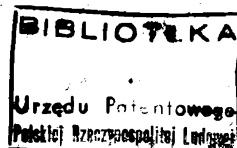


COTD 24/62



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44426

Kl. 12 p, 2

S a n d o z A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych pochodnych indolowych

Patent trwa od dnia 7 września 1959 r.

Pierwszeństwo: 12 września 1958 r. dla zastrz. 1;

16 stycznia 1959 r. dla zastrz. 2;

27 lutego 1959 r. dla zastrz. 3 (Szwajcaria).

Stwierdzono, iż można otrzymywać nowe pochodne indolowe, o wzorze (1), w którym R_1 i R_2 oznaczają jednakowe albo różne grupy alkilowe, zawierające 1 do 4 atomy węgla albo łącznie z atomem azotu tworzą pierścień piperidynowy, jeśli podstawiony indol, o wzorze ogólnym (2), w którym X oznacza grupę ochronną dającą się następnie odszczepić, poddaje się najpierw reakcji z dwuhaloidek kwasu szczawiowego, a następnie z drugorzędową aminą, o wzorze ogólnym (3), w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a otrzymany produkt reakcji poddaje redukcji i odszczepia grupę ochronną znanymi metodami.

Nowe pochodne indolowe odpowiadające wzorowi (1) są związkami krystalicznymi w temperaturze pokojowej, a z nieorganicznymi i organicznymi kwasami tworzą stałe, rozpuszczalne we wodzie sole. Z odczynnikami Keller'a (kwas octowy lodowaty zawierający

chlorek żelazowy i stężony kwas siarkowy) dają reakcję barwną.

Nowe związki wykazują ciekawe farmakodynamiczne właściwości, które można wykorzystać do celów leczniczych. Działają one pobudzająco na centralny sympatyczny system nerwowy, wywołując mydriasis, zwiększenie ciśnienia krwi, podwyższenie temperatury i wzrost zawartości cukru we krwi oraz zahamowanie czynności jelit. Ponadto zwiększają refleksy rdzenia pacierzowego. Jednocześnie działają one w małym stopniu uspokajająco i hamująco. Dzięki centralnie wegetatywnemu i hamującemu pobudliwość oraz uspokajającemu działaniu, nadają się nowe związki do leczenia różnych chorób psychicznych, jak neurozy przymusowej oraz depresji, objawów lęku mających źródło neurotyczne albo psychotyczne. Nowe pochodne indolu odpowiadające wzorowi (1) mają bardzo małą toksyczność. Są one resorbowane

przez organizm, praktycznie ilościowo i dlatego stosuje się je najlepiej doustnie, można je jednak również stosować podskórnie, domięśniowo albo dożylnie. Można je stosować wprost w leczeniu albo do wyrobu leków. Sposób według wynalazku wykonuje się następująco.

Rozpuszcza się np. 4-benzyloksiindol (wzór 2) (przy czym X = benzyl) w eterze, zadaje roztwór w niskiej temperaturze w pierw chlorkiem oksalilu, a następnie bezwodną dwumetyloaminą i po skończonej reakcji w temperaturze pokojowej odsąca się produkt reakcji, po czym powstały jako produkt uboczny podstawiony chlorek amonowy wypłukuje się wodą. Otrzymany dwumetyloamid kwasu [4-benzyloksiindolilo-(3)]-glioksalowego redukuje się za pomocą wodoru litowo-glinowego w absolutnym dioksanie, produkt redukcji wyodrębnia znanymi metodami i wydziela wolną zasadę. Celem odszczepienia grupy benzylowej wytrząsa się otrzymaną 4-benzyloksi dwumetylotryptaminę w roztworze metanolu z palladem w atmosferze wodoru. Po ukończonym pobieraniu wodoru można związek oczyścić np. przez sublimację w wysokiej próżni, albo przez krystalizację.

W niżej przytoczonych przykładach służących do objaśnienia sposobu wykonania procesu bez ograniczenia zakresu wynalazku podane temperatury wyrażone są w stopniach Celsjusza. Temperatury topnienia podane są bez korekty.

Przykład I. 4-hydroksydwumetylotryptamina. 12 g benzyloksiindolu rozpuszcza się w 300 ml eteru i dodaje kroplami mieszając w temperaturze 0—3°, 9,6 g chlorku oksalilu. Po 30 minutach od zakończenia wkraplania dodaje się powoli 20 g bezwodnej dwumetyloaminy, chłodząc lodem i mieszając, następnie miesza się jeszcze w ciągu kilku minut w temperaturze pokojowej i odsąca. Osad przemywa się dobrze wodą, a nierozpuszczalną we wodzie część suszy w próżni. Otrzymuje się żółtawy proszek krystaliczny, który krystalizuje w mieszaninie benzenu i metanolu dodając stopniowo eteru naftowego. Temperatura topnienia 148—150°. 4 g otrzymanego dwumetyloamidu kwasu [4-benzyloksiindolilo-(3)]-glioksalowego rozpuszcza się w 80 ml absolutnego dioksanu i roztwór wkrapla energicznie mieszając do roztworu 5 g $LiAlH_4$ w 100 ml absolutnego dioksanu i miesza jeszcze w ciągu 24 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie związek kompleksowy

i nadmiar środka redukcyjnego rozkłada się za pomocą metanolu i masyconego roztworu siarczuanu sodowego, sączy i wytrząsa przesącz z roztworem kwasu winowego i eterem. Po uwolnieniu i wyodrębnieniu wolnej zasady znanym sposobem otrzymuje się krzepnący olej, który dla oddzielenia od produktów ubocznych rozpuszcza się w benzenie i roztwór przesąca przez kolumnę tlenku glinowego. Otrzymuje się bezbarwny olej, krystalizujący w eterze i eterze naftowym w postaci słupów, o temperaturze topnienia 119—121°.

