



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 27/56

Zgłoszono: 22.06.1972 (P. 156205)

Int.Cl.² C07D 209/34

Pierwszeństwo: 24.06.1971 dla zastrz. 2—5
Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 10.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1976

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sandoz AG, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych związków heterocyklicznych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków heterocyklicznych o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a X oznacza znajdującą się w pozycji 4 lub 7 rodnika ketoindolowego grupę o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 oznacza rodnik alkilowy lub cykloalkilowy, rodnik alkoksyalilowy, którego atom tlenu jest oddzielony od atomu azotu co najmniej dwoma atomami węgla, rodnik fenyloalkinylowy lub karboalkoksyalilowy, a R_2 oznacza od atomu azotu co najmniej dwoma atomami węgla i ewentualnie zawiera jako podstawnik rodnik alkoksyalilowy lub alkilowy, albo też R_2 oznacza rodnik alkinylowy lub karboalkoksyalilowy, a R_3 oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze COA, w którym A oznacza rodnik alkilowy, rodnik cykloalkilowy, ewentualnie podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, albo rodnik heterocykliczny o 5 lub 6 członach, zawierający tlen, a także ich soli addycyjnych z kwasami.

R_1 jako niższy rodnik alkilowy oznacza np. rodnik zawierający do 4 atomów węgla, taki jak np. rodnik metylowy, etylowy lub n-propylowy.

R_2 jako rodnik alkilowy oznacza rodnik zawierający do 6 atomów węgla, korzystnie o łańcuchu rozgałęzionym, zwłaszcza mający odgańczenie przy atomie węgla w pozycji α . Typowymi przykładami takich rodników są rodniki takie, jak rodnik izopropylowy, II-rzęd.-butylowy, III-rzęd.-butylowy, 3-pentylowy i III-rzęd. pentylowy. Jeżeli R_2 ozna-

2

cza grupę alkoksyalilową, wówczas jest to grupa zawierająca do 10 atomów węgla. Podstawnikami alkoksyalilowymi są np. grupy takie, jak metoksyalilowa, etoksyalilowa i izopropoksyalilowa.

5 Jeżeli R_2 oznacza rodnik fenyloalkilowy, to jest to rodnik zawierający do 12 atomów węgla, taki jak np. 3-fenylopropylowy, 1,1-dwumetylo-3-fenylopropylowy, 1-metylo-3-fenylopropylowy itp. Podstawnik alkoksyalilowy lub alkilowy rodnika fenylo-
10wego może zawierać do 5 atomów węgla, ale szczególnie korzystnym podstawnikiem jest rodnik metoksyalilowy, jak np. w rodniku 2-/4-metoksyalilowy/-1-metyloetylowym, albo też rodnik metylowy.

15 Jeżeli R_2 oznacza rodnik cykloalkilowy, to jest to rodnik zawierający do 8 atomów węgla, taki jak np. cyklopropylowy, cyklobutylowy, cyklopentylowy, cykloheksylowy itp. R_2 jako rodnik alkinylowy oznacza rodnik zawierający korzystnie do 7 atomów węgla, przy czym wiązanie wielokrotne znajduje
20się zwłaszcza nie w pozycji α w stosunku do atomu azotu, do którego rodnik ten jest przyłączony. Przykładem tych rodników jest rodnik 1,1-dwumetylo-2-propinylowy.

25 Gdy R_2 oznacza grupę karboalkoksyalilową, wówczas rodnik alkoksyalilowy w tej grupie zawiera 1—4 atomów węgla, np. rodnik metoksyalilowy lub etoksyalilowy, a rodnik alkilowy w tej grupie zawiera 1—6 atomów węgla. Rodnik alkilowy znajduje się korzystnie w pozycji α względem atomu azotu,
30z którym grupa ta jest związana i jest rodnikiem

o łańcuchu rozgałęzionym. Korzystnie R_2 oznacza np. niższą grupę 1-metylo-1-/alkoksykarbonylo/-etylową.

Jeżeli A we wzorze COA oznacza rodnik alkilowy, wówczas korzystnie zawiera on 1—12 atomów węgla. Jeżeli A oznacza rodnik cykloalkilowy, to jest to zwłaszcza rodnik o 3—6 atomach węgla. Rodnik ten może być podstawiony niższymi rodnikami alkilowymi, zwłaszcza metylowymi. Alkilowane grupy cykloalkilowe zawierają korzystnie jeden podstawnik w pozycji 1. Przykładem takich rodników jest rodnik 1-metylocykloheksylowy.

Jeżeli A oznacza rodnik heterocykliczny o 5 lub 6 atomach węgla zawierający tlen, wówczas jest to korzystnie np. rodnik czterowodoropiranylowy lub furylowy.

Korzystne właściwości mają związki o wzorze 1, w którym grupa X o wyżej podanym znaczeniu znajduje się w pozycji 4 pierścienia indolowego, a szczególnie korzystne właściwości mają np. ketindole o wzorze 1, które w pozycji 4 mają grupę X o wyżej podanym znaczeniu i które nie są podstawione w pozycji 1 (niższym rodnikiem alkilowym).

Według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i X mają wyżej podane znaczenie, jak również ich addycyjne sole z kwasami, wytwarza się w ten sposób, że związki o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza znajdującą się w pozycji 4 lub 7 pierścienia ketindolowego grupę epoksypropoksylową, poddaje się reakcji z aminami o ogólnym wzorze 4, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, otrzymując związki o ogólnym wzorze 1a, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę o wzorze 2a, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, po czym otrzymane związki o wzorze 1a ewentualnie przeprowadza się drogą acylowania w związki o ogólnym wzorze 1b, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę o wzorze 2b, w którym R_2 i A mają wyżej podane znaczenie, i otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 uzyskuje się w postaci zasady lub jako addycyjne sole z kwasami. Z wolnych zasad można w znany sposób wytwarzać sole addycyjne z kwasami i odwrotnie.

Reakcję związków o wzorze 3 z aminami o wzorze 4 prowadzi się np. w środowisku organicznego rozpuszczalnika obojętnego w warunkach reakcji, np. w środowisku aromatycznego węglowodoru, takiego jak benzen, toluen lub ksylen, albo cyklicznego eteru, takiego jak dioksan lub czterowodorofuran, albo w środowisku alkoholu amyłowego. Reakcję tę prowadzi się w temperaturze około 20—150°C, a zasadniczo korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną, przy czym czas trwania reakcji zależy od temperatury.

W celu przeprowadzenia otrzymanego związku o wzorze 1a w związek o wzorze 1b drogą acylowania, związek o wzorze 1a traktuje się np. nadmiarem kwasu o wzorze $ACOOH$, w którym A ma wyżej podane znaczenie, i do otrzymanej mieszaniny reakcyjnej dodaje się nadmiar odpowiedniego bezwodnika. Reakcję tę ewentualnie prowadzi się w

środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, takiego jak heksametapol, chlorowanego węglowodoru alifatycznego, takiego jak chloroform, albo eteru cyklicznego lub o łańcuchu otwartym, takiego jak dioksan. Temperatura reakcji wynosi od temperatury pokojowej do około 100°C, a czas trwania reakcji zależy od temperatury.

Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu kilku godzin, po czym przerabia dalej, np. miesza z lodem, alkalizuje ługiem lub amoniakiem i wytrząsa z nie mieszającym się z wodą rozpuszczalnikiem organicznym obojętnym w warunkach procesu, np. z octanem etylu, eterem cyklicznym lub mającym łańcuch otwarty, takim jak eter etylowy, albo chlorowanym węglowodorem alifatycznym, takim jak chlorek metylenu itp. Procesy te należy oczywiście prowadzić w warunkach łagodnych, aby nie spowodować również rozszczepienia grupy estrowej.

Dodatku kwasu o wzorze $ACOOH$ można uniknąć, jeżeli stosuje się związki o wzorze 1a w postaci soli z odpowiednim kwasem mineralnym, np. kwasem solnym. Stosując protonowanie grupy aminowej bocznego łańcucha aminopropoksyłowego unika się niebezpieczeństwa acylowania przy atomie azotu, ale protonowanie nie jest niezbędne, zwłaszcza gdy podstawnik R_2 jest związany z atomem azotu przez trzeciorzędowy atom węgla. Jeżeli proces prowadzi się w obecności np. kwasu solnego, wówczas związek o wzorze 1b krystalizuje w postaci chlorowodoru, dzięki czemu unika się dalszej przeróbki mieszaniny poreakcyjnej. Proces acylowania można oczywiście prowadzić za pomocą halogenków kwasowych, przy czym wówczas reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze pokojowej lub nieco podwyższonej.

Związki o wzorach 3 są również związkami nowymi. Związki o wzorze 3 wytwarza się np. przez reakcję soli sodowej odpowiedniego 4-hydroksy- lub 7-hydroksyindolu z epibromohydryną w środowisku sulfotlenku dwumetyłowego. Po zakończeniu reakcji mieszaninę wlewa się do wody i ekstrahuje octanem etylu. Wyciąg zagęszcza się i pozostawia do krystalizacji, otrzymując epoksypropoksyketindol.

Produkty wyjściowe, których sposoby wytwarzania nie zostały omówione w opisie, są związkami znanymi lub wytwarza się je sposobami znanymi lub analogicznymi do opisanych wyżej lub do sposobów znanych.

Związki o wzorze 1 i ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami mają przy nieznacznej toksyczności cenne właściwości farmakodynamiczne, toteż mogą być stosowane jako środki lecznicze. Związki te działają zwłaszcza regulująco na układ krążeniowy. Tak np. użyte w stężeniu około 0,05—3 mg/litr powodują hamowanie dodatkowo-inotropowego działania adrenaliny na samorzutnie bijący, wyodrębniony przedsiónek serca świnki morskiej, a przy próbach infuzji narkotyzowanych kotów (skuteczna dawka kumulatywna wynosi około 0,01—1mg/kg) powodują hamowanie wywołanego przez izoproterenol częstoskurczu, a także obniżają ciśnienie krwi.

Związki te wykazują przeto działanie blokujące na adrenergiczne β -receptory, przy czym badania

przeprowadzone z uśpionymi i nieuśpionymi psami wykazały, że w przypadku związków o wzorze 1b oraz ich soli addycyjnych z kwasami działanie to jest długotrwałe.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą przeto być stosowane jako środki profilaktyczne i środki lecznicze w przypadku schorzeń wieńcowych, zwłaszcza do leczenia Angina pectoris, do leczenia nadczynności układu sercowego i stanów wywołanych zwichnięciem aorty spowodowanym przerostem mięśni podzastawkowych. Dzięki zdolności przeciwdziałania arytmii, związki te mogą być też stosowane przy leczeniu zaburzeń rytmu serca.

Dawki tych związków do wspomnianych celów różnią się oczywiście w zależności od rodzaju związku, sposobu podawania i rodzaju schorzenia, ale ogólnie biorąc zadowalające wyniki uzyskuje się stosując dawki około 0,01—10 mg na 1 kg wagi ciała, przy czym w przypadku związków o wzorze 1a i ich soli addycyjnych z kwasami ilość tę można ewentualnie dzielić na 2—3 porcje lub podawać w postaci środków o opóźnionym działaniu, podczas gdy związki o wzorze 1b i ich sole addycyjne z kwasami, dzięki ich długotrwałemu działaniu, stosuje się korzystnie raz dziennie, w przypadkach koniecznych 2 razy dziennie. Dzienna dawka dla dużych ssaków wynosi około 1—500 mg, a preparaty odpowiednie do stosowania doustnego zawierają oprócz stałych lub ciekłych nośników i rozcieńczalników przeważnie 0,3—500 mg substancji czynnej.

Szczególnie cenne właściwości mają związki o wzorze 1 i addycyjne sole związków o wzorze 1, w którym R_2 oznacza rodnik rozgałęziony w pozycji α w stosunku do atomu azotu, z którym rodnik ten jest związany. Tak np. związki takie, jak 4-/2-hydroksy-3-izopropioloaminopropoksy/-ketoindol, 4-/3-III-rzęd.-butyloamino-2-hydroksypropoksy/-ketoindol, 4-[2-hydroksy-3-/2-metylo-3-butyn-2-yloamino/-propoksy]-ketoindol, 4-[3-/2-metylo-3-butyn-2-yloamino/-2-piwaloiloksypropoksy]-ketoindol i 4-/III-rzęd.butyloamino-2-piwaloiloksypropoksy/-ketoindol lub ich addycyjnych soli z kwasami działają znacznie silniej, niż znane związki o podobnym działaniu.

Jako środki lecznicze związki o wzorze 1 lub ich fizjologicznie nieszkodliwe sole addycyjne z kwasami stosuje się same lub w postaci odpowiednich leków z farmakologicznie obojętnymi substancjami pomocniczymi.

Wynalazek jest dokładniej wyjaśniony w niżej podanych przykładach, które jednak nie ograniczają zakresu wynalazku. Temperatury w przykładach podane są w stopniach Celsjusza i nie są korygowane.

Przykład I. 4-/2-hydroksy-3-izopropioloaminopropoksy/-ketoindol

25,5 g 4-/2,3-epoksypropoksy/-ketoindolu rozpuszcza się w 30 ml izopropioloaminy i 100 ml dioksanu i pozostawia na okres 24 godzin w temperaturze pokojowej, po czym odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, pozostałość wytrząsa z octanem etylu i 1n roztworem kwasu winowego, oddziela wyciągi w roztworze kwasu winowego i chłó-

dząc lodem alkalizuje je, a następnie ekstrahuje chlorkiem metylenu. Fazę organiczną suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną zasadę chromatografuje się na 100 częściach zasadowego żelu krzemionkowego za pomocą chlorku metylenu z dodatkiem 0,2—0,5% metanolu. Oczyszczony związek tytułowy przekrystalizowuje się z etanolu, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 170—172°C.

Stosowany w tym przykładzie jako związek wyjściowy 4-/2,3-epoksypropoksy/-ketoindol wytwarza się w ten sposób, że 273 g 4-hydroksyketoindolu, 1300 ml sulfotlenku dwumetylu i 55,8 g 80% wodoru sodowego ogrzewa się w ciągu 1½ godziny w temperaturze 60°C, po czym w temperaturze pokojowej wkrapla roztwór 376 g epibromohydryny w 500 ml sulfotlenku dwumetylu i miesza w ciągu 16 godzin. Następnie wlewa się mieszaninę do wody, ekstrahuje octanem etylu, zateża wyciąg i pozostawia do krystalizacji. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 175—177°C.

Przykład II. 4-/3-III-rzęd.butyloamino-2-hydroksy-propoksy/-ketoindol

2,0 g 4-/2,3-epoksypropoksy/-ketoindolu, 6 ml III-rzęd. butyloaminy i 50 ml dioksanu utrzymuje się w ciągu 18 godzin w stanie wrzenia, przesącza na gorąco z dodatkiem odrobiny węgla aktywowanego i pozostawia do krystalizacji. Otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 197—198°C.

Przykład III. 4-/2-hydroksy-3-izopropioloaminopropoksy/-1-metyloketoidol

7,7 g 4-hydroksy-1-metyloketoidolu i 58 g epichlorohydryny z dodatkiem 0,45 ml piperydyny miesza się w ciągu 48 godzin w temperaturze 80°C, po czym oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem nadmiar epichlorohydryny i stanowiący oleistą pozostałość surowy 4-/2,3-epoksypropoksy/-1-metyloketoidol rozpuszcza w 100 ml dioksanu i 50 ml izopropioloaminy i ogrzewa w autoklawie w temperaturze 130°C w ciągu 18 godzin. Otrzymaną mieszaninę odparowuje się do sucha i pozostałość wytrząsa z octanem etylu i 1n roztworem kwasu winowego.

Połączone wyciągi w roztworze kwasu winowego chłodzi się i alkalizuje 2n roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Wyciągi w chlorku metylenu suszy się nad siarczanem magnezu, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i oleistą pozostałość chromatografuje na żelu krzemionkowym za pomocą chlorku metylenu nasyconego amoniakiem, z dodatkiem 5—10% metanolu. Otrzymuje się związek tytułowy, który po przekrystalizowaniu z octanu etylu topnieje w temperaturze 96—98°C.

Przykład IV. 4-[2-hydroksy-3-/2-metylo-3-butyn-2-yloamino/-propoksy]-ketoindol

3 g 4-/2,3-epoksypropoksy/-ketoindolu, 9 g 3-amino-3-metylobutynu i 40 ml czterowodorofuranu utrzymuje się mieszając w ciągu 2 dni w stanie wrzenia, po czym przesącza gorący roztwór i przesącza pozostawia do krystalizacji. Otrzymany związek tytułowy topnieje w temperaturze 172—174°C.

Przykład V. Ester etylowy kwasu 2-metylo-

-2-[2-hydroksy-3-/4-ketoindoliloksy/-propyloamino]-propionowego

Związek ten otrzymuje się postępując w sposób opisany w przykładzie IV, lecz stosując zamiast 3-amino-3-metylobutynu ester etylowy kwasu α -aminoizomasłowego. Otrzymany produkt przekrystalizowany z eteru topnieje w temperaturze 158—160°C.

Przykład VI. 4-[2-hydroksy-3-/2-metylo-3-butyn-2-yloamino/-propoksy]-ketoindol

Związek ten wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie IV, lecz poddając reakcji z 3-amino-3-metylobutynem czysty 4-/2,3-epoksypropoksy/-ketoindol. Otrzymany produkt topnieje w temperaturze 172—174°C.

Przykład VII. 4-/3-cyklopentyloamino-2-heptanoloiloksy-propoksy/-ketoindol

2,5 g 4-/3-cyklopentyloamino-2-hydroksy-propoksy/-ketoindolu, 20,2 g kwasu enantowego i 2,7 g bezwodnika kwasu enantowego miesza się i utrzymuje w temperaturze 120°C w ciągu 3½ godzin, po czym wlewa na lód, alkalizuje 10% wodnym roztworem wodorotlenku amonu, ekstrahuje eterem, suszy wyciągi nad siarczanem magnezu i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany związek tytułowy przeprowadza się w wodoroszczawian, który po przekrystalizowaniu z metanolu topnieje w temperaturze 182—185°C.

Przykład VIII. 4-/3-III-rzęd.-butyloamino-2-piwaloloiloksypropoksy/-ketoindol

2,3 g 4-/3-III-rzęd.-butyloamino-2-hydroksypropoksy/-ketoindolu, 15 g kwasu piwalinowego i 1,7 g bezwodnika kwasu piwalinowego miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, po czym wlewa na lód, alkalizuje 10% wodnym roztworem wodorotlenku amonu i ekstrahuje eterem. Wyciąg suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany związek tytułowy przeprowadza się w szczawian, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu z octanem etylu topnieje w temperaturze 230—232°C. Wodoroszczawian przekrystalizowany z mieszaniny etanolu z octanem etylu topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 116°C.

Przykład IX. 4-[3-/2-metylo-3-butyn-2-yloamino/-2-piwaloloiloksypropoksy]-ketoindol

Związek ten wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XI, stosując jako produkt wyjściowy 4-[3-/2-metylo-3-butyn-2-yloamino/-2-hydroksypropoksy]-ketoindol. Otrzymany związek przekrystalizowany z eteru topnieje w temperaturze 119—121°C.

Stosowany w tym przykładzie jako produkt wyjściowy 4-[3-/2-metylo-3-butyn-2-yloamino/-2-hydroksypropoksy]-ketoindol wytwarza się np. w ten sposób, że 3 g 4-/2,3-epoksypropoksy/-ketoindolu, 9 g 3-amino-3-metylobutynu i 40 ml czterowodorofuranu utrzymuje się mieszając w stanie wrzenia w ciągu 2 dni, po czym gorący roztwór przesącza się i przesącz poddaje krystalizacji, otrzymując 4-[2-hydroksy-3-/2-metylo-3-butyn-2-yloamino/-propoksy]-ketoindol o temperaturze topnienia 172—174°C.

Przykład X. 4-[2-hydroksy-3-/2-metylo-4-fenylo-2-butyloamino/-propoksy]-ketoindol

2,0 g 4-/2,3-epoksypropoksy/-ketoindolu, 6,5 g

2-amino-2-metylo-4-fenylobutanu i 70 ml dioksanu ogrzewa się w ciągu 18 godzin w autoklawie w temperaturze 150°. Odparowuje się do sucha pod obniżonym ciśnieniem, następnie wytrząsa z octanem etylu i 1n kwasem winowym i ekstrahuje w kwasie winowym alkalizuje się, chłodząc lodem, 5n roztworem wodorotlenku sodowego. Ekstrahuje się octanem etylu, suszy fazę organiczną nad siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany jako pozostałość związek tytułowy przekrystalizowuje się z octanu etylu, otrzymując związek o temperaturze topnienia 141—143°.

Przykład XI. 4-[2-hydroksy-3-/3-pentyloamino/-propoksy]-ketoindol

Postępując według przykładu X, stosując jednak 3-pentyloaminę zamiast 2-amino-2-metylo-4-fenylobutanu, otrzymuje się związek tytułowy, który krystalizuje z octanem etylu o temperaturze topnienia 122—125°.

Przykład XII. 4-/3-III-rzęd.-butyloamino-2-nonoloiloksypropoksy/-ketoindol

Do roztworu 1 g 4-/3-III-rzęd.-butyloamino-2-hydroksypropoksy/-ketoindolu w 20 ml chloroformu i 10 ml pirydyny wprowadza się, mieszając, 1 g chlorku kwasu kaprynowego i pozostawia na okres 24 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie odparowuje się do sucha pod obniżonym ciśnieniem, traktuje lodem i alkalizuje 10% wodnym roztworem amoniaku, ekstrahuje octanem etylu, suszy ekstrakty nad siarczanem magnezu i odparowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Surowy związek tytułowy przeprowadza się następnie w wodoroszczawian i przekrystalizowuje z etanolu, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 191—193°.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, przez reakcję 7-/2,3-epoksypropoksy/-ketoindolu z izopropyloaminą, otrzymuje się 7-/2-hydroksy-3-izopropyloaminopropoksy/-ketoindol o temperaturze topnienia 139—142°C, przez reakcję 4-/2,3-epoksypropoksy/-ketoindolu z cyklopentyloaminą otrzymuje się 4-/3-cyklopentyloamino-2-hydroksypropoksy/-ketoindol o temperaturze topnienia 164—166°C, a przez reakcję 4-/2,3-epoksypropoksy/-ketoindolu z 2-/4-metoksyfenylo/-etyloaminą otrzymuje się 4-{2-hydroksy-3-[2-/4-metoksyfenylo/-etyloamino]-propoksy}-ketoindol o temperaturze topnienia 151—153°C.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XII przez acylowanie 4-/3-cyklopentyloamino-2-hydroksypropoksy/-ketoindolu otrzymuje się 4-/3-cyklopentyloamino-2-czterowodoro-piranokarbonyloksypropoksy/-ketoindol, którego wodoroszczawian topnieje w temperaturze 168—171°C, a przez acylowanie 4-{2-hydroksy-3-[2-/4-metoksyfenylo/-etyloamino]-propoksy}-ketoindolu otrzymuje się 4-{3-[2-/4-metoksyfenylo/-etyloamino]-2-/1-metylo-cykloheksylokarbonyloksy/-propoksy}-ketoindol, którego szczawian topnieje w temperaturze 182—185°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych związków heterocyklicznych o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy,

a X oznacza znajdującą się w pozycji 4 lub 7 rod-
nika ketoindolowego grupę o ogólnym wzorze 2, w
którym R_2 oznacza rodnik alkilowy lub cykloalki-
lowy, rodnik alkoksyalilowy, którego atom tlenu
jest oddzielony od atomu azotu co najmniej dwoma
atomami węgla, rodnik fenyloalkilowy, którego
rodnik fenyłowy jest oddzielony od atomu azotu co
najmniej dwoma atomami węgla i ewentualnie za-
wiera jako podstawnik rodnik alkoksylowy lub al-
kilowy, albo też R_2 oznacza rodnik alkinyłowy lub
karboalkoksyalilowy, a R_3 oznacza atom wodoru
lub grupę o wzorze COA, w którym A oznacza
rodnik alkilowy, rodnik cykloalkilowy, ewentualnie
podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, albo
rodnik heterocykliczny o 5 lub 6 członach, zawie-
rający tlen, jak również soli addycyjnych tych
związków z kwasami **znamienny tym**, że związek
o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej po-
dane znaczenie, a Y oznacza znajdującą się w po-
zycji 4 lub 7 rodnika ketoindolowego grupę epo-
ksypropoksyłową, poddaje się reakcji z aminą o
ogólnym wzorze 4, w którym R_2 ma wyżej podane
znaczenie i otrzymany związek o ogólnym wzorze
1a, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a
X oznacza grupę o ogólnym wzorze 2a, w którym
 R_2 ma wyżej podane znaczenie, ewentualnie prze-
prowadza się drogą acylowania w związek o ogólnym

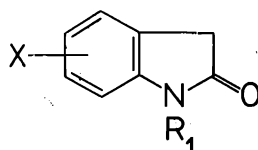
nym wzorze 1b, w którym R_1 ma wyżej podane
znaczenie, a X oznacza grupę o ogólnym wzorze
2b, w którym R_2 i A mają wyżej podane znaczenie,
i otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 uzyskuje
się w postaci zasad lub soli addycyjnych z kwasami.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w
przypadku wytwarzania 4-/2-hydroksy-3-izopropyloaminopropoksy/-ketoindolu, 4-/2,3-epoksypropoksy/-ketoindol poddaje się reakcji z izopropyloaminą.

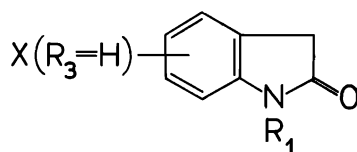
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w
przypadku wytwarzania 4-/3-III-rzęd.butyloamino-2-piwaloiloksypropoksy/-ketoindolu, 4-/3-III-rzęd.butyloamino-2-hydroksypropoksy/-ketoindol poddaje się reakcji z bezwodnikiem lub halogenkiem kwasu piwalinowego.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w
przypadku wytwarzania 4-[2-hydroksy-3-/3-pentyloamino/-propoksy]-ketoindolu, 4-/2,3-epoksypropoksy/-ketoindol poddaje się reakcji z 3-pentyloaminą.

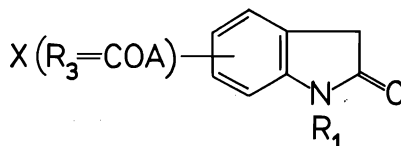
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w
przypadku wytwarzania 4-[2-hydroksy-3-/2-metylo-3-butyn-2-yloamino/-propoksy]-ketoindolu, 4-/2,3-epoksypropoksy/-ketoindol poddaje się reakcji z 3-amino-3-metylobutynem.



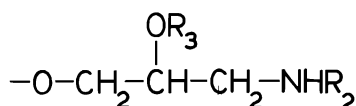
WZÓR 1



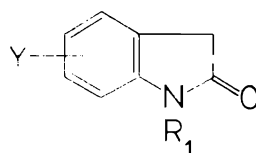
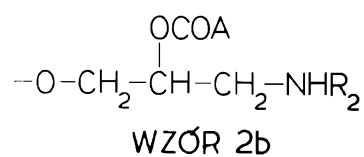
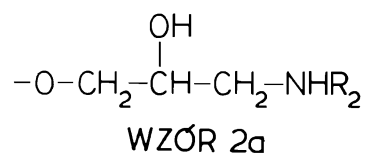
WZÓR 1a



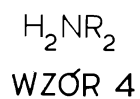
WZÓR 1b



WZÓR 2



WZÓR 3



Errata

Opis patentowy nr 83 679

Łam 1, w. 10

Jest: alkinyłowy lub karboalkoksyalkilowy, a R_2 oznacza

Powinno być: alkilowy, którego rodnik fenyłowy jest oddzielony