7-dwumetyloindolu-(3) w zwykły sposób z 4,7-dwumetyloindolu za pomocą dwumetyloformamidu i tlenochloru fosforu. Związek ma postać igieł, o temperaturze topnienia 125—127° po przekrystalizowaniu z mieszaniny chloroformu i eteru naftowego. Aldehyd ten ogrzewa się z nitroetanem i octanem amonowym do temperatury 110° i rozcieńcza po ochłodzeniu za pomocą wody, przy czym wykryszalizowuje związek nitrowy. Związek ma postać pomarańczowo-czerwonych słupków, o temperaturze topnienia 215—216° po przekrystalizowaniu z estru etylowego kwasu octowego.

Przykład IX. 7-chloro-3-(2'-aminopropyl)-indol. Miesza się 3,5 g 7-chloro-3-(2'-metylo-2'-nitrowinylo)-indolu w 200 mm absolutnego tetrahydrofuranu przez 2½ godziny z 6,65 g wodoru litowoglinowego przy temperaturze pokojowej. Przez wkroplenie metanolu rozkłada się związek kompleksowy i nadmiar środka redukującego. Po dodaniu nasyconego roztworu siarczanu sodowego sączy się, a przesącz wytrząsa równocześnie z kwasem winowym i eterem. Fazę wodną oddziela się, alkalizuje za pomocą ługu sodowego, wytrząsa

z chlofroformem i odparowuje chloroform. Surowy 7-chloro-3-(2'-aminopropyl)-indol przeprowadza się wprost w jego dwumaleinian. Związek ten ma postać graniastosłupów, o temperaturze topnienia 170—172° po przekrystalizowaniu z estru etylowego kwasu octowego. Barwna reakcja Keller'a: fioletowa. Barwna reakcja Van Urk'a: lekko różowa.

7-chloro - 3 - (2') - metylo-2'-nitrowinylo)-indol otrzymuje się w następujący sposób:

Aldehyd 7-chloro-indolu-3 (igły o temperaturze topnienia 180—182° z chloroformu), wytworzony w znany sposób z 7-chloroindolu za pomocą dwumetyloformamidu i tlenochloru fosforu, ogrzewa się z nitroetanem i octanem amonowym 2 godziny do temperatury 110°. Po rozcieńczeniu wodą krystalizuje związek nitrowy. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny chloroformu i estru etylowego kwasu octowego, ma on postać słupków o temperaturze topnienia 179—192°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych zasadowych pochodnych indolu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru, chloru lub bromu albo grupę metylową, przy czym jeden z wyżej wymienionych symboli musi być różny od wodoru, a R_3 oznacza grupę metylową lub etylową, znamienny tym, że związek nitrowy o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie redukuje się, a produkt redukcji roszczepia ewentualnie na optyczne antypody i(lub) poddaje reakcji z nieorganicznym lub organicznym kwasem.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że redukcję związku nitrowego przeprowadza się przez traktowanie go wodorkiem litowoglinowym w obojętnym rozpuszczalniku.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się związek nitrowy o wzorze 2, w którym R_1 oznacza atom chloru lub bromu, albo grupę metylową, R_2 — atom wodoru, a R_3 — grupę metylową lub etylową.
4. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się związek nitrowy o wzorze 2, w którym jeden z podstawników R_1 i R_2 oznacza atom chloru lub bromu albo grupę metylową, natomiast drugi podstawnik — atom wodoru, a R_3 — grupę metylową lub etylową.

Przykład	Produkt końcowy o wzorze 1	Temperatura topnienia postać krystaliczna	barwna reakcja 1) Keller'a 2) Van Urk'a
II	3-(2'-aminopropylo)-4- -metyloindol	137—138° Igły z benzenu i malej ilości chloroformu	1) ciemnobrunatna, od- cień czerwony, po 15 minutach fioletowa 2) żółtoczerwono-bru- natna
Produkt pośredni	jak w przykładzie I	jak opisano	
Produkt pośredni	3-(2'-metylo-2'-nitrowi- nylo)-4-metyloindol	184—185° Ciemnoczerwone gra- niastosłupy z miesza- niny metanolu i chloro- formu	1) pomarańczowa, po 1 sekundzie czerwona- wa 2) pomarańczowa (bar- wa własna)
III	3-(2'-aminobutylo)-4- -bromoindol	115—118° Igły z mieszaniny octa- nu etylu i benzenu	1) fioletowa 2) żółtawa
Produkt pośredni	aldehyd 4-bromoindo- lu-3	178° kryształy z mieszaniny metanolu i chloroformu	1) ujemna 2) różowa do liliowej
Produkt pośredni	3-(2'-etylo-2'-nitrowi- nylo)-4-bromoindol	198—200° żółtopomarańczowe kryształy z etanolu	1) pomarańczowa, po 1 sekundzie żółta 2) żółta (barwa włas- na)
IV	3-(2'-aminopropylo)-4- -bromoindol	95—103° kryształy z mieszaniny benzenu i eteru nafto- wego lub mieszaniny eteru i eteru naftowego	1) fioletowa 2) słabo różowa
Produkt pośredni	jak w przykładzie III	jak opisano	
Produkt pośredni	3-(2'-metylo-2'-nitro- winylo)-4-bromoindol	204—206° niecharakterystyczne pomarańczowo-brunat- ne kryształy z miesza- niny metanolu i chloro- formu	1) pomarańczowa, po 1—2 sekundach żół- ta 2) żółta, lekko mętna (barwa własna)

