

Wyd 24/b6



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45615

Kl. 12 p, 2

Sandoz A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych zasadowych pochodnych indolu

Patent trwa od dnia 5 kwietnia 1960 r.

Pierwszeństwo: 7 kwietnia 1959 r. dla zastrz. 1 i 4;

13 lipca 1959 r. dla zastrz. 2;

21 sierpnia 1959 r. dla zastrz. 3 (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych zasadowych pochodnych indolu o ogólnym wzorze 1 i ich soli, przy czym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę aralkilową, a R_2 — atom wodoru, niższą grupę alkilową lub aralkilową, R_3 i R_4 oznaczają równe lub różne podstawniki i każdy z nich może oznaczać atom wodoru lub niższą grupę alkilową, natomiast A oznacza grupę alkilenową zawierającą najwyżej 6, a zwłaszcza najwyżej 3 atomy węgla, przez reakcję indolu o ogólnym wzorze 2, w którym R_1' oznacza grupę aralkilową, zwłaszcza grupę benzylową, a R_2 posiada wyżej podane znaczenie, z haloidek alkilomagnezowym, przez co uzyskuje się podstawiony haloidek magnezoindolilowy, związek ten poddaje się reakcji z haloidek kwasu chlorowcokarboksylowego o ogólnym wzorze 3, w którym X_1 i X_2 oznaczają rów-

ne lub różne atomy chlorowcowe, natomiast A posiada wyżej podane znaczenie, a produkt reakcji traktuje się związkiem azotowym o ogólnym wzorze 4, w którym R_3 i R_4 posiadają wyżej podane znaczenie, natomiast powstały w wyniku reakcji zasadowy indolilo-(3)-keton o ogólnym wzorze 5, w którym R_1' , R_2 , A, R_3 i R_4 posiadają wyżej podane znaczenie redukuje się kompleksowymi wodorkami metali alkalicznych, a zwłaszcza wodorkiem litowo-glinowym w celu otrzymania związku o ogólnym wzorze 6, w którym R_1' , R_2 , A, R_3 i R_4 posiadają wyżej podane znaczenie i ewentualnie uwalnia funkcyjną grupę hydroksylową od rodnika aralkilowego ewentualnie benzyłowego R_1' przez hydrolizę lub hydrogenolizę i (lub) przeprowadza tak wytworzony związek w odpowiednią sól przez reakcję z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

W celu wytworzenia podstawionych w położeniu 1 grupą alkilową związków o wzorze 1 (R_2 oznacza niższą grupę alkilową lub aralkilową) wychodzi się naogół z substancji wyjściowej, które zawierają pożądane podstawniki, a więc na przykład z podstawionego w położeniu 1 odpowiednią grupą 4-aralkoksyindolu. Podstawnik R_2 można również wprowadzić dopiero później do cząsteczki na przykład do związku o wzorze 4, w którym R_2 oznacza wodór. Przy wyborze jednej z tych dwóch ewentualności należy brać oczywiście pod uwagę bądź to stojące do dyspozycji substancje wyjściowe, bądź też odpowiednie względy preparatywne.

Według wynalazku wychodzi się — jak już wspomniano — z 4-aralkoksyindolu, zwłaszcza z 4-benzyluksyindolu (A. Stoll i współpracownicy, *Helv. Chim. Acta* 38, 1452 (1955)). Zastosowanie estru benzylowego jako grupy chroniącej, ewentualnie 4-benzyluksyindolu jako substancji wyjściowej, jest naturalnie jedynie korzystną odmianą sposobu według wynalazku i można oczywiście również stosować inne grupy aralkilowe, takie jak na przykład grupę benzhydrolową lub tym podobne, które można następnie łatwo odszczepić od 4-hydroksyindolu. W praktyce rozpuszcza się w czasie przeprowadzania sposobu według wynalazku na przykład 4-benzyluksyindol w absolutnym eterze etylowym i przeprowadza reakcję tego związku z haloidekiem alkilomagnezowym w celu otrzymania haloideku magnezo-4-benzyluksyindolilu. Reakcję doprowadza się do końca przez ogrzewanie, a następnie wkrapla się haloidek kwasu chlorowco-karboksylowego o ogólnym wzorze 3, w którym X_1 i X_2 oznaczają równe lub różne atomy chlorowca, natomiast A posiada wyżej podane znaczenie, rozpuszczony na przykład w roztworze eteru. Produkt reakcji traktuje się związkiem azotowym o ogólnym wzorze 4 bez rozpuszczalnika lub w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego, takiego jak chloroform, czterochlorek węgla, benzen lub inne, zwłaszcza przy podwyższonej temperaturze. Powstały zasadowy indolilo-(3)-keton o ogólnym wzorze 5 rozpuszcza się w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak czterohydrofuran, dioksan itp. i redukuje go w temperaturze 50—110°C przy pomocy wodoru litowo-glinowego w celu wytworzenia związku o ogólnym wzorze 6. Na życzenie można odszczepić grupę aralkilową ewentualnie resztę benzylową R_1' na przykład przez redukcję za pomocą katalitycznie wzbudzonego wodoru, zwłaszcza w obecności katalizatora palladowego w środowisku alkoholu.