Roztwór 4 g 4-benzyloksi dwumetylotryptaminy w 100 ml metanolu wytrząsa się z 2 g palladu na tlenku glinowym jako nośniku w obecności wodoru. Po związaniu wodoru sączy się i przesącz odparowuje do sucha. Pozostałość poddaje się sublimacji w wysokiej próżni w temperaturze 130° otrzymując śnieżnobiałą 4-hydroksydwumetylotryptaminę topniejącą w temperaturze 173—176°. Reakcja Keller'a: barwa niebieska.

Przykład II. 4-hydroksydwumetylotryptamina.

Roztwór 5 g 4-benzyloksiindolu w 120 ml eteru zadaje się w temperaturze —5 do —7° mieszając 4 ml chlorku oksalilu. Mieszaninę pozostawia się 1 godzinę w temperaturze —5° i następnie utrzymując tę temperaturę dodaje kroplami roztwór 20 ml bezwodnej dwumetyloaminy w 20 ml eteru, mieszając. Po 2 godzinach sączy się, przemywa osad wodą i nierozpuszczalny we wodzie dwumetyloamid kwasu [4-benzyloksiindolilo-(3)]-glioksalowy przekrystalizowuje w alkoholu. Temperatura topnienia 117—119°.

6,3 g $LiAlH_4$ rozpuszcza się w 150 ml absolutnego dioksanu, wkrapla w temperaturze wrzenia roztwór 4,9 g dwumetyloamidu kwasu [4-benzyloksiindolilo-(3)]-glioksalowego i ogrzewa do wrzenia w ciągu 24 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie dodaje się metanol i nasycony roztwór siarczuanu sodowego, sączy i wytrząsa przesącz z eterem i 0,5 n roztworem kwasu winowego. Po wydzieleniu i wyodrębnieniu zasad w znany sposób sączy się surową 4-benzyloksi dwumetylotryptaminę po rozpuszczeniu w benzenie przez kolumnę z tlenku glinowego i następnie przekrystalizowuje w benzenie. Temperatura topnienia 100—101°.

Roztwór 2,8 g 4-benzyloksi dwumetylotryptaminy w 50 ml metanolu wytrząsa się z 2 g palladu na tlenku glinowym jako nośniku w obecności wodoru. Po skończonym związaniu

wodoru sączy się, odparowuje przesącz do sucha, oddestylowuje w próżni 4-hydroksydwuetylotryptaminę, a destylat przekrystalizowuje w eterze. Temperatura topnienia 99—101°.

Przykład III. 4-hydroksy-3-(piperydinoetylo)-indol.

Do roztworu 10 g benzyloksyindolu w 200 ml absolutnego eteru wkrapla się w temperaturze 0° roztwór 8 ml chlorku oksalilu w 70 ml eteru, miesza dalej w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej i dodaje chłodząc 40 ml piperydyny i 50 ml eteru. Po dwugodzinnym staniu w temperaturze pokojowej odsąca się osad i wytrząsa go z wodą i chloroformem. Roztwór chloroformowy pozostawia po odparowaniu czysty piperyd kwasu [4-benzyloksyindolilo-(3)]-glioksalowego, o temperaturze topnienia 132—137°.

7.1 g piperydy kwasu [4-benzyloksyindolilo-(3)]-glioksalowego w 250 ml wrzącego absolutnego dioksanu miesza się z 8.7 g $LiAlH_4$, rozkłada następnie nadmiar środka redukcyjnego za pomocą metanolu i nasyconego roztworu siarczanu sodowego, sączy i wytrząsa przesącz z eterem i roztworem kwasu winowego. Wydzielony z kwaśnej fazy znanym sposobem i wyodrębniony 4-benzyloksy-3-(piperydinoetylo)-indol przekrystalizowuje się w estrze octowym. Temperatura topnienia 126—128°.

3.6 g 4-benzyloksy-3-(piperydinoetylo)-indol w 100 ml metanolu wytrząsa się z 3.4 g katalizatora palladowego na tlenku glinowym jako mośniku w obecności wodoru aż proces wiązania wodoru nie zostanie zakończony. Odsąca się katalizator, przesącz odparowuje do sucha

i krystalizuje 4-hydro-3-(piperydinoetylo)-indol w estrze octowym w postaci masywnych blaszek, o temperaturze topnienia 182—183°. Reakcja Keller'a: kolor zielony.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych indolowych, o wzorze ogólnym (1), w którym R_1 i R_2 oznaczają jednakowe albo różne grupy alkilowe zawierające 1 do 4 atomy węgla albo łącznie z atomem azotu tworzą pierścień piperydynowy, znamieny tym, że podstawiony indol, o wzorze ogólnym (2), w którym X oznacza grupę ochronną, którą można następnie odszczepiać, poddaje się najpierw reakcji z dwuhaloidkiem kwasu szczawowego, a następnie z drugorzędową aminą o wzorze ogólnym (3), w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany produkt reakcji poddaje redukcji i odszczepia grupę ochronną w znany sposób.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że reakcji poddaje się 4-benzyloksyindol wraz z chlorkiem oksalilu i dwuetyloaminą, po czym produkt reakcji poddaje redukcji i odszczepia grupę benzylową.
3. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że reakcji poddaje się 4-benzyloksyindol wraz z chlorkiem oksalilu i piperydyną, po czym produkt reakcji poddaje się redukcji i odszczepia grupę benzylową.

Sandoz A.G.

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy

