



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

208800

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 207/08//
A 61 K 31/40

(22) Přihlášeno 11 03 80

(21) (PV 1663-80)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 13 03 79
(P 29 09 779.8)

Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 30 01 81

(45) Vydáno 15 04 84

(72)
Autor vynálezu

HURNAUS RUDOLF dr., GRISS GERHART dr., GRELL WOLFGANG dr.,
BIBERACH, SAUTER ROBERT dr., LAUPHEIM, EISELE BERNHARD dr.,
KAUBISCH NIKOLAUS dr., BIBERACH, RUPPRECHT ECKHARD dr.,
WINTERSTETTENSTADT a KÄHLING JOACHIM dr., BIBERACH (NSR)

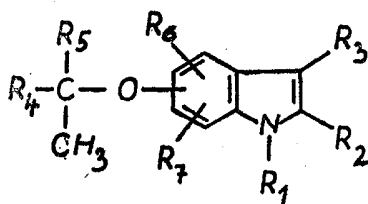
(73)
Majitel patentu

Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG,
BIBERACH AN DER RISS (NSR)

(54) Způsob výroby nových indolových derivátů

1

Vynález popisuje nové indolové deriváty
obecného vzorce I,



(1)

jakož i jejich fyziologicky snášitelné soli s
anorganickými a organickými kyselinami
nebo bázemi, způsob výroby těchto látek a
jejich použití jako léčiv.

Sloučeniny shora uvedeného obecného
vzorce I a jejich fyziologicky snášitelné so-
li vykazují cenné farmakologické vlastnos-
ti. Popisované sloučeniny zejména snižují
obsah lipidů a mají antiaterosklerotické
účinky.

Ve shora uvedeném obecném vzorci I

R₁ znamená atom vodíku, přímou nebo
rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 12
atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se
3 až 5 atomy uhlíku,

R₂ představuje alkylovou skupinu s 1 až
3 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou

2

fenylovou skupinou, popřípadě atomem ha-
logenu, methoxyskupinou, aminoskupinou,
nitroskupinou nebo acetamid skupinou sub-
stituovanou fenylovou skupinou nebo pyridy-
lovou skupinou, nebo R₁ společně s R₂ tvoří
alkylenovou skupinu s 3 až 5 atomy uhlíku,

R₃ znamená alkylovou skupinu s 1 až 3
atomy uhlíku, která může být substituová-
na popřípadě methylovou skupinou, metho-
xyskupinou, trifluormethylovou skupinou
nebo atomem halogenu substituovanou fe-
nylovou nebo pyridylovou skupinou, nebo
znamená popřípadě methylovou skupinu,
methoxyskupinou, trifluormethylovou sku-
pinou nebo atomem halogenu substituova-
nou fenylovou skupinou, pyridylovou skupi-
nu, pyridyl-N-oxidovou skupinu nebo chino-
lylovou skupinu, nebo jeden ze symbolů R₂
a R₃ může rovněž znamenat atom vodíku v
případě, že vždy druhý ze symbolů R₂ a R₃
představuje některý z aromatických, arali-
fatických, heteroaromatických nebo hetero-
aralifatických zbytků definovaných pro ty-
to symboly výše,

R₄ představuje karboxylovou skupinu,
nitrilovou skupinu, trialkoxymethylovou sku-
pinu, v níž každý alkoxylový zbytek obsa-
huje 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxykarbony-
lovou skupinu obsahující celkem 2 až 8
atomů uhlíku, popřípadě alkylovými sku-

pinami s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylovými skupinami se 3 až 7 atomy uhlíku nebo alkenylovými skupinami se 3 až 7 atomy uhlíku mono- nebo disubstituovanou aminokarbonylovou skupinu, přičemž substituenty aminoskupiny mohou být stejné nebo rozdílné, dále hydroxymethylovou, piperidinokarbonylovou, morfolinokarbonylovou nebo thiomorfolinokarbonylovou skupinu,

R₅ znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

R₆ představuje atom vodíku, methylovou nebo benzylovou skupinu a

R₇ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu.

Výrazem „atom halogenu“, používaným při definování významů symbolů R₂ a R₃, se míní zejména atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

V souhlase s výše definovanými významy symbolů R₁ až R₅ přicházejí tedy v úvahu například

pro R₁ atom vodíku,
methylová,
ethylová,
propylová,
isopropylová,
butylová,
isobutylová,
sek.butylová,
terc.butylová,
pentylová,
isopentylová,
sek. pentylová,
neopentylová,
hexylová,
heptylová,
oktylová,
decylová,
dodecylová,
allylová,
krotylová nebo
2-penten-1-yllová skupina,

pro R₂
methylová,
ethylová,
propylová,
isopropylová,
benzylová,
1-fenylethylová,
1-fenylpropylová,
2-fenylethylová,
2-fenylpropylová,
4-pyridylová,
2-pyridylová,
fenylová,
fluorfenylová,
chlorfenylová,
bromfenylová,
jodfenylová,
methoxyfenylová,
nitrofenylová,
aminofenylová nebo
acetamidofenylová skupina,
pro R₁ společně s R₂
propylenová, butylenová nebo pentylenová

skupina,

pro R₃
methylová,
ethylová,
propylová,
isopropylová,
benzylová,
fluorbenzylová,
chlorbenzylová,
brombenzylová,
methoxybenzylová,
1-fenylethylová,
2-fenylethylová,
2-(fluorfenyl)ethylová,
2-(chlorfenyl)ethylová,
2-(bromfenyl)ethylová,
2-(methoxyfenyl)ethylová,
2-(fluorfenyl)propylová,
2-(chlorfenyl)propylová,
3-(bromfenyl)propylová,
3-(methoxyfenyl)propylová,
fenylová,
methylfenylová,
methoxyfenylová,
trifluormethylfenylová,
fluorfenylová,
chlorfenylová,
bromfenylová,
2-pyridylová,
4-pyridylová,
4-pyridyl-N-oxidová,
2-chinolylová,
4-pyridylmethylová nebo
2-pyridylmethylová skupina,
nebo také pro jeden ze zbytků R₂ a R₃ atom vodíku v případě, že druhý z těchto zbytků představuje některý z aromatických, aralifatických, heteroaromatických nebo heteroaralifatických zbytků definovaných pro tyto symboly výše,

pro R₄
karboxylová,
nitrilová,
tripropoxymethylová,
trimethoxymethylová,
triethoxymethylová,
methoxykarbonylová,
ethoxykarbonylová,
propoxykarbonylová,
isopropoxykarbonylová,
butoxykarbonylová,
isobutoxykarbonylová,
sek.butoxykarbonylová,
terc.butoxykarbonylová,
pentoxykarbonylová,
isopentoxykarbonylová,
sek.pentoxykarbonylová,
neopentoxykarbonylová,
hexyloxykarbonylová,
heptyloxykarbonylová,
hydroxymethylová,
aminokarbonylová,
methylaminokarbonylová,
dimethylaminokarbonylová,
ethylaminokarbonylová,
diethylaminokarbonylová,

propylaminokarbonylová,
pentylaminokarbonylová,
heptylaminokarbonylová,
cyklopropylaminokarbonylová,
cyklohexylaminokarbonylová,
dicyklohexylaminokarbonylová,
cykloheptylaminokarbonylová,
allylaminokarbonylová,
diallylaminokarbonylová,
krotonylaminokarbonylová,
2-pentenylaminokarbonylová,
2-heptenylaminokarbonylová,
piperidinokarbonylová,
morfolinokarbonylová nebo
thiomorfolinokarbonylová skupina a

pro R₅
methylová,
ethylová,
propylová nebo
isopropylová skupina.

Výhodné jsou ty sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

R₁ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, jako skupinu methylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou, butylovou, isobutylovou, hexylovou nebo dodecyllovou, nebo allylovou skupinu,

R₂ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, jako skupinu methylovou, ethylovou, propylovou nebo isopropylovou, nebo R₁ a R₂ společně tvoří propylenovou, butylenovou nebo pentylenovou skupinu a

R₃ znamená fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou atomem fluoru, chloru nebo bromu, methylovou, methoxylovou nebo trifluormethylovou skupinou, popřípadě atomem chloru nebo methoxyskupinou substituovanou 2-fenylethylovou skupinu, benzylovou, chlorbenzylovou, 2-pyridylovou, 4-pyridylovou, 2-chinolylovou nebo 4-pyridylmethylovou skupinu,

nebo kde

R₂ znamená popřípadě atomem chloru, methoxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou nebo acetamidoskupinou substituovanou fenylovou skupinu, benzylovou nebo 4-pyridylovou skupinu a

R₃ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, jako skupinu methylovou, ethylovou, propylovou nebo isopropylovou,

R₄ znamená karboxylovou nebo nitrilovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující celkem 2 až 6 atomů uhlíku nebo hydroxymethylovou skupinu,

R₅ představuje methylovou skupinu,

R₆ znamená atom vodíku nebo methylovou nebo benzylovou skupinu a

R₇ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

jakož i jejich fyziologicky snášitelné soli s anorganickými a organickými kyselinami nebo bázemi.

Zvlášť výhodné jsou však ty sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

R₁ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R₂ představuje methylovou skupinu nebo R₁ a R₂ společně tvoří n-pentylenovou skupinu a

R₃ znamená fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou v poloze 3 nebo 4 atomem fluoru nebo chloru, methoxyskupinou nebo trifluormethylovou skupinou, nebo 2-fenylethylovou, 4-pyridylovou nebo 2-chinolylovou skupinu,

nebo kde

R₂ znamená popřípadě v poloze 3 nebo 4 atomem chloru, methoxyskupinou, aminoskupinou nebo acetamidoskupinou substituovanou fenylovou skupinu nebo 4-pyridylovou skupinu a

R₃ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

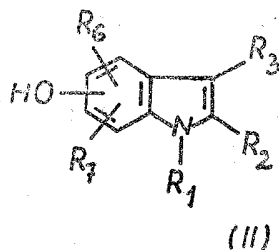
R₄ znamená karboxylovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu obsahující celkem 2 až 4 atomy uhlíku,

R₅ představuje methylovou skupinu a

R₆ a R₇ znamenají atomy vodíku,

jakož i jejich fyziologicky snášitelné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo bázemi.

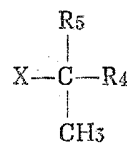
V souhlase s vynálezem se nové indolové deriváty shora uvedeného obecného vzorce I vyrábějí tak, že se hydroxyindol obecného vzorce II,



ve kterém

R₁, R₂, R₃, R₆ a R₇ mají shora uvedený význam,

nebo jeho sůl s alkalickým kovem, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III,



ve kterém

R₄ a R₅ mají shora uvedený význam a X představuje nukleofilní odštěpitelnou skupinu, jako atom halogenu, například atom chloru, bromu nebo jodu.

Shora uvedená reakce se účelně provádí v rozpouštědle, jako v acetonu, methylethylketonu, toluenu, dimethylformamidu, hexamethylfosfortriamidu nebo dimethyletheru glykolu, a s výhodou v přítomnosti báze, jako uhlíčitánu draselného nebo natriumhydridu, popřípadě v přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu, jako kvartérní amoniové soli nebo crown-etheru, například 18-crown-6 nebo tetrabutylamoniumchloridu, při teplotě mezi 0 a 200 °C, s výhodou při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou varu použitého rozpouštědla, například při teplotě mezi 20 a 100 °C. Reakci je však možno provádět i v tavenině.

Získají-li se způsobem podle vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₄ má shora uvedený význam, s výjimkou karboxylové a hydroxymethylové skupiny, lze tyto sloučeniny hydrolýzou převést na odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₄ představuje karboxylovou skupinu nebo/a lze sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₄ znamená karboxylovou skupinu, převést esterifikací, popřípadě amidací na odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₄ znamená alkoxykarbonylovou skupinu obsahující celkem 2 až 8 atomů uhlíku, aminokarbonylovou skupinu, popřípadě mono- nebo disubstituovanou alkylovými skupinami s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylovými skupinami se 3 až 7 atomy uhlíku nebo alkenylovými skupinami se 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž tyto substituenty mohou být stejné nebo rozdílné, dále piperidinokarbonylovou skupinu, morfolinokarbonylovou skupinu nebo thiomorfolinokarbonylovou skupinu, nebo lze sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₄ znamená karboxylovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu obsahující celkem 2 až 8 atomů uhlíku, převést redukcí na odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₄ představuje hydroxymethylovou skupinu, nebo je možno sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₂ znamená nitrofenylovou skupinu, převést redukcí na odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₂ představuje aminofenylovou skupinu, nebo je možno sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₂ znamená aminofenylovou skupinu, převést acetylací na odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₂ představuje acetamidofenylovou skupinu.

Dodatečná hydrolýza se účelně provádí buď v přítomnosti kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové, sírové, fosforečné nebo trichloroctové, nebo v přítomnosti báze, jako hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného ve vhodném rozpouštědle, jako v ethanolu, ve vodném ethanolu, vodném isopropanolu nebo vodném dioxanu, při teplotě mezi 50 a 150 °C, s výhodou za varu reakční směsi.

Jestliže ve sloučenině obecného vzorce I znamená R₄ kyanoskupinu, provádí se re-

akce účelně v přítomnosti ethanolického chlorovodíku, přičemž se v reakční směsi vytvoří příslušný orthoester, který se po přidání vody hydrolyzuje na odpovídající ester. Takto vzniklý ester se pak zmýdelní na odpovídající karboxylovou kyselinu.

Dodatečné převádění karboxylové skupiny nebo esterového seskupení na hydroxymethylovou skupinu se s výhodou provádí působením komplexního hydridu kovu, jako lithiualuminiumhydridu, v rozpouštědle, jako v etheru, tetrahydrofuranu nebo dioxanu, při teplotě mezi 20 a 100 °C, s výhodou za varu použitého rozpouštědla.

Dodatečná esterifikace nebo amidace se účelně provádí v přítomnosti dehydratačního nebo/a kyseliny aktivujícího činidla, jako N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu nebo thionylchloridu, s výhodou ve vhodném rozpouštědle, jako v etheru, chloroformu, tetrahydrofuranu, při teplotě mezi 0 a 100 °C.

Dodatečná redukce se účelně uskutečňuje katalyticky aktivovaným vodíkem, například vodíkem v přítomnosti Raney-niklu nebo paládía na uhlí, nebo vodíkem ve stavu zrodu, například působením zinku a kyseliny chlorovodíkové, železa a kyseliny chlorovodíkové nebo chloridu cínatého a kyseliny chlorovodíkové, ve vhodném rozpouštědle, jako ve vodě, ve směsi vody a methanolu, v methanolu, v acetanhydridu nebo v ledové kyselině octové, při teplotě mezi 0 a 100 °C.

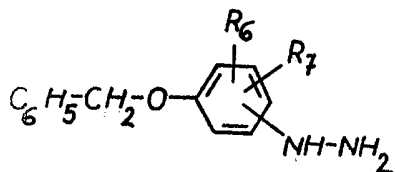
Dodatečná acetylace se účelně provádí acetylchloridem nebo acetanhydridem, popřípadě v přítomnosti anorganické nebo terciární organické báze a popřípadě v rozpouštědle, jako v chloroformu, ledové kyselině octové nebo v nadbytku používaného acetylačního činidla, při teplotě mezi 0 a 100 °C.

Dále je možno získané sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₄ znamená karboxylovou skupinu, převádět na fyziologicky snášitelné soli s anorganickými a organickými bázemi, popřípadě lze získané sloučeniny obecného vzorce I převádět na fyziologicky snášitelné soli s anorganickými a organickými kyselinami. Jako báze zde přicházejí v úvahu například hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo cyklohexylamin a jako kyseliny kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná, mléčná, citrónová, vinná, maleinová nebo fumarová.

Sloučeniny obecného vzorce III, používané jako výchozí látky, jsou známé z literatury, popřípadě je lze získat o sobě známými metodami.

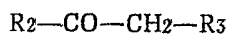
Sloučeniny obecného vzorce II, používané jako výchozí látky, jsou zčásti nové a lze je připravit následujícími o sobě známými postupy:

kondenzací benzyletheru obecného vzorce IV



(IV)

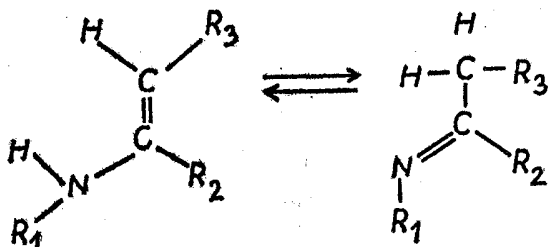
s ketonem obecného vzorce V



(V)

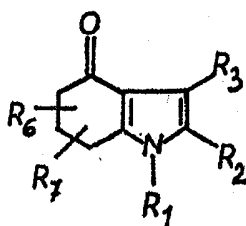
v přítomnosti směsi ethanolu a kyseliny sírové, ledové kyseliny octové, směsi kyseliny chlorovodíkové a ethanolu, směsi kyseliny chlorovodíkové a methanolu nebo směsi kyseliny chlorovodíkové a isopropanolu, následující alkylací vzniklého benzyloxyindolu v poloze 1 a debenzylací katalytickou hydrogenací nebo působením bromovodíku, nebo,

k výrobě hydroxyindolů obecného vzorce



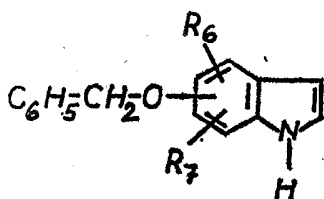
(VIII)

nebo aromatizací indolonu obecného vzorce IX



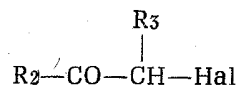
(IX)

působením paládía na uhlí nebo alkylací benzyloxyindolu obecného vzorce X



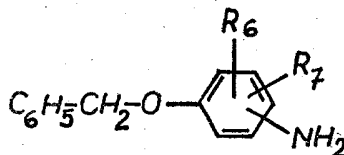
(X)

II, ve kterém R_2 představuje aromatický zbytek, kondenzací ketonu obecného vzorce VI



(VI)

s benzyletherem obecného vzorce VII



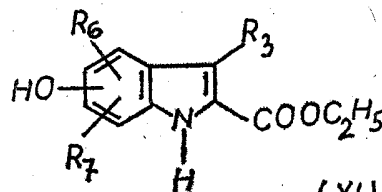
(VII)

následující alkylací vzniklého benzyloxyindolu v poloze 1 a debenzylací katalytickou hydrogenací nebo působením bromovodíku, nebo

adící 1,4-benzochinonu na nenasycenou sloučeninu obecného vzorce VIII

v poloze 3, popřípadě v polohách 3 a 4, následující alkylací vzniklého benzyloxyindolu v poloze 1 a debenzylací katalytickou hydrogenací nebo působením bromovodíku, nebo

k výrobě sloučenin obecného vzorce II, ve kterém R_1 a R_2 společně tvoří alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, reakcí odpovídající benzyloxyfenyldiazoniové soli s příslušně substituovaným ethylesterem octové kyseliny, následující O-benzylací vzniklého hydroxyindolu obecného vzorce XI



(XI)

alkylací získaného benzyloxyindolu v poloze 1 ethylesterem příslušné ω -halogenalkanové kyseliny, cyklizací vzniklého esteru dikarboxylové kyseliny podle Dieckmanna,

redukci cyklického ketonu získaného po zmýdelnění a dekarboxylaci, a debenzylaci vzniklého benzyloxyderivátu katalytickou hydrogenací.

Jak již bylo uvedeno výše, mají sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I a jejich fyziologicky snášitelné soli cenné farmakologické vlastnosti. Zmíněné látky snižují hladinu triglyceridů a cholesterolu, zejména pak snižují hladinu lipoproteinů s nízkou molekulovou hmotností a zvyšují hladinu lipoproteinů s vysokou molekulovou hmotností.

Tak například byly zkoumány biologické vlastnosti následujících sloučenin:

A = 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanová kyselina,

B = 2-[1-butyl-3-(4-fluorfenyl)-2-methyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanová kyselina,

C = hydrochlorid 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny a

D = ethylester 2-[2-(4-acetaminofenyl)-1-propyl-1H-indol-6-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny,

slouče- nina	dávka [mg/kg]	snížení v % oproti celkový cholesterolin v séru	kontrolnímu pokusu aplikaci triglyceridy v séru	po dvojnásobné β-lipoproteiny v séru
A	1,25	-38,2	-46,3	-45,8
	5,0	-60,9	-62,6	-68,2
	20,0	-56,8	-54,7	-75,7
B	1,25	-37,5	-44,4	-43,7
	5,0	-49,8	-59,3	-55,2
	20,0	-49,4	-56,5	-53,4
C	1,25	-30,2	-45,5	-37,5
	5,0	-40,1	-48,0	-57,5
	20,0	-60,0	-63,6	-82,5
D	1,25	-34,9	-35,4	-42,3
	20,0	-65,6	-33,3	-84,9

2. Akutní toxicita

Akutní toxicita se orientačně zkouší na skupinách šesti samic myši (doba pozorování 7 dnů), popřípadě 10 myši (5 samic a 5 samců; doba pozorování 14 dnů). Testova-

a to následujícím způsobem:

1. Účinek na snížení hladiny lipidů

Literatura: P. E. Schurr a spol. Atherosclerosis Drug Discovery (1976), vydavatel: C. E. Day; Plenum, New York, str. 215.

U mladých samců krys o průměrné hmotnosti 100 g se čtyřdenním podáváním potravy, obsahující 10 % kokosového tuku, 1,5 procenta cholesterolu, 0,5 % kyseliny choleové, 0,2 % cholinchloridu a 1,5 % sacharózy se vyvolá hyperlipemie. Za stálého podávání této potravy se po dva po sobě následující dny podává zvířatům za pomoci polykací sondy testovaná sloučenina ve formě suspenze v methylcelulóze. Zvířata se pak ponechají přes noc na lačno a po 24 hodinách po poslední aplikaci testované sloučeniny se jim odebere krev k izolaci séra.

V séru se enzymaticky zjistí celkový obsah cholesterolu (Boehringer Mannheim Testkombination 187 313) a triglyceridů (Boehringer Mannheim Testkombination 126 039). β-lipoproteiny se stanovují po srážení vápenatým kationtem a heparinem nefelometricky v autoanalyzátoru.

Procentní hodnota snížení se vypočítává v porovnání se stavem u kontrolní skupiny.

Zjištěné hodnoty jsou shrnuty do následující tabulky:

ná sloučenina se podává v dávce 1000 nebo 2000 mg/kg/zvíře ve formě suspenze v methylcelulóze, za použití polykací sondy.

Dosažené výsledky jsou shrnuty do následujícího přehledu:

Sloučenina

Toxicita po perorální aplikaci

A	>2000 mg/kg	(uhynulo 1 z 10 zvířat)
B	2000 mg/kg	(uhynula 3 ze 6 zvířat)
C	>1000 mg/kg	(neuhynulo žádné ze 6 zvířat)
D	>2000 mg/kg	(neuhynulo žádné ze 6 zvířat)

Vzhledem ke svým farmakologickým vlastnostem se sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu hodí k léčbě hyperlipidemií, zejména typu IIa, IIB a IV, a jimi podmíněných aterosklerotických změn cévního systému a lze je k farmaceutickým účelům zpracovávat, popřípadě v kombinaci s jinými účinnými látkami, na obvyklé farmaceutické prostředky, jako jsou dražé, tablety, kapsle, čípky, suspenze nebo roztoky. Jednotková dávka činí 5 až 100 mg, s výhodou 5 až 30 mg, a denní dávka 10 až 300 mg, s výhodou 15 až 90 mg.

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

Příprava výchozích látek

Příklad A

5-benzyloxy-3-(3-chlorfenyl)-2-methyl-1H-indol

11,7 g (47 mmol) 4-benzyloxyfenylhydrazinhydrochloridu a 6,39 g (33 mmol) (3-chlorfenyl)acetonu se rozpustí ve 35 ml absolutního ethanolu a roztok se po přidání 2,7 ml koncentrované kyseliny sírové 5 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po oddestilování ethanolu se odparek rozmíchá s vodou a extrahuje se chloroformem. Extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří se. Odparek se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití toluenu jako elučního činidla. Získá se 6,6 g (50 % teorie) produktu o teplotě tání pod 20 °C.

Příklad B

5-benzyloxy-3-(3-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol

3,21 g (9,25 mmol) 5-benzyloxy-3-(3-chlorfenyl)-2-methyl-1H-indolu se rozpustí v 50 ml absolutního dimethylformamidu a k roztoku se přidá 406 mg (9,3 mmol) 55% natriumhydridu v parafinovém oleji. Po 1 hodině se přidá 1,45 g (10,2 mmol) methyljodidu a směs se přes noc míchá. Reakční směs se odpaří, odparek se rozmíchá s vodou a extrahuje se chloroformem. Extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří se a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití toluenu jako elučního činidla. Získá se 2,56 g (77% teorie) žádaného produktu o teplotě tání 143 °C.

Příklad C

3-(3-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-ol

4 g (0,011 mol) 5-benzyloxy-3-(3-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indolu se rozpustí ve 100 ml dioxanu a 50 ml methanolu a roztok se v přítomnosti 0,5 g paládia na uhlí hydrogenuje při teplotě místnosti za tlaku 0,1 MPa až do ukončení spotřeby vodíku. Po odfiltrování katalyzátoru se filtrát odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití toluenu jako elučního činidla. Získá se 2,3 g (68 % teorie) žádaného produktu o teplotě tání 68 °C.

Analogickým postupem jako v příkladech A až C se získají následující sloučeniny:

1,2-dimethyl-3-fenyl-1H-indol-5-ol,

3-(2-methoxyfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-ol,

3-(4-methoxyfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-ol,

3-(4-methoxyfenyl)-2-methyl-1H-indol-5-ol,

3-(4-methoxyfenyl)-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-ol,

3-(2-chlorfenyl)-2-methyl-1H-indol-5-ol,

3-(2-chlorfenyl)-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-ol,

3-(4-chlorfenyl)-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-ol,

3-(4-chlorfenyl)-1-hexyl-2-methyl-1H-indol-5-ol,

3-(4-chlorfenyl)-1-dodecyl-2-methyl-1H-indol-5-ol,

3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-ol,

3-(2-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-ol,

1-ethyl-3-(2-bromfenyl)-2-methyl-1H-indol-5-ol,

3-(4-fluorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-ol,
 1-butyl-3-(4-fluorfenyl)-2-methyl-1H-indol-5-ol,
 3-(4-fluorfenyl)-1-hexyl-2-methyl-1H-indol-5-ol,
 3-(3-trifluormethylfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-ol,
 2-methyl-3-(2-methylfenyl)-1-propyl-1H-indol-5-ol,
 2-methyl-3-(3-methylfenyl)-1H-indol-5-ol,
 1,2-dimethyl-3-(3-methylfenyl)-1H-indol-5-ol,
 2-methyl-3-(4-methylfenyl)-1H-indol-5-ol,
 1,2-dimethyl-3-(4-methylfenyl)-1H-indol-5-ol,
 1,2-dimethyl-3-(2-fenylethyl)-1H-indol-5-ol,
 2-methyl-3-(2-fenylethyl)-1-propyl-1H-indol-5-ol,
 3-[2-(4-chlorfenyl)ethyl]-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-ol,
 3-[2-(4-chlorfenyl)ethyl]-2-methyl-1H-indol-5-ol,
 3-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-ol,
 2-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-ol,
 2-isopropyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-ol,
 2-benzyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-ol,
 1,2-dimethyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-ol,
 2-isopropyl-1-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-ol,
 1-ethyl-2-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-ol,
 2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-ol,
 1-isopropyl-2-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-ol,
 1-isobutyl-2-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-ol,
 1-butyl-2-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-ol,

1,2-dimethyl-3-(2-pyridyl)-1H-indol-5-ol,
 2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-6-ol,
 2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-4-ol,
 2-methyl-3-fenyl-1-propyl-1H-indol-6-ol,
 3-benzyl-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-ol,
 3-(4-chlorbenzyl)-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-ol,
 3-(4-methoxyfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-7-ol,
 2-(4-aminofenyl)-3-methyl-1-propyl-1H-indol-5-ol,
 2-(4-aminofenyl)-1-propyl-1H-indol-6-ol,
 5-benzyloxy-2-(4-nitrofenyl)-1-propyl-1H-indol,
 2-(4-acetaminofenyl)-1-propyl-1H-indol-5-ol.

Příklad D

5-benzyloxy-3-methyl-2-fenyl-1H-indol

3,6 g (0,015 mol) 2-brompropiofenonu a 6 g (0,03 mol) 4-benzyloxyanilinu se v 15 mililitrech triethylaminu 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří k suchu a zbytek se 2 hodiny zahřívá na 180 °C. Po ochlazení se k němu přidá 10% kyselina chlorovodíková a směs se extrahuje chloroformem. Extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se a odpaří. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití toluenu jako elučního činidla. Získá se 2,8 g (59,5 % teorie) žádaného produktu o teplotě tání 130° Celsia.

Analogickým způsobem jako v příkladech D, B a C se získají následující sloučeniny:

3-methyl-2-fenyl-1-propyl-1H-indol-5-ol,
 2-(4-chlorfenyl)-3-methyl-1-propyl-1H-indol-5-ol,
 2-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-1-propyl-1H-indol-5-ol,
 1,3-dimethyl-2-(4-pyridyl)-1H-indol-5-ol,
 3-methyl-1-propyl-2-(4-pyridyl)-1H-indol-5-ol.

Příklad E

7,8,9,10-tetrahydro-11-(4-pyridyl)-
-6H-azepino[1,2-a]indol-2-ol a

7,8,9,10-tetrahydro-11-(4-pyridyl)-
-6H-azepino[1,2-a]indol-3-ol

141 g (0,75 mol) 2-(4-pikolinylden)-1,3,4,5,6,7-hexahydroazepinu se rozpustí v 1000 ml chloroformu a k roztoku se za chlazení ledem přikape roztok 89 g (0,83 mol) 1,4-benzochinonu v 1000 ml chloroformu. Směs se nechá 24 hodiny reagovat při teplotě místnosti, pak se vyloučená sraženina odfiltruje, suspenduje se v 500 ml dimethylformamidu a suspenze se 2 hodiny zahřívá na 100 °C. Po ochlazení se vyloučený pevný produkt odsaje a promyje se dimethylformamidem a acetonem. Ve výtěžku 38,1 g (18,2 procenta teorie) se získá čistý 2-hydroxyisomer tající za rozkladu při 345 až 348 °C.

Zbytek po odpaření všech matečných louchů se chromatografuje na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu (20:1) jako elučního činidla. Po odpaření eluátu a tritraci zbytku s acetonem se ve výtěžku 19,8 g (9,5 % teorie) získá čistý 3-hydroxyisomer, tající za rozkladu při 266 až 270 °C.

Analogickým způsobem se získají následující sloučeniny:

11-(2-chinolyl)-7,8,9,10-tetrahydro-
-6H-azepino[1,2-a]indol-2-ol,

7,8,9,10-tetrahydro-11-(2-pyridyl)-
-6H-azepino[1,2-a]indol-2-ol,

7,8,9,10-tetrahydro-1,3-dimethyl-11-
-(4-pyridyl)-6H-azepino[1,2-a]indol-
-2-ol,

6,7,8,9-tetrahydro-10-(4-pyridyl)-
pyrido[1,2-a]indol-2-ol,

7,8-dihydro-9-(4-pyridyl)-6H-
pyrrolo[1,2-a]indol-2-ol,

2-(4-nitrofenyl)-1-propyl-1H-indol-6-ol.

Příklad F

2-benzyloxy-7,8,9,10-tetrahydro-11-
-fenyl-6H-azepino[1,2-a]indol

a) Ethylester 5-hydroxy-3-fenyl-1H-2-
-indolkarboxylové kyseliny

193 g (0,82 mol) 4-benzyloxyanilinhydrochloridu se v 650 ml zředěné kyseliny chlorovodíkové diazotuje 65,9 g (0,95 mol) dusitanu sodného. Takto získaný roztok diazoniové soli se při teplotě -5 °C přidá k roztoku 198,2 g (0,9 mol) ethylesteru 2-benzylacetocové kyseliny a 140 g hydroxidu draselného ve vodném ethanolu. Reakční

směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se extrahuje toluenem, toluenové extrakty se vysuší a odpaří. Odparek se rozpustí v absolutním ethanolu a roztok se za varu nasytí plynným chlorovodíkem. Po filtraci a odpaření reakčního roztoku se zbytek chromatografuje na silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu (7:1) jako elučního činidla. Ve výtěžku 56,4 g (24,5 % teorie) se získá žádaný produkt o teplotě tání 133 až 135 °C.

b) Ethylester 5-benzyloxy-3-fenyl-1H-2-
-indolkarboxylové kyseliny

26 g (92,4 mmol) ethylesteru 5-hydroxy-3-fenyl-1H-2-indolkarboxylové kyseliny se spolu s 27,6 g uhlíčitánu draselného a 11 mililitry (92,4 mmol) benzylbromidu 4 dny vaří pod zpětným chladičem v 700 ml methylethylketonu. Po filtraci a odpaření filtrátu se zbytek chromatografuje na silikagelu za použití toluenu jako elučního činidla. Ve výtěžku 20,6 g (60 % teorie) se získá žádaný produkt, tající pod 20 °C.

c) Ethylester 5-(2-ethoxykarbonyl-5-
-benzyloxy-3-fenyl-1H-indol-1-yl)-
valerové kyseliny

K 23,5 g (63,3 mmol) ethylesteru 5-benzyloxy-3-fenyl-1H-2-indolkarboxylové kyseliny v absolutním dimethylformamidu se přidá 3,0 g (63,3 mmol) 50% natriumhydridu. Po 30 minutách se přidá 13,2 g (63,3 mmol) ethylesteru 5-bromvalerové kyseliny, reakční směs se 3 dny míchá, pak se odpaří a odparek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi toluenu a acetonu (20:1) jako elučního činidla. Ve výtěžku 33,9 g (92,6 % teorie) se získá žádaný produkt, tající pod 20 °C.

d) Ethylester 2-benzyloxy-7,8,9,10-
-tetrahydro-10-oxo-11-fenyl-6H-9-
-azepino[1,2-a]indolkarboxylové
kyseliny

23 g (46 mmol) ethylesteru 5-(2-ethoxykarbonyl-5-benzyloxy-3-fenyl-1H-indol-1-yl)valerové kyseliny se rozpustí ve 150 mililitrech toluenu a roztok se během 4 hodin přikape k vroucí suspenzi 5,2 g (46 mmol) terc.butoxidu draselného ve 150 ml toluenu, přičemž se vznikající ethanol oddestilovává spolu s toluenem. Po ochlazení se k směsi přidá ledově chladná zředěná kyselina chlorovodíková a výsledná směs se extrahuje toluenem. Toluénové extrakty se odpaří a zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití toluenu jako elučního činidla. Ve výtěžku 3,8 g (18,2 % teorie) se získá žádaný produkt o teplotě tání 108 až 111 °C.

e) 2-benzyloxy-7,8,9,10-tetrahydro-
-10-oxo-11-fenyl-6H-azepino[1,2-a]indol

2,8 g (6,17 mmol) ethylesteru 2-benzyl-oxy-7,8,9,10-tetrahydro-10-oxo-11-fenyl-6H-9-azepino[1,2-a]indolkarboxylové kyseliny a 0,36 g (6,1 mmol) chloridu sodného se ve směsi 3,5 ml dimethylsulfoxidu a 0,35 ml vody 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs extrahuje ethylacetátem, extrakt se vysuší síranem sodným a po odsátí se odpaří. Zbytek se trituruje s petroletherem a pevný materiál se odsaje. Ve výtěžku 2,3 gramu (97,7 % teorie) se získá žádaný produkt o teplotě tání 126 až 128 °C.

f) 2-benzyloxy-7,8,9,10-tetrahydro-11-fenyl-6H-azepino[1,2-a]indol

2,3 g (6 mmol) 2-benzyloxy-7,8,9,10-tetrahydro-10-oxo-11-fenyl-6H-azepino[1,2-a]indolu, 4,5 ml 80% hydrazinhydrátu a 1,5 g hydroxidu draselného se v 6 ml triethylenglykolu zahřívá nejprve 2 hodiny na 180 °C a pak 4 hodiny na 220 °C. Po ochlazení se k reakční směsi přidá voda a výsledná směs se extrahuje chloroformem. Chloroformový extrakt se odpaří a zbytek se podrobí chromatografii na sloupci silikagelu za použití toluenu jako elučního činidla. Ve výtěžku 0,8 g (36,3 % teorie) se získá bezbarvý krystalický produkt o teplotě tání 147 až 149 °C.

Analogickou reakcí získaného produktu jako v příkladu C se získá 7,8,9,10-tetrahydro-11-fenyl-6H-azepino[1,2-a]indol-2-ol.

Příklad G

5-benzyloxy-3-(4-pyridylmethyl)-1H-indol

K roztoku Grignardova činidla, připravenému z 0,27 mol hořčíku, 0,30 mol methyljodidu a 200 ml etheru, se přikape roztok 33,8 g (0,152 mol) 5-benzyloxy-1H-indolu v 800 ml etheru, načež se při teplotě 0 až 5 °C přidá 13,2 g (0,08 mol) 4-chlormethylpyridinhydrochloridu. Po přidání 500 ml absolutního benzenu se reakční směs 2 hodiny vaří pod zpětným chladičem, přičemž se z ní předem oddestiluje ether. Výsledná směs se nechá přes noc stát, pak se rozloží přidáním ledu a kyseliny chlorovodíkové, kapalná fáze se oddekantuje, viskózní zbytek se rozmíchá s vodným amoniakem a vyjme se chloroformem. Po vysušení a odpaření chloroformového extraktu se odparek chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Ve výtěžku 11,6 g (46 % teorie) se získá žádaný produkt o teplotě tání 124 až 126 °C.

Analogickým způsobem jako v příkladech G, B a C se získají následující sloučeniny:

3,4-dibenzyl-1-propyl-1H-indol-5-ol,

1-propyl-3-(4-pyridylmethyl)-1H-indol-5-ol,

Příklad H

3-methyl-2-(4-nitrofenyl)-1-propyl-1H-indol-5-ol

Směs 4 g (10 mmol) 5-benzyloxy-3-methyl-2-(4-nitrofenyl)-1-propyl-1H-indolu a 40 ml nasyceného roztoku bromovodíku v ledové kyselině octové se 20 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po odpaření se zbytek vyčistí chromatografií na silikagelu za použití směsi toluenu a acetonu (20:1) jako elučního činidla. Ve výtěžku 0,85 g (27,4 % teorie) se získá žádaný produkt, tající pod 20 °C.

Příklad J

2-methyl-3-fenyl-1H-indol-4-ol

Směs 22,5 g (0,1 mol) 4,5,6,7-tetrahydro-2-methyl-3-fenyl-1H-4-indolonu a 5 g paládia na uhlí se 6 hodin zahřívá na 200 °C. Po ochlazení se reakční směs trituruje s etherem a zfiltruje se. Etherický filtrát se odpaří a odparek se chromatografuje na silikagelu za použití toluenu jako elučního činidla. Ve výtěžku 6,7 g (30 % teorie) se získá žádaný produkt, tající pod 20 °C.

Příklad 1

Ethylester 2-methyl-2-(1,2-dimethyl-3-fenyl-1H-indol-5-yloxy)propanové kyseliny

1 g (42 mmol) 1,2-dimethyl-3-fenyl-1H-indol-5-olu se v 10 ml absolutního dimethylformamidu převede působením 223 mg (5 mmol) 50% disperze natriumhydridu v oleji na sodnou sůl a pak se ke směsi přidá při teplotě místnosti 990 mg (5 mmol) ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny. Reakční směs se nechá reagovat 6 hodin, pak se rozpouštědlo oddestiluje ve vakuu a reakční produkt se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu (9:1) jako elučního činidla. Spojené frakce se odpaří k suchu a zbytek, obsahující žádaný ester, se zpracuje petroletherem. Ve výtěžku 330 miligramů (34 % teorie) se získá žádaný produkt o teplotě tání 115 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 75,1 %, H 7,19 %, N 3,99 %;

nalezeno:

C 74,6 %, H 7,09 %, N 4,01 %.

Příklad 2

Ethylester 2-[3-(2-methoxyfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 3-(2-methoxyfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1, za použití hexamethylfosfortriamidu jako rozpouštědla. Produkt rezultující ve výtěžku 68 % teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 72,5 %, H 7,13 %, N 3,67 %;

nalezeno:

C 72,4 %, H 7,07 %, N 3,97 %.

Příklad 3

Ethylester 2-[3-(4-methoxyfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 3-(4-methoxyfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 58 % teorie taje při 82 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 72,5 %, H 7,15 %, N 3,67 %;

nalezeno:

C 72,2 %, H 7,12 %, N 3,87 %.

Příklad 4

Ethylester 2-[3-(4-methoxyfenyl)-2-methyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 3-(4-methoxyfenyl)-2-methyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 34 % teorie taje při 108 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 71,9 %, H 6,86 %, N 3,82 %;

nalezeno:

C 71,7 %, H 6,91 %, N 3,87 %.

Příklad 5

Ethylester 2-[3-(4-methoxyfenyl)-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 3-(4-methoxyfenyl)-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methyl-

propanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 68 % teorie taje při 85 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 73,3 %, H 7,63 %, N 3,42 %;

nalezeno:

C 73,6 %, H 7,86 %, N 3,45 %.

Příklad 6

Ethylester 2-[3-(2-chlorfenyl)-2-methyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 3-(2-chlorfenyl)-2-methyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 58 % teorie taje při 102 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 67,95 %, H 5,98 %, N 3,77 %, Cl 9,57 %;

nalezeno:

C 67,80 %, H 6,03 %, N 3,90 %, Cl 9,77 %.

Příklad 7

Ethylester 2-[3-(2-chlorfenyl)-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 3-(2-chlorfenyl)-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 32 % teorie taje při 82 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 69,55 %, H 6,81 %, N 3,38 %, Cl 8,58 %;

nalezeno:

C 69,60 %, H 6,97 %, N 3,55 %, Cl 8,62 %.

Příklad 8

Ethylester 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropano-

vé kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 48 % teorie taje při 120 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 68,1 %, H 6,26 %, N 3,61 %;

nalezeno:

C 69,1 %, H 6,65 %, N 4,02 %.

Příklad 9

Ethylester 2-[3-(3-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 3-(3-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 80 % teorie taje při 90 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 68,1 %, H 6,26 %, N 3,61 %;

nalezeno:

C 68,8 %, H 6,50 %, N 3,58 %.

Příklad 10

Ethylester 2-[1-ethyl-3-(2-bromfenyl)-2-methyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 1-ethyl-3-(2-bromfenyl)-2-methyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 8 % teorie taje při 88 °C.

Příklad 11

Ethylester 2-[3-(4-fluorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 3-(4-fluorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 70 % teorie taje při 108 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 71,6 %, H 6,54 %, N 3,79 %;

nalezeno:

C 71,5 %, H 6,69 %, N 3,74 %.

Příklad 12

Ethylester 2-[1-butyl-3-(4-fluorfenyl)-2-methyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 1-butyl-3-(4-fluorfenyl)-2-methyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 74 % teorie taje při 20 °C.

Příklad 13

Ethylester 2-[3-(4-fluorfenyl)-1-hexyl-2-methyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 3-(4-fluorfenyl)-1-hexyl-2-methyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 74 % teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 73,9 %, H 7,81 %, N 3,19 %;

nalezeno:

C 73,5 %, H 7,85 %, N 3,43 %;

Příklad 14

Ethylester 2-[3-(3-trifluormethylfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 3-(3-trifluormethylfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 30 % teorie taje pod 20 °C.

Příklad 15

Ethylester 2-methyl-2-[2-methyl-3-(2-methylfenyl)-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 2-methyl-3-(2-methylfenyl)-1-propyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 42 % teorie taje při 70 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 76,4 %, H 7,95 %, N 3,50 %;

nalezeno:

C 76,6 %, H 8,04 %, N 3,56 %.

Příklad 16

Ethylester 2-methyl-2-[2-methyl-3-(3-methylfenyl)-1H-indol-5-yloxy]-propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 2-methyl-3-(3-methylfenyl)-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 62 % teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 75,3 %, H 7,20 %, N 4,00 %;

nalezeno:

C 75,6 %, H 7,40 %, N 3,97 %.

Příklad 17

Ethylester 2-methyl-2-[1,2-dimethyl-3-(3-methylfenyl)-1H-indol-5-yloxy]-propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 1,2-dimethyl-3-(3-methylfenyl)-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 47 % teorie taje při 87 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 75,53 %, H 7,45 %, N 3,83 %;

nalezeno:

C 75,40 %, H 7,54 %, N 3,79 %.

Příklad 18

Ethylester 2-methyl-2-[2-methyl-3-(4-methylfenyl)-1H-indol-5-yloxy]-propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 2-methyl-3-(4-methylfenyl)-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 24 % teorie taje při 121 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 75,3 %, H 7,20 %, N 4,00 %;

nalezeno:

C 75,6 %, H 7,44 %, N 4,03 %.

● Příklad 19

Ethylester 2-methyl-2-[1,2-dimethyl-3-(4-methylfenyl)-1H-indol-5-yloxy]-propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 1,2-dimethyl-3-(4-methylfenyl)-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 41 % teorie taje při 83 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 75,53 %, H 7,45 %, N 3,83 %;

nalezeno:

C 75,40 %, H 7,63 %, N 3,87 %.

Příklad 20

Ethylester 2-methyl-2-[1,2-dimethyl-3-(2-fenylethyl)-1H-indol-5-yloxy]-propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 1,2-dimethyl-3-(2-fenylethyl)-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 59 % teorie taje při 71 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 76,0 %, H 7,71 %, N 3,69 %;

nalezeno:

C 76,0 %, H 7,69 %, N 3,68 %.

Příklad 21

Ethylester 2-methyl-2-[2-methyl-3-(2-fenylethyl)-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 2-methyl-3-(2-fenylethyl)-1-propyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 69 % teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 76,5 %, H 8,16 %, N 3,44 %;

nalezeno:

C 76,5 %, H 8,19 %, N 3,54 %.

Příklad 22

Ethylester 2-[3-[2-(4-chlorfenyl)ethyl]-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 3-[2-(4-chlorfenyl)ethyl]-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým po-

stupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 74 % teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 70,70 %, H 7,30 %, N 3,17 %;

nalezeno:

C 71,33 %, H 7,41 %, N 3,25 %.

Příklad 23

Ethylester 2-[3-[2-[4-chlorfenyl]ethyl]-2-methyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 3-[2-[4-chlorfenyl]ethyl]-2-methyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 47 % teorie taje při 90 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 69,2 %, H 6,55 %, N 3,50 %;

nalezeno:

C 70,0 %, H 6,75 %, N 3,53 %.

Příklad 24

Ethylester 2-[3-[2-[4-methoxyfenyl]ethyl]-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 3-[2-[4-methoxyfenyl]ethyl]-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 74 % teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 74,10 %, H 8,06 %, N 3,20 %;

nalezeno:

C 74,30 %, H 8,05 %, N 3,43 %.

Příklad 25

Ethylester 2-methyl-2-[2-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 2-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 35 % teorie taje při 115 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 72,8 %, H 6,54 %, N 8,26 %;

nalezeno:

C 72,5 %, H 6,50 %, N 8,06 %.

Příklad 26

Ethylester 2-[2-isopropyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 2-isopropyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 25 % teorie taje při 210 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 72,1 %, H 7,25 %, N 7,55 %;

nalezeno:

C 71,7 %, H 7,84 %, N 7,11 %.

Příklad 27

Ethylester 2-[2-benzyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 2-benzyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 21 % teorie taje při 156 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 75,4 %, H 6,33 %, N 6,76 %;

nalezeno:

C 74,8 %, H 5,94 %, N 6,56 %.

Příklad 28

Ethylester 2-methyl-2-[1,2-dimethyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 1,2-dimethyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 55 % teorie taje při 104 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 71,5 %, H 6,87 %, N 7,85 %;

nalezeno:

C 70,7 %, H 6,61 %, N 7,75 %.

Příklad 29

Ethylester 2-[2-isopropyl-1-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 2-isopropyl-1-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 70 % teorie taje při 102 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 72,55 %, H 7,42 %, N 7,37 %

nalezeno:

C 72,85 %, H 7,53 %, N 7,40 %

Příklad 30

Ethylester 2-[1-ethyl-2-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 1-ethyl-2-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 55 % teorie taje při 78 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 72,1 %, H 7,25 %, N 7,35 %

nalezeno:

C 72,2 %, H 7,30 %, N 7,73 %

Příklad 31

Ethylester 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 36 % teorie taje při 90 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 72,6 %, H 7,43 %, N 7,36 %

nalezeno:

C 72,9 %, H 7,47 %, N 7,43 %

Příklad 32

Ethylester 2-[1-isopropyl-2-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 1-isopropyl-2-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 53 % teorie taje při 128 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 72,7 %, H 7,44 %, N 7,38 %

nalezeno:

C 72,8 %, H 7,57 %, N 7,20 %

Příklad 33

Ethylester 2-[1-isobutyl-2-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 1-isobutyl-2-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 49 % teorie taje pod 20 °C.

Příklad 34

Ethylester 2-[1-butyl-2-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 1-butyl-2-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 44 % teorie taje pod 20 °C.

Příklad 35

Ethylester 2-methyl-2-[1,2-dimethyl-3-(2-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 1,2-dimethyl-3-(2-pyridyl)-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 52 % teorie taje při 80 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 71,60 %, H 6,86 %, N 7,95 %

nalezeno:

C 71,65 %, H 7,00 %, N 8,13 %

Příklad 36

Ethylester 2-methyl-2-[3-methyl-2-fenyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 3-methyl-2-fenyl-1-propyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 78 % teorie taje pod 20°C.

Analýza:

vypočteno:

C 76,1 %, H 7,72 %, N 3,69 %

nalezeno:

C 76,1 %, H 7,82 %, N 3,81 %

Příklad 37

Ethylester 2-[2-(4-chlorfenyl)-3-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 2-(4-chlorfenyl)-3-methyl-1-propyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 84 % teorie taje při 75°C.

Analýza:

vypočteno:

C 69,75 %, H 6,83 %, N 3,38 %

nalezeno:

C 70,00 %, H 6,97 %, N 3,38 %

Příklad 38

Ethylester 2-[2-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 2-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-1-propyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 70 % teorie taje při 93°C.

Analýza:

vypočteno:

C 73,4 %, H 7,64 %, N 3,42 %

nalezeno:

C 73,6 %, H 7,67 %, N 3,27 %

Příklad 39

Ethylester 2-methyl-2-[1,3-dimethyl-2-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 1,3-dimethyl-2-(4-pyridyl)-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 55 % teorie taje pod 20°C.

Analýza:

vypočteno:

C 71,50 %, H 6,86 %, N 7,95 %

nalezeno:

C 71,30 %, H 6,92 %, N 8,02 %

Hydrochlorid této sloučeniny je možno vysrážet z etherického roztoku báze přidáním chlorovodíku v isopropanolu. Hydrochlorid tající při 164°C se získá ve výtěžku 85 % teorie.

Analýza:

vypočteno:

C 64,80 %, H 6,48 %, N 7,20 %

nalezeno:

C 64,70 %, H 6,54 %, N 7,42 %

Příklad 40

Ethylester 2-methyl-2-[3-methyl-1-propyl-2-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 3-methyl-1-propyl-2-(4-pyridyl)-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 70 % teorie taje při 106°C.

Analýza:

vypočteno:

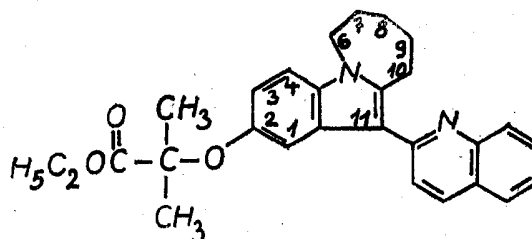
C 72,5 %, H 7,42 %, N 7,35 %

nalezeno:

C 72,2 %, H 7,45 %, N 7,48 %

Příklad 41

Ethylester 2-[11-(2-chinolyl)-7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-2-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny



Shora uvedený produkt se připraví z 11-(2-chinoly)-7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-2-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 36 % teorie taje při 96 až 98 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 76,00 %, H 6,83 %, N 6,33 %

nalezeno:

C 75,80 %, H 6,97 %, N 6,39 %

Příklad 42

Ethylester 2-[7,8,9,10-tetrahydro-11-(4-pyridyl)-6H-azepino[1,2-a]indol-2-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 7,8,9,10-tetrahydro-11-(4-pyridyl)-6H-azepino[1,2-a]indol-2-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 79,3 % teorie taje při 118 až 119 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 73,45 %, H 7,19 %, N 7,14 %

nalezeno:

C 73,40 %, H 7,22 %, N 7,10 %

Příklad 43

Ethylester 2-[7,8,9,10-tetrahydro-11-(4-pyridyl)-6H-azepino[1,2-a]indol-3-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 7,8,9,10-tetrahydro-11-(4-pyridyl)-6H-azepino[1,2-a]indol-3-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 65,5 % teorie taje při 145 až 146 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 73,45 %, H 7,19 %, N 7,14 %

nalezeno:

C 73,70 %, H 7,29 %, N 7,12 %

Příklad 44

Ethylester 2-[7,8,9,10-tetrahydro-1,3-dimethyl-11-(4-pyridyl)-6H-azepino[1,2-a]indol-2-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 7,8,9,10-tetrahydro-1,3-dimethyl-11-(4-pyridyl)-6H-azepino[1,2-a]indol-2-olu

a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 35 proc. teorie taje při 115 až 117 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 74,26 %, H 7,67 %, N 6,66 %

nalezeno:

C 74,00 %, H 7,89 %, N 6,74 %

Příklad 45

Ethylester 2-[7,8,9,10-tetrahydro-11-(2-pyridyl)-6H-azepino[1,2-a]indol-2-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 7,8,9,10-tetrahydro-11-(2-pyridyl)-6H-azepino[1,2-a]indol-2-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 45 % teorie taje při 98 až 99 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 73,45 %, H 7,19 %, N 7,14 %

nalezeno:

C 73,20 %, H 7,17 %, N 7,32 %

Příklad 46

Ethylester 2-/6,7,8,9-tetrahydro-10-(4-pyridyl)pyrido[1,2-a]indol-2-yloxy/-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 6,7,8,9-tetrahydro-10-(4-pyridyl)pyrido[1,2-a]indol-2-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 34,9 % teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 72,99 %, H 6,92 %, N 7,40 %

nalezeno:

C 72,40 %, H 6,90 %, N 7,48 %

Příklad 47

Ethylester 2-/7,8-dihydro-9-(4-pyridyl)-6H-pyrrolo[1,2-a]indol-2-yloxy/-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 7,8-dihydro-9-(4-pyridyl)-6H-pyrrolo[1,2-a]indol-2-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 51 % teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 72,51 %, H 6,64 %, N 7,69 %

nalezeno:

C 72,40 %, H 6,66 %, N 7,75 %

Příklad 48

Ethylester 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-6-yloxy]propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-6-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 29,2 % teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 72,60 %, H 7,42 %, N 7,36 %

nalezeno:

C 72,40 %, H 7,66 %, N 7,51 %

Příklad 49

Ethylester 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-4-yloxy]propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-4-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 21,9 % teorie taje při 122 až 124 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 72,60 %, H 7,42 %, N 7,36 %

nalezeno:

C 72,80 %, H 7,55 %, N 7,32 %

Příklad 50

Ethylester 2-methyl-2-[2-methyl-3-fenyl-1-propyl-1H-indol-6-yloxy]propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 2-methyl-3-fenyl-1-propyl-1H-indol-6-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1 za použití dimethyletheru glykolu jako rozpouštědla. Produkt rezultující ve výtěžku 36,7 % teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 75,96 %, H 7,70 %, N 3,69 %

nalezeno:

C 76,30 %, H 7,72 %, N 3,86 %

Příklad 51

Ethylester 2-methyl-2-[2-methyl-3-fenyl-1H-indol-4-yloxy]propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 2-methyl-3-fenyl-1H-indol-4-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 40 % teorie taje pod 20 °C.

Příklad 52

Ethylester 2-(3-benzyl-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy)-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 3-benzyl-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 55 % teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 76,30 %, H 7,94 %, N 3,56 %

nalezeno:

C 76,40 %, H 7,94 %, N 3,57 %

Příklad 53

Ethylester 2-[3-(4-chlorbenzyl)-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 3-(4-chlorbenzyl)-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 57 % teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 70,16 %, H 7,07 %, N 3,27 %

nalezeno:

C 70,25 %, H 7,24 %, N 3,35 %

Příklad 54

Ethylester 2-[3-[2-(4-chlorfenyl)ethyl]-2-methyl-1-allyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 3-[2-(4-chlorfenyl)ethyl]-2-methyl-1-allyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým po-

stupem jako v příkladu 1. Produkt taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 71,0 %, H 6,88 %, N 3,18 %

nalezeno:

C 71,5 %, H 7,20 %, N 3,42 %

Příklad 55

Ethylester 2-methyl-2-[2-methyl-3-fenyl-1-propyl-1H-indol-4-yloxy]propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 2-methyl-3-fenyl-1-propyl-1H-indol-4-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 75,96 %, H 7,70 %, N 3,69 %

nalezeno:

C 76,20 %, H 7,72 %, N 3,57 %

Příklad 56

Ethylester 2-[3-(4-methoxyfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-7-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 3-(4-methoxyfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-7-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 58 % teorie taje při 108 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 72,5 %, H 7,15 %, N 3,67 %

nalezeno:

C 72,2 %, H 7,27 %, N 3,66 %

Příklad 57

2-[3-(2-Methoxyfenyl)-1,2-dimethyl-1H-5-yloxy]-2-methylpropanová kyselina

1 g (2,6 mmol) ethylesteru 2-[3-(2-methoxyfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny se rozpustí ve 18 ml methanolu a k roztoku se přidá roztok 0,35 g hydroxidu draselného ve 2 ml vody. Při teplotě místnosti se pak k směsi během 3 až 4 hodin přikape 6 ml vody tak pomalu, aby nedocházelo k trvalějšímu srážení esteru. Po dvou- až tříhodinovém míchání se methanol oddestiluje na rotační odparce, k odparku se přidá 20 ml

vody a alkalický roztok se dvakrát extrahuje etherem. Vodná fáze se okyselí kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se etherem. Etherický extrakt se vysuší síranem sodným, ether se oddestiluje a zbytek se zpracuje petroletherem, čímž se výtěžku 0,9 g (97 % teorie) získá žádaná kyselina o teplotě tání 120 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 71,20 %, H 6,76 %, N 4,05 %

nalezeno:

C 71,30 %, H 6,57 %, N 3,90 %

Příklad 58

2-[3-(4-Methoxyfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanová kyselina

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-[3-(4-methoxyfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57. Produkt rezultující ve výtěžku 60 % teorie taje při 106 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 71,20 %, H 6,56 %, N 3,97 %

nalezeno:

C 70,50 %, H 6,58 %, N 3,81 %

Příklad 59

2-[3-(4-Methoxyfenyl)-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanová kyselina

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-[3-(4-methoxyfenyl)-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57. Produkt rezultující ve výtěžku 44 % teorie taje při 99 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 72,45 %, H 7,14 %, N 3,67 %

nalezeno:

C 73,00 %, H 7,10 %, N 3,81 %

Příklad 60

2-[3-(2-Chlorfenyl)-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanová kyselina

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-[3-(2-chlorfenyl)-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57. Produkt rezultující ve výtěžku 49 % teorie taje při 140 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 68,47 %, H 6,28 %, N 3,63 %

nalezeno:

C 68,3 %, H 6,09 %, N 3,38 %

Příklad 61

2-[3-(4-Chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanová kyselina

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57. Produkt rezultující ve výtěžku 80 % teorie taje při 150 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 67,0 %, H 5,64 %, N 3,92 %

nalezeno:

C 66,7 %, H 5,81 %, N 3,75 %

Příklad 62

2-[1-Ethyl-3-(2-bromfenyl)-2-methyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanová kyselina

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-[1-ethyl-3-(2-bromfenyl)-2-methyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57. Produkt rezultující ve výtěžku 58 % teorie taje při 114 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 60,6 %, H 5,33 %, N 3,36 %

nalezeno:

C 60,8 %, H 5,60 %, N 3,22 %

Příklad 63

2-Methyl-2-[2-methyl-3-(2-methylfenyl)-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]propanová kyselina

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-methyl-2-[2-methyl-3-(2-methylfenyl)-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-

propanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57. Produkt rezultující ve výtěžku 54 % teorie taje při 100 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 75,5 %, H 7,43 %, N 3,84 %

nalezeno:

C 75,2 %, H 7,32 %, N 4,04 %

Příklad 64

2-Methyl-2-[2-methyl-3-(3-methylfenyl)-1H-indol-5-yloxy]propanová kyselina

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-methyl-2-[2-methyl-3-(3-methylfenyl)-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57.

Produkt rezultující ve výtěžku 59 % teorie taje při 85 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 74,4 %, H 6,56 %, N 4,35 %

nalezeno:

C 74,3 %, H 6,50 %, N 4,21 %

Příklad 65

2-Methyl-2-[1,2-dimethyl-3-(3-methylfenyl)-1H-indol-5-yloxy]propanová kyselina

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-methyl-2-[1,2-dimethyl-3-(3-methylfenyl)-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57. Produkt rezultující ve výtěžku 77 % teorie taje při 124 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 74,7 %, H 6,86 %, N 4,15 %

nalezeno:

C 74,6 %, H 6,92 %, N 4,20 %

Příklad 66

2-[3-(3-Trifluormethylfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanová kyselina

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-[3-(3-trifluormethylfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57.

Produkt rezultující ve výtěžku 80 % teorie taje při 130 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 64,55 %, H 5,15 %, N 3,58 %

nalezeno:

C 64,20 %, H 5,28 %, N 3,61 %

Příklad 67

2-[1-Butyl-3-(4-fluorfenyl)-2-methyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanová kyselina

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-[1-butyl-3-(4-fluorfenyl)-2-methyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57. Produkt rezultující ve výtěžku 69 % teorie taje při 120 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 72,1 %, H 6,85 %, N 3,65 %

nalezeno:

C 72,0 %, H 6,87 %, N 3,56 %

Příklad 68

2-[3-(3-Chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanová kyselina

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-[3-(3-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57. Produkt rezultující ve výtěžku 79 % teorie taje při 162 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 67,15 %, H 5,6 %, N 3,92 %

nalezeno:

C 67,2 %, H 5,68 %, N 3,72 %

Příklad 69

2-[3-[2-(4-Methoxyfenyl)ethyl]-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanová kyselina

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-[3-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57. Produkt rezultující ve výtěžku 86 proc. teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 73,50 %, H 7,65 %, N 3,43 %

nalezeno:

C 73,57 %, H 7,98 %, N 3,50 %

Příklad 70

2-[3-[2-(4-Chlorfenyl)ethyl]-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanová kyselina

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-[3-[2-(4-chlorfenyl)ethyl]-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57. Produkt rezultující ve výtěžku 92 proc. teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 70,0 %, H 6,85 %, N 3,39 %

nalezeno:

C 70,5 %, H 6,74 %, N 3,43 %

Příklad 71

2-Methyl-2-[1,2-dimethyl-3-(2-fenylethyl)-1H-indol-5-yloxy]propanová kyselina

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-methyl-2-[1,2-dimethyl-3-(2-fenylethyl)-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57. Produkt rezultující ve výtěžku 84 % teorie taje při 68 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 75,00 %, H 7,15 %, N 3,98 %

nalezeno:

C 75,00 %, H 7,31 %, N 3,72 %

Příklad 72

2-Methyl-2-[2-methyl-3-(2-fenylethyl)-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]propanová kyselina

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-methyl-2-[2-methyl-3-(2-fenylethyl)-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57. Produkt rezultující ve výtěžku 75 % teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 76,00 %, H 7,50 %, N 3,70 %

nalezeno:

C 75,50 %, H 7,55 %, N 3,44 %

Příklad 73

2-[3-[2-(4-Chlorfenyl)ethyl]-2-methyl-1-allyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanová kyselina

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-[3-[2-(4-chlorfenyl)ethyl]-2-methyl-1-allyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57. Produkt rezultující ve výtěžku 67 proc. teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 70,0 %, H 6,37 %, N 3,40 %

nalezeno:

C 70,0 %, H 6,80 %, N 3,38 %

Příklad 74

2-Methyl-2-[3-methyl-2-fenyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]propanová kyselina

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-methyl-2-[3-methyl-2-fenyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57. Produkt rezultující ve výtěžku 73 % teorie taje při 135 st. Celsia.

Analýza:

vypočteno:

C 75,35 %, H 7,17 %, N 3,98 %

nalezeno:

C 75,00 %, H 7,33 %, N 4,06 %

Příklad 75

2-[2-(4-Chlorfenyl)-3-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanová kyselina

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-[2-(4-chlorfenyl)-3-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57. Produkt rezultující ve výtěžku 63 % teorie taje při 110 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 68,55 %, H 6,26 %, N 3,65 %

nalezeno:

C 68,45 %, H 6,31 %, N 3,61 %

Příklad 76

2-[2-(4-Methoxyfenyl)-3-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanová kyselina

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-[2-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57. Produkt rezultující ve výtěžku 84 % teorie taje při 138 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 72,5 %, H 7,15 %, N 3,67 %

nalezeno:

C 72,8 %, H 7,23 %, N 3,56 %

Příklad 77

Hydrochlorid 2-[7,8-dihydro-9-(4-pyridyl)-6H-pyrrolo[1,2-a]indol-2-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Příslušná kyselina se připraví z ethylesteru 2-[7,8-dihydro-9-(4-pyridyl)-6H-pyrrolo[1,2-a]indol-2-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57. Po okyselení vodného alkalického roztoku 2 N kyselinou chlorovodíkovou se vysráží hydrochlorid, který se překrystaluje z ethanolu. Produkt rezultující ve výtěžku 62 % teorie taje za rozkladu při 150 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 64,43 %, H 5,68 %, N 7,52 %

nalezeno:

C 64,20 %, H 5,88 %, N 7,66 %

Příklad 78

2-/7,8,9,10-Tetrahydro-11-(4-pyridyl)-6H-azepino[1,2-a]indol-2-yloxy/-2-methylpropanová kyselina

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-/7,8,9,10-tetrahydro-11-(4-pyridyl)-6H-azepino[1,2-a]indol-2-yloxy/-2-methylpropanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57. Produkt rezultující ve výtěžku 89 % teorie taje při 204 až 206 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 72,51 %, H 6,64 %, N 7,69 %

nalezeno:

C 72,40 %, H 6,49 %, N 7,57 %

Příklad 79

2-/7,8,9,10-Tetrahydro-11-(4-pyridyl)-
-6H-azepino[1,2-a]indol-2-yloxy/-2-
-methylpropanová kyselina

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-/7,8,9,10-tetrahydro-11-(4-pyridyl)-6H-azepino[1,2-a]indol-3-yloxy/-2-methylpropanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57. Produkt rezultující ve výtěžku 95 % teorie taje za rozkladu při 225 až 225 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 72,51 %, H 6,64 % N 7,69 %

nalezeno:

C 72,25 %, H 6,76 %, N 7,99 %

Příklad 80

Hydrochlorid 2-methyl-2-[3-methyl-1-propyl-2-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-methyl-2-[3-methyl-1-propyl-2-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny hydrolýzou zředěnou kyselinou chlorovodíkovou za varu pod zpětným chladičem. Po oddestilování kyseliny chlorovodíkové ve vakuu se zbytek překrystaluje z acetalu. Produkt rezultující ve výtěžku 50 % teorie taje při 200 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 64,85 %, H 6,42 %, N 7,20 %, Cl 9,12 %

nalezeno:

C 64,60 %, H 6,58 %, N 7,15 %, Cl 9,40 %

Příklad 81

Hydrochlorid 2-methyl-2-[1,3-dimethyl-2-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-methyl-2-[1,3-dimethyl-2-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 80. Produkt rezultující ve výtěžku 60 % teorie taje při 202 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 63,2 %, H 5,85 %, N 7,75 %

nalezeno:

C 63,5 %, H 5,95 %, N 7,58 %

Příklad 82

Hydrochlorid 2-methyl-2-[1,2-dimethyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-methyl-2-[1,2-dimethyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny kyselou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 80. Produkt rezultující ve výtěžku 56 % teorie taje při 220 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 63,3 %, H 5,87 %, N 7,75 %, Cl 9,82 %

nalezeno:

C 63,2 %, H 6,06 %, N 7,75 %, Cl 9,98 %

Příklad 83

Hydrochlorid 2-methyl-2-[2-isopropyl-1-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-methyl-2-[2-isopropyl-1-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny kyselou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 80. Produkt rezultující ve výtěžku 82 % teorie taje při 235 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 64,8 %, H 6,50 %, N 7,20 %, Cl 9,14 %

nalezeno:

C 63,9 %, H 6,54 %, N 7,29 %, Cl 9,33 %

Příklad 84

Hydrochlorid 2-methyl-2-[1-methyl-2-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-methyl-2-[1-methyl-2-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny kyselou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 80. Produkt rezultující ve výtěžku 74 % teorie taje při 219 st. Celsia.

Analýza:

vypočteno:

C 64,8 %, H 6,50 %, N 7,2 %, Cl 9,14 %

nalezeno:

C 64,5 %, H 6,68 %, N 7,0 %, Cl 9,16 %

Příklad 85

Hydrochlorid 2-[2-benzyl-1-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-[2-benzyl-1-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny kyselou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 80. Produkt rezultující ve výtěžku 36 % teorie taje při zhruba 185 st. Celsia.

Příklad 86

Hydrochlorid 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-propanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny kyselou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 80. Produkt rezultující ve výtěžku 60 % teorie taje při 240 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 64,6 %, H 6,50 %, N 7,22 %, Cl 9,16 %

nalezeno:

C 64,3 %, H 6,65 %, N 7,04 %, Cl 9,54 %

Příklad 87

Hydrochlorid 2-[1-isobutyl-2-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-[1-isobutyl-2-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny kyselou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 80. Produkt rezultující ve výtěžku 79 % teorie taje při 226 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 65,3 %, H 6,75 %, N 6,95 %, Cl 8,80 %

nalezeno:

C 64,8 %, H 6,99 %, N 6,77 %, Cl 8,65 %

Příklad 88

Hydrochlorid 2-[1-butyl-2-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z ethylesteru 2-[1-butyl-2-methyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny kyselou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 80. Produkt rezultující ve výtěžku 75 % teorie taje při 210 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 65,3 %, H 6,75 %, N 6,95 %

nalezeno:

C 64,5 %, H 6,81 %, N 6,95 %

Příklad 89

2-[3-(4-Methoxyfenyl)-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanová kyselina

5,9 g (0,02 mol) 3-(4-methoxyfenyl)-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-olu, 5,1 g (0,03 mol) 2-brom-2-methylpropanové kyseliny a 15 g uhlíčitanu draselného se ve 100 ml acetonu 48 hodin vaří pod zpětným chladičem. Aceton se odpaří ve vakuu a odparek se okyselí 2 N kyselinou chlorovodíkovou. Směs se extrahuje ethylacetátem, extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu (9:1) jako elučního činidla. Získá se 2,2 g (29 % teorie) produktu o teplotě tání 99 st. Celsia.

Analýza:

vypočteno:

C 72,45 %, H 7,14 %, N 3,67 %

nalezeno:

C 72,80 %, H 7,20 %, N 3,41 %

Příklad 90

2-[3-(4-Chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanová kyselina

Směs 5,4 g (0,02 mol) 3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-olu a 5,1 g (0,03 mol) 2-brom-2-methylpropanové kyseliny se 2 hodiny zahřívá na 90 až 130 °C. Reakční směs se vyjme směsí chloroformu a methanolu (8:2) a chromatografuje se na silikagelu. Eluát se odpaří, odparek se trituruje s cyklohexanem a pevný produkt se odsaje. Získá se 0,78 g (11 % teorie) produktu o teplotě tání 150 °C.

Příklad 91

Methylester 2-[3-(2-methoxyfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

5,34 g (0,02 mol) 3-(2-methoxyfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-olu, 5,4 g (0,03 mol) methylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny a 14 g (0,1 mol) uhlíčitánu draselného se ve 250 ml methylethylketonu 16 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Vyloučená sraženina se odfiltruje, filtrát se odpaří a zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití směsi toluenu a acetonu (30:1) jako elučního činidla. Získá se 2,25 g (31 % teorie) produktu tajícího pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 71,91 %, H 6,85 %, N 3,81 %

nalezeno:

C 71,68 %, H 6,73 %, N 3,56 %

Příklad 92

Propylester 2-[3-(3-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 3-(3-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-olu a propylesteru 2-methyl-2-brompropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 91. Produkt rezultující ve výtěžku 52 % teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 69,07 %, H 6,35 %, N 3,50 %

nalezeno:

C 68,89 %, H 6,20 %, N 3,25 %

Příklad 93

Butylester 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-olu a butylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 91. Produkt rezultující ve výtěžku 41 % teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 69,63 %, H 6,81 %, N 3,38 %

nalezeno:

C 69,85 %, H 6,66 %, N 3,21 %

Příklad 94

Amylester 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedený produkt se připraví z 3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-olu a amylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 91. Produkt rezultující ve výtěžku 63 % teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 70,16 %, H 7,06 %, N 3,27 %

nalezeno:

C 70,25 %, H 7,13 %, N 3,06 %

Příklad 95

Sodná sůl 2-[7,8,9,10-tetrahydro-11-(4-pyridyl)-6H-azepino[1,2-a]indol-2-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

364 mg (1 mmol) 2-/7,8,9,10-tetrahydro-11-(4-pyridyl)-6H-azepino[1,2-a]indol-2-yloxy/-2-methylpropanové kyseliny se suspenduje ve 20 ml ethanolu a k suspenzi se přidá 1 ml roztoku 460 mg (20 mmol) sodíku ve 20 ml ethanolu, přičemž se suspenze přejde na čirý roztok. K tomuto roztoku se přidá 50 ml etheru a vyloučená rosolovitá sloučenina se odsaje. Po promytí petroletherem se získá ve výtěžku 0,3 g (78 % teorie) bílý krystalický prášek tající za rozkladu při 326 až 330 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 68,38 %, H 5,99 %, N 7,25 %

nalezeno:

C 68,51 %, H 6,10 %, N 7,13 %

Příklad 96

Ethylester 2-[3-(4-chlorfenyl)-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedená sloučenina se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3-(4-chlorfenyl)-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny. Produkt rezultující ve výtěžku 73 % teorie taje pod 20 °C.

Příklad 97

Ethylester 2-[3-(4-chlorfenyl)-1-hexyl-2-methyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedená sloučenina se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3-(4-chlorfenyl)-1-hexyl-2-methyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny. Produkt rezultující ve výtěžku 56 % teorie taje pod 20 °C.

Příklad 98

Ethylester 2-[3-(4-chlorfenyl)-1-dodecyl-2-methyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedená sloučenina se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3-(4-chlorfenyl)-1-dodecyl-2-methyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny. Produkt rezultující ve výtěžku 57 % teorie taje pod 20 st. Celsia.

Příklad 99

2-[3-(4-Chlorfenyl)-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanová kyselina

Shora uvedená sloučenina se připraví z ethylesteru 2-[3-(4-chlorfenyl)-2-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57. Produkt rezultující ve výtěžku 68 % teorie taje při 124 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 68,47 %, H 6,27 %, N 3,63 %

nalezeno:

C 68,80 %, H 6,44 %, N 3,56 %

Příklad 100

2-[3-(4-Chlorfenyl)-1-hexyl-2-methyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanová kyselina

Shora uvedená sloučenina se připraví z ethylesteru 2-[3-(4-chlorfenyl)-1-hexyl-2-methyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57. Produkt rezultující ve výtěžku 43 % teorie taje při 112 st. Celsia.

Analýza:

vypočteno:

C 70,16 %, H 7,07 %, N 3,27 %

nalezeno:

C 70,21 %, H 7,28 %, N 3,36 %

Příklad 101

2-[3-(4-Chlorfenyl)-1-dodecyl-2-methyl-

-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanová kyselina

Shora uvedená sloučenina se připraví z ethylesteru 2-[3-(4-chlorfenyl)-1-dodecyl-2-methyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57. Produkt rezultující ve výtěžku 57 % teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 72,7 %, H 8,27 %, N 2,74 %

nalezeno:

C 72,0 %, H 8,02 %, N 2,54 %

Příklad 102

Ethylester 2-methyl-2-[2-(4-nitrofenyl)-1-propyl-1H-indol-6-yloxy]propanové kyseliny

Shora uvedená sloučenina se připraví z 2-(4-nitrofenyl)-1-propyl-1H-indol-6-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 38,4 % teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 67,30 %, H 6,33 %, N 6,83 %

nalezeno:

C 66,95 %, H 6,01 %, N 6,41 %

Příklad 103

Ethylester 2-[2-(4-aminofenyl)-3-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedená sloučenina se připraví z 2-(4-aminofenyl)-3-methyl-1-propyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 78,6 proc. teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 73,06 %, H 7,67 %, N 7,10 %

nalezeno:

C 72,50 %, H 7,59 %, N 7,06 %

Příklad 104

Ethylester 2-methyl-2-[3-methyl-2-(4-nitrofenyl)-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny

Shora uvedená sloučenina se připraví z

3-methyl-2-[4-nitrofenyl]-1-propyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 45,3 % teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 67,90 %, H 6,65 %, N 6,60 %

nalezeno:

C 68,20 %, H 6,88 %, N 6,35 %

Příklad 105

Ethylester 2-[7,8,9,10-tetrahydro-11-fenyl-6H-azepino-[1,2-a]indol-2-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedená sloučenina se připraví z 7,8,9,10-tetrahydro-11-fenyl-6H-azepino-[1,2-a]indol-2-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 50 % teorie taje při 84 až 86 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 76,69 %, H 7,47 %, N 3,58 %

nalezeno:

C 76,22 %, H 7,25 %, N 3,54 %

Příklad 106

Ethylester 2-methyl-2-[1-propyl-3-(4-pyridylmethyl)-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny

Shora uvedená sloučenina se připraví z 1-propyl-3-(4-pyridylmethyl)-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 46 % teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 72,62 %, H 7,42 %, N 7,36 %

nalezeno:

C 72,40 %, H 7,50 %, N 7,29 %

Příklad 107

Ethylester 2-[3,4-dibenzyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedená sloučenina se připraví z 3,4-dibenzyl-1-propyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkla-

du 1. Produkt rezultující ve výtěžku 37 % teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 79,28 %, H 7,51 %, N 2,98 %

nalezeno:

C 78,89 %, H 7,53 %, N 3,00 %

Příklad 108

Ethylester 2-methyl-2-[2-fenyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny

Shora uvedená sloučenina se připraví z 2-fenyl-1-propyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 41 % teorie taje při 58 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 75,58 %, H 7,46 %, N 3,83 %

nalezeno:

C 75,90 %, H 7,75 %, N 3,79 %

Příklad 109

2-Methyl-2-[2-fenyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]propanová kyselina

Shora uvedená sloučenina se připraví z ethylesteru 2-methyl-2-[2-fenyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny alkalickou hydrolýzou analogickým postupem jako v příkladu 57. Produkt rezultující ve výtěžku 65 % teorie taje při 110 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 74,75 %, H 6,86 %, N 4,15 %

nalezeno:

C 74,60 %, H 6,86 %, N 4,17 %

Příklad 110

Ethylester 2-[2-[4-acetamidofenyl]-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedená sloučenina se připraví z 2-[4-acetaminofenyl]-1-propyl-1H-indol-5-olu a ethylesteru 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 45 % teorie taje při 113 až 115 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 71,06 %, H 7,16 %, N 6,63 %

nalezeno:

C 71,23 %, H 7,09 %, N 6,62 %

Příklad 111

2-[2-(4-Acetaminofenyl)-1-propyl-1H-indol-6-yloxy]-2-methylpropanová kyselina

Shora uvedená sloučenina se připraví alkalickým zmýdlením ethylesteru 2-[2-(4-acetaminofenyl)-1-propyl-1H-indol-6-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 57. Produkt rezultující ve výtěžku 95 % teorie taje při 144 až 146 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 70,03 %, H 6,64 %, N 7,10 %

nalezeno:

C 69,70 %, H 6,93 %, N 7,08 %

Příklad 112

Hydrochlorid nitrilu 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-propanové kyseliny

Shora uvedená sloučenina se připraví z 2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-olu a nitrilu 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 93 v toluenu jako rozpouštědle a za přídavku katalytického množství 18-crown-6-etheru jako katalyzátoru fázového přenosu. Produkt rezultující ve výtěžku 31,5 % teorie taje za rozkladu při 236 až 240 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 68,18 %, H 6,54 %, N 11,36 %, Cl 9,59 %

nalezeno:

C 68,50 %, H 6,56 %, N 11,65 %, Cl 9,74 %

Příklad 113

Nitril 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedená sloučenina se připraví z 3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-olu a nitrilu 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Produkt rezultující ve výtěžku 33,3 % teorie taje při 151 až 153 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 70,89 %, H 6,56 %, N 8,27 %, Cl 10,46 %

nalezeno:

C 70,87 %, H 5,88 %, N 8,14 %, Cl 10,75 %

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se připraví rovněž následující sloučeniny:

Ethylester 2-[2-(4-acetamidofenyl)-1-propyl-1H-indol-6-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Teplota tání 109 až 112 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 71,06 %, H 7,16 %, N 6,63 %

nalezeno:

C 70,74 %, H 7,26 %, N 6,68 %

Ethylester 2-[2-(4-acetamidofenyl)-3-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Produkt taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 71,53 %, H 7,39 %, N 6,42 %

nalezeno:

C 71,20 %, H 7,15 %, N 6,40 %

Propylamid 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-propanové kyseliny

Teplota tání 103 až 105 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 73,24 %, H 7,94 %, N 10,68 %

nalezeno:

C 73,20 %, H 7,89 %, N 10,27 %

Morfolid 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-propanové kyseliny

Teplota tání 114 až 116 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 71,23 %, H 7,41 %, N 9,97 %;

nalezeno:

C 71,00 %, H 7,57 %, N 9,42 %.

Thiomorfolid 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Teplota tání 168 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 65,06 %, H 6,14 %, N 6,32 %;

nalezeno:

C 64,75 %, H 6,18 %, N 6,09 %.

Dipropylamid 2-[3-(4-chlorfenyl)-
-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-
-2-methylpropanové kyseliny

Produkt taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 70,81 %, H 7,54 %, N 6,35 %;

nalezeno:

C 70,50 %, H 7,73 %, N 6,53 %.

N-methylcyklohexylamid 2-[3-(4-
-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-
-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové
kyseliny

Teplota tání 158 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 71,58 %, H 7,34 %, N 6,19 %;

nalezeno:

C 71,75 %, H 7,35 %, N 5,95 %.

Diallylamid 2-[3-(4-chlorfenyl)-
-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-
-2-methylpropanové kyseliny

Teplota tání 82 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 71,46 %, H 6,69 %, N 6,41 %;

nalezeno:

C 71,20 %, H 6,86 %, N 6,47 %.

Amid 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-
-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-
-methylpropanové kyseliny

Teplota tání 198 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 67,31 %, H 5,93 %, N 7,85 %;

nalezeno:

C 67,00 %, H 6,08 %, N 7,50 %.

Amid 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-

-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-
propanové kyseliny

Teplota tání 145 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 71,77 %, H 7,17 %, N 11,96 %;

nalezeno:

C 71,52 %, H 7,35 %, N 11,78 %.

Methylamid 2-methyl-2-[2-methyl-1-
-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-
-yloxy]propanové kyseliny

Teplota tání 123 až 125 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 72,30 %, H 7,45 %, N 11,50 %;

nalezeno:

C 72,42 %, H 7,75 %, N 11,08 %.

Cyklohexylamid 2-methyl-2-[2-methyl-
-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-
-5-yloxy]propanové kyseliny

Teplota tání 124 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 74,79 %, H 8,14 %, N 9,69 %;

nalezeno:

C 74,91 %, H 8,24 %, N 9,50 %.

Diethylamid 2-methyl-2-[2-methyl-1-
-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-
-yloxy]propanové kyseliny

Teplota tání 134 až 136 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 73,68 %, H 8,16 %, N 10,31 %;

nalezeno:

C 73,60 %, H 8,60 %, N 9,97 %.

Příklad 114

Ethylester 2-[2-(4-acetamidofenyl)-
-1-propyl-1H-indol-6-yloxy]-
-2-methylpropanové kyseliny

5,4 g (13 mmol) ethylesteru 2-methyl-2-
-[2-(4-nitrofenyl)-1-propyl-1H-indol-6-
-yloxy]propanové kyseliny a 2,5 g Raney-
-niklu se suspenduje ve 150 ml. acetanhyd-
ridu a suspenze se hydrogenuje při teplotě
20 °C za tlaku vodíku 0,5 MPa. Katalyzátor

se odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi toluenu a acetonu (3 : 1) jako elučního činidla. Zbytek po odpaření eluátu se trituruje se směsí petroletheru a etheru (3 : 1) a produkt se odsaje. Získá se 1,45 g (26,2 % teorie) produktu o teplotě tání 109 až 112 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 71,06 %, H 7,16 %, N 6,63 %;

nalezeno:

C 70,74 %, H 7,26 %, N 6,68 %.

Příklad 115

Ethylester 2-[2-(4-acetamidofenyl)-3-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

1 g (2,53 mmol) ethylesteru 2-[2-(4-aminofenyl)-3-methyl-1-propyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny a 0,25 gramu (2,5 mmol) triethylaminu se rozpustí v 15 ml chloroformu a k roztoku se za chlazení ledem přikape 0,2 g (2,55 mmol) acetylchloridu. Po několikahodinové reakci při teplotě místnosti se k reakční směsi přidá voda a výsledná směs se extrahuje chloroformem. Chloroformové extrakty se vysuší, odpaří se, načež se zbytek vyčistí chromatografií na silikagelu za použití směsi toluenu a acetonu (5 : 1) jako elučního činidla. Produkt rezultující ve výtěžku 0,75 g (68,7 % teorie) taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 71,53 %, H 7,39 %, N 6,42 %;

nalezeno:

C 71,20 %, H 7,15 %, N 6,40 %.

Příklad 116

2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-propanol

K 1,0 g (26 mmol) lithiualuminiumhydridu v 50 ml absolutního tetrahydrofuranu se za míchání přikape suspenze 1,0 g (2,6 mmol) hydrochloridu 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-propanové kyseliny. Výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě 60 °C, načež se rozloží přidáním 2 N hydroxidu sodného. Po odfiltrování vysráženého hlinitanu sodného se filtrát odpaří a zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Produkt rezultující ve výtěžku 600 mg (69 % teorie) taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 74,52 %, H 7,74 %, N 8,27 %;

nalezeno:

C 74,30 %, H 7,84 %, N 8,20 %.

Příklad 117

2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanol

Shora uvedená sloučenina se připraví z 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny a lithiualuminiumhydridu analogickým postupem jako v příkladu 116. Produkt rezultující ve výtěžku 31 % teorie taje při 105 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 69,86 %, H 6,45 %, N 4,07 %;

nalezeno:

C 70,10 %, H 6,72 %, N 4,56 %.

Příklad 118

Propylamid 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny

0,5 g (1,3 mmol) hydrochloridu 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny se spolu se 4 ml thionylchloridu 15 minut zahřívá na parní lázni. Nadbytečný thionylchlorid se odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí ve 100 mililitrech chloroformu a k roztoku se za míchání přikapou 4 ml propylaminu. Po 1 hodině se směs odpaří a zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Produkt rezultující ve výtěžku 0,2 g (39,5 procenta) taje při 103 až 105 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 73,24 %, H 7,94 %, N 10,68 %;

nalezeno:

C 73,20 %, H 7,89 %, N 10,27 %.

Příklad 119

Morfolid 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny

Shora uvedená sloučenina se připraví z hydrochloridu 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny a morfolinu analogickým postupem jako v příkladu 118. Produkt rezultující ve výtěžku 31 % teorie taje při 105 °C.

tující ve výtěžku 83 % teorie taje při 114 až 116 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 71,23 %, H 7,41 %, N 9,97 %

nalezeno:

C 71,00 %, H 7,57 %, N 9,42 %

Příklad 120

Piperidid 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

0,5 g (1,4 mmol) 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny se rozpustí ve 25 ml tetrahydrofuranu a roztok se spolu s 0,24 g (1,4 mmol) N,N'-karbonyldiimidazolu 4 hodiny zahřívá na parní lázni. K směsi se pak přidá 0,24 g (2,8 mmol) piperidinu a výsledná směs se 12 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po odpaření se k zbytku přidá zředěná kyselina chlorovodíková a směs se extrahuje etherem. Ether se odpaří a odparek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu (8:2) jako elučního činidla. Získá se 400 mg (67 % teorie) žádaného produktu o teplotě tání 165 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 70,65 %, H 6,88 %, N 6,59 %

nalezeno:

C 70,30 %, H 6,82 %, N 6,51 %

Příklad 121

Thiomorfolid 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedená sloučenina se připraví z 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny a thiomorfolinu analogickým postupem jako v příkladu 120. Produkt rezultující ve výtěžku 70 % teorie taje při 168 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 65,06 %, H 6,14 %, N 6,32 %

nalezeno:

C 64,75 %, H 6,18 %, N 6,09 %

Příklad 122

Dipropylamid 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedená sloučenina se připraví z 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny a dipropylaminu analogickým postupem jako v příkladu 120. Produkt rezultující ve výtěžku 21 % teorie taje pod 20 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 70,81 %, H 7,54 %, N 6,35 %

nalezeno:

C 70,50 %, H 7,73 %, N 6,53 %

Příklad 123

N-methylcyklohexylamid 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedená sloučenina se připraví z 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny a N-methylcyklohexylaminu analogickým postupem jako v příkladu 120. Produkt rezultující ve výtěžku 25 % teorie při 158 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 71,58 %, H 7,34 %, N 6,19 %

nalezeno:

C 71,75 %, H 7,35 %, N 5,95 %

Příklad 124

Diallylamid 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedená sloučenina se připraví z 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny a diallylaminu analogickým postupem jako v příkladu 120. Produkt rezultující ve výtěžku 24 % teorie taje při 82 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 71,46 %, H 6,69 %, N 6,41 %

nalezeno:

C 71,20 %, H 6,86 %, N 6,47 %

Příklad 125

Amid 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedená sloučenina se připraví z 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny a nasyceného roztoku amoniaku v absolutním tetrahydrofuranu analogickým postupem

jako v příkladu 120. Produkt rezultující ve výtěžku 90 % teorie taje při 198 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 67,31 %, H 5,93 %, N 7,85 %

nalezeno:

C 67,00 %, H 6,08 %, N 7,50 %

Příklad 126

Amid 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-propanové kyseliny

Shora uvedená sloučenina se připraví z hydrochloridu 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-propanové kyseliny a koncentrovaného vodného amoniaku v dioxanu jako rozpouštědla, analogickým postupem jako v příkladu 118. Produkt rezultující ve výtěžku 66 proc. teorie taje při 145 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 71,77 %, H 7,17 %, N 11,96 %

nalezeno:

C 71,52 %, H 7,35 %, N 11,78 %

Příklad 127

Methylamid 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-propanové kyseliny

Shora uvedená sloučenina se připraví z hydrochloridu 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-propanové kyseliny a methylaminu v dioxanu analogickým postupem jako v příkladu 118. Produkt rezultující ve výtěžku 74 % teorie taje při 123 až 125 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 72,30 %, H 7,45 %, N 11,50 %

nalezeno:

C 72,42 %, H 7,75 %, N 11,08 %

Příklad 128

Cyklohexylamid 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-propanové kyseliny

Shora uvedená sloučenina se připraví z hydrochloridu 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-propanové kyseliny a cyklohexylaminu analogickým postupem jako v příkladu 118.

Produkt rezultující ve výtěžku 53 % teorie taje při 124 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 74,79 %, H 8,14 %, N 9,69 %

nalezeno:

C 74,91 %, H 8,24 %, N 9,50 %

Příklad 129

Diethylamid 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-propanové kyseliny

Shora uvedená sloučenina se připraví z hydrochloridu 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-propanové kyseliny a diethylaminu analogickým postupem jako v příkladu 118. Produkt rezultující ve výtěžku 40 % teorie taje při 134 až 136 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 73,68 %, H 8,16 %, N 10,31 %

nalezeno:

C 73,60 %, H 8,60 %, N 9,97 %

Příklad 130

Ethylester 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

3,4 g (10 mmol) nitrilu 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny se rozpustí ve 100 ml absolutního ethanolu a roztok se nasýtí plynným chlorovodíkem. Reakční směs se nechá 6 dnů stát při teplotě místnosti, pak se odpaří, k zbytku se přidá voda a provede se extrakce ethylacetátem. Extrakty se odpaří a odparek se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu (9:1) jako elučního činidla. Produkt rezultující ve výtěžku 2,2 g (58 % teorie) taje při 120 °C.

Analýza:

vypočteno:

C 68,10 %, H 6,26 %, N 3,61 %

nalezeno:

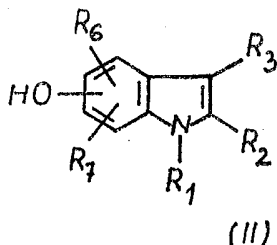
C 68,50 %, H 6,47 %, N 3,51 %

Příklad 131

Ethylester 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]-propanové kyseliny

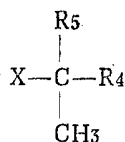
R₆ představuje atom vodíku, methylovou nebo benzylovou skupinu a

R₇ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu, a jejich fyziologicky snášitelných solí s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo bázemi v případě, že R₄ znamená karboxylovou skupinu, vyznačující se tím, že se hydroxyindol obecného vzorce II,



ve kterém

R₁, R₂, R₃, R₆ a R₇ mají shora uvedený význam, nebo jeho sůl s alkalickým kovem nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III,



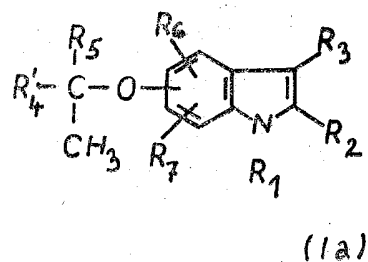
(III)

ve kterém

R₄ a R₅ mají shora uvedený význam a X představuje nukleofilní odštěpitelnou skupinu, jako atom halogenu, načež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R₄ má shora uvedený význam, s výjimkou karboxylové a hydroxymethylové skupiny, hydrolýzou převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R₄ představuje karboxylovou skupinu, nebo/a se získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R₄ znamená karboxylovou skupinu, převede esterifikací, popřípadě amidací na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R₄ znamená alkoxykarbonylovou skupinu obsahující celkem 2 až 8 atomů uhlíku, aminokarbonylovou skupinu, popřípadě mono- nebo disubstituovanou alkylovými skupinami s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylovými skupinami se 3 až 7 atomy uhlíku nebo alkenylovými skupinami se 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž tyto substituenty mohou být stejné nebo rozdílné, dále piperidinokarbonylovou skupinu, morfolinokarbonylovou skupinu nebo thiomorfolinokarbonylovou skupinu, nebo/a se získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R₄ znamená karboxylovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu obsahující celkem 2 až 8 atomů uhlíku, převede redukcí na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R₄ představuje hydroxymethylovou skupi-

nu, nebo/a se získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R₂ znamená nitrofenylovou skupinu, převede redukcí na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R₂ představuje aminofenylovou skupinu, nebo/a se získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R₂ znamená aminofenylovou skupinu, převede acetylací na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R₂ představuje acetamidofenylovou skupinu, nebo/a se získaná sloučenina obecného vzorce I převede na svoji fyziologicky snášitelnou sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou, nebo/a báží v případě, že R₄ znamená karboxylovou skupinu.

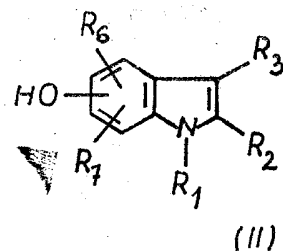
2. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin obecného vzorce Ia,



ve kterém

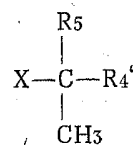
R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ a R₇ mají význam jako v bodě 1 a

R₄' představuje karboxylovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu obsahující celkem 2 až 8 atomů uhlíku, a jejich fyziologicky snášitelných solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, nebo bázemi v případě, že R₄' znamená karboxylovou skupinu, vyznačující se tím, že se hydroxyindol obecného vzorce II,



v němž

R₁, R₂, R₃, R₆ a R₇ mají shora uvedený význam, nebo jeho sůl s alkalickým kovem nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IIIa,



(IIIa)

Shora uvedená sloučenina se připraví z nitrilu 2-methyl-2-[2-methyl-1-propyl-3-(4-pyridyl)-1H-indol-5-yloxy]propanové kyseliny a ethanolické kyseliny chlorovodíkové analogickým postupem jako v příkladu 130. Produkt rezultující ve výtěžku 47 % teorie taje při 90 °C.

Příklad 132

2-[3-(4-Chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanová kyselina

3,4 g (10 mmol) nitrilu 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny se ve 40 ml ethylenglykolu spolu s 1,2 g (21,1 mmol) hydroxidu draselného zahřívá na 120 °C. Po 4 hodinách se reakční směs zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Alkalická vodná fáze se okyslí a extrahuje se chloroformem. Po vysušení a odpaření tohoto extraktu se získá žádaná sloučenina. Produkt rezultující ve výtěžku 2,18 g (61 % teorie) taje při 148 až 149 °C.

Příklad 133

Ethylester 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-di-

methyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methyl-orthopropanové kyseliny

3,4 g (10 mmol) nitrilu 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-propanové kyseliny se rozpustí v 50 ml absolutního etheru a po přidání 0,51 g (11 mmol) absolutního ethanolu se do směsi při teplotě 0 °C až do nasycení uvádí plynný chlorovodík. Výsledná směs se nechá přes noc stát, načež se vyloučená sraženina odsaje. Takto získaný imidoethylesterhydrochlorid se pak 2 dny míchá při teplotě místnosti ve 150 ml absolutního ethanolu. Po neutralizaci reakčního roztoku ethoxidem sodným se směs odpaří. Odparek se vyjme etherem a roztok se po filtraci znovu odpaří. Takto získaný produkt taje pod 20 °C.

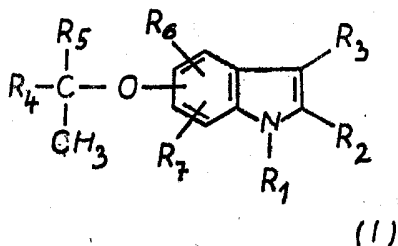
Příklad 134

Piperidid 2-[3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-yloxy]-2-methylpropanové kyseliny

Shora uvedené sloučenina se připraví z 3-(4-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-1H-indol-5-olu a piperididu 2-brom-2-methylpropanové kyseliny analogickým postupem jako v příkladu 1. Získaný produkt taje při 165 st. Celsia.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových indolových derivátů obecného vzorce I,



ve kterém

R₁ znamená atom vodíku, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku,

R₂ představuje alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou fenylovou skupinou, popřípadě atomem halogenu, methoxyskupinou, aminoskupinou, nitroskupinou nebo acetamid skupinou substituovanou fenylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, nebo R₁ společně s R₂ tvoří alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku,

R₃ znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, která může být substituována popřípadě methylovou skupinou, methoxyskupinou, trifluormethylovou skupinou

nebo atomem halogenu substituovanou fenylovou či pyridylovou skupinou, nebo znamená popřípadě methylovou skupinou, methoxyskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo atomem halogenu substituovanou fenylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyridyl-N-oxidovou skupinu nebo chinolylovou skupinu, nebo jeden ze symbolů R₂ a R₃ může rovněž znamenat atom vodíku v případě, že vždy druhý ze symbolů R₂ a R₃ představuje některý z aromatických aralifatických, heteroaromatických nebo heteroaralifatických zbytků definovaných pro tyto symboly výše,

R₄ představuje karboxylovou skupinu, nitrilovou skupinu, trialkoxymethylovou skupinu, v níž každý alkoxylový zbytek obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující celkem 2 až 8 atomů uhlíku, popřípadě alkylovými skupinami s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylovými skupinami se 3 až 7 atomy uhlíku nebo alkenylovými skupinami se 3 až 7 atomy uhlíku mono- nebo disubstituovanou aminoskupinou, přičemž substituenty aminoskupiny mohou být stejné nebo rozdílné, dále hydroxymethylovou, piperidinokarbonylovou, morfolinokarbonylovou nebo thiomorfolinokarbonylovou skupinu,

R₅ znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

ve kterém

R₄' a R₅ mají shora uvedený význam

X představuje nukleofilní odštěpitelnou skupinu, jako atom halogenu, načež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce Ia, ve kterém R₄' znamená alkoxykarbonylovou skupinu obsahující celkem 2 až 8 atomů uhlíku, hydrolýzou převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce Ia, ve kterém R₄' představuje karboxylovou skupinu, nebo/a se získaná sloučenina obecného vzorce Ia, ve kterém R₄' znamená karboxylovou skupinu, převede esterifikací na odpovídající sloučeninu obecného vzorce Ia, ve kterém R₄' znamená alkoxykarbonylovou skupinu obsahující celkem 2 až 8 atomů uhlíku, nebo/a se získaná sloučenina obecného vzorce Ia, ve kterém R₂ znamená nitrofenylovou skupinu, převede redukcí na odpovídající sloučeninu obecného vzorce Ia, ve kterém R₂ představuje aminofenylovou skupinu, nebo/a se získaná sloučenina obecného vzorce Ia, ve kterém R₂ znamená aminofenylovou skupinu, převede acetylací na odpovídající sloučeninu obecného vzorce Ia, ve kterém R₂

představuje acetamidofenylovou skupinu, nebo/a se získaná sloučenina obecného vzorce Ia převede na svoji fyziologicky snášitelnou sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou, nebo s bází v případě, že R₄' znamená karboxylovou skupinu.

3. Způsob podle bodů 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě mezi 0 a 200 °C, s výhodou při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou varu použitého rozpouštědla, například při teplotě mezi 20 a 100 °C.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti báze nebo v přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu a báze.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se reakce provádí v rozpouštědle.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se dodatečná hydrolýza provádí v rozpouštědle.

7. Způsob podle bodů 1 až 6, vyznačující se tím, že se dodatečná hydrolýza provádí v přítomnosti kyseliny nebo báze.

8. Způsob podle bodů 1, 6 a 7, vyznačující se tím, že se dodatečná hydrolýza provádí za varu reakční směsi.