W celu wytworzenia związków o ogólnym wzorze 1, które podstawione są przy atomie azotu w indolu niższą grupą alkilową lub aralkilową, można według wynalazku pożądany podstawnik wprowadzić w związek o ogólnym wzorze 6 wytworzony jak wyżej. W tym celu rozpuszcza się go, korzystnie w ciekłym amoniaku, który zawiera jeden równoważnik sodu lub potasu i dodaje po krótkim odstaniu ewentualnie rozpuszczony w eterze haloidek alkilowy lub aralkilowy o wzorze R_2 —Hal. Należy przy tym unikać nadmiaru bardzo reaktywnych haloideków benzylowych, ponieważ w takim przypadku nastąpić może równocześnie wytworzenie związków czwartorzędowych trzeciorzędowego atomu azotu w łańcuchu bocznym. Po dalszej obróbce w znany sposób chromatografuje się wytworzony związek na kolumnie z tlenku glinowego. Ewentualnie można funkcyną grupę hydroksylową uwolnić od grupy aralkilowej R_1' w sposób podany wyżej.

Nowe zasadowe pochodne indolu, które opisane są w niżej podanych przykładach, są w temperaturze pokojowej stałymi, krystalicznymi związkami. W organicznych rozpuszczalnikach są one łatwo lub średnio rozpuszczalne, natomiast w wodzie rozpuszczają się trudno. Z organicznymi i nieorganicznymi kwasami tworzą one trwałe sole krystaliczne przy temperaturze pokojowej i dobrze rozpuszczalne na ogół w wodzie.

Z odczynnikami Keller'a (chlorek żelazowy (3) zawierający kwas octowy lodowaty i stężony kwas siarkowy) dają one pozytywną reakcję barwną. Reakcja barwna Urk'a (p-dwu-metyloaminobenzaldehyd i rozcieńczony kwas siarkowy) jest na ogół pozytywna.

Nowe zasadowe pochodne indolu odznaczają się interesującymi własnościami farmakodynamicznymi u zwierząt. Powodują one w szczególności stymulację centralnego sympatycznego układu nerwowego, która przejawia się w rozszerzeniu źrenicy, wzroście ciśnienia krwi, wzroście temperatury ciała i wzroście poziomu cukru we krwi jak również w hamowaniu czynności jelit. Dalej wykazują one wyraźne własności antagonistyczne wobec serotoniny i przenoszą odruchy rdzeniowe. Równocześnie substancje te działają w małym stopniu uspakajająco i obniżają pobudliwość. Ponadto mogą one obniżać uspakajające i pobudzające kurczliwość działanie rezerpiny.

Wskutek ich centralnego oddziaływania na vegetatywny układ nerwowy i ich zdolność ob-

niżania pobudliwości, jak również właściwości antagonistycznych wobec rezerpiny mogą być one stosowane do leczenia wszelkiego rodzaju schorzeń psychicznych, przede wszystkim nerwicy, jak również stanów depresyjnych, zmiany nastrojów i napadów lękowych na podłożu nerwowym i psychozowym. Związki te wykazują bardzo małą toksyczność. Są one praktycznie biorąc ilościowo resorbowane przez organizm i mogą być stosowane przede wszystkim doustnie, również dobrze mogą być podawane podskórnie, domięśniowo lub dożylnie. Mogą one być stosowane w terapii, lecz również przedstawiają wartościowe produkty pośrednie do otrzymywania leków.

W następujących przykładach, które wyjaśniają przeprowadzenie sposobu, nie ograniczając jednak w żaden sposób zakresu wynalazku, podane są wszystkie temperatury w stopniach Celsjusza. Temperatury topnienia są niekorygowane.

Przykład I. 4-benzyloksi-3-(2'-dwumetyloaminopropyl)-indol.

Z 4,8 g wiórków magnezowych, 14,5 ml (34 g) jodku metylu i 300 ml absolutnego eteru wytwarza się sól Grignarda i następnie mieszając, wkrapla w temperaturze pokojowej roztwór 22,3 g 4-benzyloksiindolu w 250 ml absolutnego eteru. Ogrzewa się 1½ godziny do wrzenia, oziębia do temperatury 0°, wkrapla się w tej temperaturze roztwór 25,4 g chlorku α -chloropropionylowego w 200 ml absolutnego eteru i miesza się 30 minut w temperaturze 0° i 2 godziny w temperaturze pokojowej. Bez wydzielania utworzonego 4-benzyloksi-3-(α -chloropropionyl)-indolu, dodaje się mieszając w temperaturze 0° 150 ml 33%-owego alkoholowego roztworu dwumetyloaminy, pozostawia na noc i traktuje następnie po ochłodzeniu 250 ml 20%-owego roztworu chlorku amonowego. Skoro cały osad rozpuści się przez wytrząsanie z chloroformem i roztworem kwasu n-winowego, uwolnioną w zwykły sposób z roztworu kwasu winowego zasadę rozpuszcza się w chloroformie. Po wysuszeniu i odparowaniu chloroformu surowy 4-benzyloksi-3-(α -dwumetyloaminopropionyl)-indol krystalizuje się z octanu etylu i następnie z acetonu. Kryształy z acetonu topnieją w temperaturze 149—152°.

Barwna reakcja Kellera: niebieska.

Barwna reakcja van Urka: ujemna.

Do wrzącego roztworu 2,8 g wodorku litowo-glinowego i 60 ml absolutnego dioksanu wkrap-

la się mieszając roztwór 2,27 g 4-benzyloksi-3-(α -dwumetyloaminopropionyl)-indolu w 140 ml absolutnego dioksanu i mieszaninę ogrzewa w ciągu 36 godzin do wrzenia. Następnie traktuje się po ochłodzeniu wpraw 25 ml metanolu, potem 40 ml nasyconego roztworu siarczanu sodowego. Osad odsąca się, przemywa chloroformem, przesącz odparowuje i surowy produkt poddaje chromatografowaniu na 50-krotnej ilości tlenku glinowego. 4-benzyloksi-3-(2'-dwumetyloaminopropyl)-indol eluuje się z kolumny za pomocą wolnego od alkoholu absolutnego benzenu. Krystalizuje on z mieszaniny benzenu i eteru naftowego. Temperatura topnienia 126°.

Barwna reakcja Kellera: zielona.

Barwna reakcja van Urka: niebieska z odcieniem fioletowym.

Przykład II. 4-hydroksy-3-(2'-dwumetyloaminopropyl)-indol.

W pierwszym rzędzie otrzymuje się 4-benzyloksi-3-(2'-dwumetyloaminopropyl)-indol jak w wyżej przytoczonym przykładzie opisano. Roztwór 480 mg 4-benzyloksi-3-(2'-dwumetyloaminopropyl)-indolu w 40 ml metanolu wytrząsa się w atmosferze wodoru z 300 mg zawierającego 5% palladu katalizatora na nośniku z tlenku glinowego aż do zakończenia pochłaniania wodoru. Katalizator odsąca się, metanol oddestylowuje i pozostałość krystalizuje z octanu etylu; 4-hydroksy-3-(2'-dwumetyloaminopropyl)-indol tworzy czworokątne, ukośne tabliczki, o temperaturze topnienia 138—139°.

Barwna reakcja Kellera: szaroniebieska.

Barwna reakcja van Urka: ciemnozielona, z odcieniem niebieskim, po staniu przez noc zabarwienie fioletowe.

Przykład III. 4-benzyloksi-3-(3'-dwumetyloaminopropyl)-indol.

Według tego samego sposobu jak opisano w przykładzie I otrzymuje się z 4-benzyloksiindolu i chlorku β -chloropropionylu 4-benzyloksi-3-(β -chloropropionyl)-indol i drogą reakcji wymiany z dwumetyloaminą przeprowadza się w 4-benzyloksi-3-(β -dwumetyloaminopropionyl)-indol; szciany o temperaturze topnienia 131—132° po krystalizacji z acetonu.

Barwna reakcja Kellera: ciemnoniebieska.

Barwna reakcja van Urka: jasnoniebieska, z odcieniem fioletowym.

Z tego związku otrzymuje się przez redukcję wodorkiem litowo-glinowym 4-benzyloksi-3-(3'-dwumetyloaminopropyl)-indol; krystalizuje on

z mieszaniny benzen/eter naftowy w postaci słupków i igieł, o temperaturze topnienia 84—86°.

Barwna reakcja Kellera: brunatnozielona.

Barwna reakcja van Urka: niebieska.

Przykład IV. 2-hydroksy-3-(3'-dwumetyloaminopropyl)-indol.

Przed wszystkim otrzymuje się 4-benzyl-
kso-3-(3'-dwumetyloaminopropyl)-indol jak
opisano w wyżej podanym przykładzie. Słupki
i igły o temperaturze topnienia 84—86° z mie-
szaniny benzen/eter naftowy.

662 mg 4-benzylloksy-3-(3'-dwumetyloamino-propylo)-indolu, 400 mg zawierającego 5% pal-ladu katalizatora na nośniku z tlenku glinowe-go wytrząsa się z wodorem w 50 ml metanolu aż do zakończenia pochłaniania wodoru. Katali-zator odsącza się, metanol oddestylowuje i po-zostałość przekrystalizowuje z mieszaniny me-tanol/chloroform. Temperatura topnienia 196 — 199°. Barwna reakcja Kellera: najpierw brudno-zielona, następnie zielona.

Barwna reakcja van Urka: niebieskofioletowa.

**Przykład V. 1-metylo-3-(2'-dwumetyloamino-
noetylo)-4-benzylksyindol.**

Przed wszystkim, jak opisano w przykładach I i III, bromek 4-benzyloksiindolilomagnezowy poddaje się reakcji z kwasem chlorooctowym, produkt reakcji traktuje się dwumetyloaminą i redukuje wodorkiem litowo-glinowym. 3-(2'-dwumetyloaminoetylo)-4-benzyloksyindol krysztalizuje z mieszaniny eter/eter naftowy w postaci słupków, o temperaturze topnienia 119—121°.

Barwna reakcja Kellera: oliwkowobrunatna.

Barwna reakcja van Urka: niebieska.

Do roztworu amidku potasowego w ciekłym amoniaku, sporządzonego z 165 mg potasu, dodaje się 900 mg 3-(2'-dwumetyloaminoetylo)-4-benzyloksiindolu, miesza 30 minut w temperaturze 60°, dodaje się 650 mg jodku metylu i odparowuje amoniak po dalszych 15 minutach. Pozostałość wytrząsa się z wodą i chloroformem, warstwę chloroformową oddziela i chloroform odparowuje. Tak otrzymany surowy produkt chromatografuje się na kolumnie z tlenkiem glinowym, przy czym 1-metylo-3-(2'-dwumetyloaminoetylo)-4-benzyloksiindol wymywa się z przesączu benzenem. Substancja krystalizuje z mieszaniny eter/eter naftowy w postaci pręcików o temperaturze topnienia 62—67°.

Barwna reakcja Kellera: zielonkawa, następnie słabobrunatna.

Barwna reakcja van Urka: słabobrunatna.

Przykład VI. 1-metylo-3-(2'-dwumetyloaminoetylo)-4-hydroksy-indol.

Przedewszystkim jak opisano w wyżej podanym przykładzie, otrzymuje się 1-metylo-3-(2'-dwumetyloaminoetylo) -4- benzyloksyindol; precji o temperaturze topnienia 62-67°, po krystalizacji z mieszaniny eter/eter naftowy.

1,92 g 1-metylo-3-(2'-dwumetyloaminoetylo)-4-benzyloksyindolu rozpuszcza się w 15 ml metanolu i wytrząsa się z 500 mg katalizatora palladowego na nośniku z tlenku glinowego w atmosferze wodoru aż do ustania pochłaniania wodoru. Następnie odsąca się katalizator i odparowuje rozpuszczalnik. 1-metylo-3-(2'-dwumetyloaminoetylo)-4-hydroksyindol krystalizuje z mieszaniny metanol/eter w postaci nieręgularnych płytek o temperaturze topnienia 125—127°.

Barwna reakcja Kellera: szara.

Barwna reakcja van Urka: zielona.

Przez reakcję tego związku z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami powstają sole. Z kwasem szczawowym wyżej wymieniona zasada tworzy kwaśny szczawian 1-metylo-3-(2'-dwumetyloaminoetylo)-4-hydroksyindolu w postaci skupionych igiełek o temperaturze topnienia 166–167° (z metanolu).

Przykład VII. 1-benzylo-3-(2'-dwumetyloaminoetylo)-4-benzylksyindol.

Do roztworu amidku potasowego (przyrządzonego z 1 g potasu w ciekłym amoniaku) dodaje się 3,3 g 3-(2'-dwumetyloaminoetylo)-4-benzylksoindolu, miesza jeszcze około 30 minut w temperaturze -60° , dodaje następnie 2,1 g bromku benzylu i odparowuje po dalszych 30 minutach amoniak. Pozostałość wytrząsa się z wodą i chloroformem, chloroform suszy nad siarczanem sodowym, odparowuje i pozostałość chromatografuje na kolumnie z tlenkiem glinowym, przy czym 1-benzyl-3-(2'-dwumetyloaminoetylo)-4-benzylksoindol wymywa się z przesączu benzenem, który zawiera 0,1% etanolu. Po krystalizacji z mieszaniny benzen/eter naftowy otrzymuje się igły, o temperaturze topnienia $87-88^{\circ}$.

Barwna reakcja Kellera: zielonkawa, potem słabobrunatna.

Barwna reakcja van Urka: brunatna.

Przykład VIII. 1-benzylo-3-(2'-dwumetyloaminoetylo)-4-hydroksyindol.

Przed wszystkim otrzymuje się 1-benzyl-3-(2'-dwumetyloaminoetylo) - 4 - benzyloksiindol, jak opisano w wyżej podanym przykładzie. Igły, o temperaturze topnienia 87—88° z mieszaniny benzen/eter naftowy.

Roztwór 2 g 1-benzyl-3-(2'-dwumetyloaminoetylo)-4-benzylksyindolu w 30 ml metanolu wytrząsa się z 0,7 g katalizatora palladowego na nośniku z tlenku glinowego w atmosferze wodoru, aż do ustania pochłaniania wodoru, następnie sączy się i odparowuje przesącz do suchości. Pozostałość krystalizuje z benzenu w postaci zespołów słupków. 1-benzyl-3-(2'-dwumetyloaminoetylo)-4-hydroksyindol topnieje w temperaturze 112—118°.

Barwna reakcja Kellera: oliwkowozielona.

Barwna reakcja van Urka: słaba, z odcieniem niebieskim.

Przykład IX. 1-etylo-3-(2'-dwumetyloaminoetylo)-4-benzylksyindol.

Do roztworu amidku sodowego w ciekłym amoniaku (przyrządzonego z 550 mg sodu) dodaje się 5,88 g 3-(2'-dwumetyloaminoetylo)-4-benzylksyindolu i miesza jeszcze około 45 minut w temperaturze 60°. Następnie dodaje się roztworu 3,28 g jodku etylu w 50 ml absolutnego eteru i po dalszych 3 godzinach odparowuje amoniak. Pozostałość rozpuszcza się w eterze, przesącza przez talk, eter odparowuje, a pozostałość z roztworu eterowego chromatografuje się na kolumnie z tlenkiem glinowym za pomocą benzenu. Otrzymany oleisty 1-etylo-3-(2'-dwumetyloaminoetylo)-4-benzylksyindol krystalizuje po odstaniu w postaci płytek i masywnych słupków.

Temperatura topnienia krzepnącego oleju: 43—45°.

Barwna reakcja Kellera: brunatnawa.

Barwna reakcja van Urka: słaboróżowa.

Przykład X. 1-etylo-3-(2'-dwumetyloaminoetylo)-4-hydroksyindol.

Przed wszystkim otrzymuje się 1-etylo-3-(2'-dwumetyloaminoetylo)-4-benzylksyindol, jak opisano w wyżej podanym przykładzie. Związek przedstawia się w postaci oleju, który przy odstaniu krystalizuje w postaci płytek i masywnych słupków. Temperatura topnienia krzepnącego oleju: 43—45°.

Roztwór 3,66 g 1-etylo-3-(2'-dwumetyloaminoetylo)-4-benzylksyindolu w 100 ml metanolu wytrząsa się z wodorem i 3 g katalizatora palladowego na nośniku z tlenku glinowego aż do pochłonięcia wymaganej teoretycznie ilości wodoru. Sączy się, odparowuje przesącz do suchości i pozostałość chromatografuje na kolumnie z tlenkiem glinowym za pomocą chloroformu. 1-etylo-3-(2'-dwumetyloaminoetylo)-4-hydroksyindol tworzy po krystalizacji z miesza-

niny benzen/eter naftowy rombów płytki, o temperaturze topnienia 105—107°.

Barwna reakcja Kellera: ciemnoszara.

Barwna reakcja van Urka: szmaragdowozielona.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych zasadowych pochodnych indolu o ogólnym wzorze 1 i soli tych związków, przy czym R_1 oznacza wodór lub grupę aralkilową, a R_2 — atom wodoru, niższą grupę alkilową lub aralkilową, R_3 i R_4 oznaczają równe lub różne podstawniki i każdy z nich może oznaczać atom wodoru lub niższą grupę alkilową, natomiast A oznacza grupę alkilenową zawierającą powyżej 6, a zwłaszcza najwyższej 3 atomy węgla, znamienny tym, że indol o ogólnym wzorze 2, w którym R_1' oznacza grupę aralkilową, zwłaszcza grupę benzylową, a R_2 posiada wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z haloidkiem alkiłomagnezowym w celu wytworzenia podstawionego haloidku magnezoindolilowego, otrzymany związek poddaje się reakcji z haloidkiem kwasu chlorowcekarboksylowego o ogólnym wzorze 3, w którym X_1 i X_2 oznaczają równe lub różne atomy chlorowca, natomiast A posiada wyżej podane znaczenie, produkt reakcji traktuje się związkiem azotowym o ogólnym wzorze 4, w którym R_3 i R_4 posiadają wyżej podane znaczenie, natomiast powstały w wyniku tej reakcji. zasadowy indolilo-(3)-keton o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 , R_2 , A , R_3 i R_4 posiadają wyżej podane znaczenie redukuje się kompleksowymi wodorkami metali alkalicznych, a zwłaszcza wodorkiem litowo-glinowym w celu otrzymania związku o ogólnym wzorze 6, w którym R_1 , R_2 , A , R_3 i R_4 posiadają wyżej podane znaczenie i ewentualnie uwalnia funkcyjną grupę hydroksylową od rodnika aralkilowego ewentualnie benzylowego przez hydrolizę lub hydrogenolizę i(lub) przeprowadza tak wytworzony związek w odpowiednią sól przez reakcję z nieorganicznym lub organicznym kwasem.
2. Sposób według zastrz. 1, wytwarzania nowych zasadowych pochodnych indolu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę benzylową, R_2 — atom wodoru, A — grupę etyldenową lub etylenową, a R_3 i R_4 oznaczają po jednej grupie metylowej, znamienny tym, że 4-benzylksyindol przeprowadza się w podstawiony ha-

loidek magnezowoindolowy, związek ten wprowadza się w reakcję z chlorkiem α lub β chloropropionylu, a produkt traktuje dwumetyloaminą, natomiast powstały 4-benzyl-3-(α lub β dwumetyloaminopropionilo)-indol celowo redukuje się wodorkiem litowoglinowym i ewentualnie przeprowadza się grupę benzylową w grupę hydroksylową zwłaszcza przez hydrogenolizę.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że związek o ogólnym wzorze 6, w którym A oznacza grupę alkilenową zawierającą powyżej 3 atomy węgla, a R_1' oznacza grupę aralkilową, zwłaszcza benzylową, natomiast R_2 oznacza wodór, a R_3 i R_4 oznaczają niższe grupy alkilowe, w obecności alkalicznego środka kondensującego, zwłaszcza amidku litowców, korzystnie amidku sodowego lub potasowego, traktuje się w ciekłym amoniaku

haloidkiem alkilowym lub aralkilowym o wzorze R_2-Hal , a w wytworzonym podsta-wionym w położeniu 1 związku ewentualnie uwalnia funkcyjną grupę hydroksylową od grupy aralkilowej ewentualnie od reszty benzylowej R_1' , zwłaszcza przez hydrolizę lub hydrogenolizę.

4. Sposób według zastrz. 1—3, znamienny tym, że odszczepienie grupy aralkilowej względnie benzylowej R_1' od funkcyjnej grupy hydroksylowej przeprowadza się przez kwaśną hydrolizę lub przez redukcję za pomocą katalitycznie wzbudzonego wodoru, zwłaszcza przy zastosowaniu katalizatora palladowego, lub też za pomocą metalu alkalicznego w środowisku ciekłego amoniaku.

Sandoz A. G.

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy

