

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 66 600

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 24.I.1968 (P 124 870)

Pierwszeństwo: 25.I.1967 Szwajcaria

Opublikowano: 28.II.1973

Kl. 12p, 2

MKP C07d 27/56

UKD

Właściciel patentu: J. R. Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych indolu

2

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych indolu o cennych właściwościach farmakologicznych oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli z kwasami nieorganicznymi i organicznymi.

Stwierdzono, że wytwarzane sposobem według wynalazku nowe pochodne indolu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową lub grupę fenyłową, ewentualnie podstawioną niższą grupę alkilową lub alkoksylową, lub atomem chlorowca do liczby atomowej 35, R_1 i R_2 oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru, atom fluoru, chloru, bromu lub grupę hydroksylową lub R_1 i R_2 razem oznaczają grupę metylenodwuoksyłową, A oznacza grupę alkilenową o nie więcej niż 4 atomach węgla, R_3 i R_4 oznaczają niższe grupy alkilowe, lub jako $-NR_3R_4$ oznaczają grupę piroolidynową, piperidynową, sześciometylenoiminową, morfolinową, niższą dwualkilomorfolinową lub czterowodoropirydynową, posiadają cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne jak również przeciwkaszlowe, uspokajające, antyalergiczne, przeciwobrzękowe, adrenolityczne i potęgujące narkozę. Jednocześnie posiadają one stosunkowo nieznaczny toksyczny i dlatego mogą być stosowane jako substancje czynne preparatów farmaceutycznych służących do uśmierzania i znoszenia stanów bólowych, do leczenia stanów zapalnych, zaburzeń w krążeniu pochodzenia obwodowego, podrażnień kaszlowych, nie-

których zaburzeń psychicznych dających się leczyć środkami uspokajającymi oraz do potęgowania narkozy.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się na drodze reakcji pochodnej indolu o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, R_5 i R_6 oznaczają atom wodoru, niższą grupę alkilową lub alkoksylową, atom fluoru, chloru lub bromu, lub grupę hydroksylową, zabezpieczoną grupami ochronnymi, ze związkiem o wzorze 3, w którym A, R_3 , R_4 i NR_3R_4 mają wyżej podane znaczenie, przy czym X oznacza atom wodoru lub metalu alkalicznego lub grupę metylową, a Y oznacza grupę hydroksylową ewentualnie podstawioną atomem metalu alkalicznego, lub resztę reaktywnego estru, ewentualnie odszczepia się grupy ochronne przez hydrolizę lub hydrogenolizę, po czym otrzymany produkt reakcji ewentualnie przekształca się w farmakologicznie dopuszczalną sól.

W związkach o wzorze ogólnym 1 A może oznaczać grupę o wzorze $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, lub $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$, R—grupę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butyłową, izobutyłową, n-amylową, fenyłową, o-tolilową, m-tolilową, p-tolilową, 2,4-dwumetylofenylową, 2-chloro-4-metylofenylową, o-metoksyfenylową, m-metoksyfenylową, p-metoksyfenylową, o-metoksyfenylową, m-etoksyfenylową, p-etoksyfenylową, o-etoksyfenylową,

3,4-metylenodwuksyfenylową, p-m-propoksyfenylową, p-izopropoksyfenylową, p-n-butoksyfenylową, o-chlorofenylową, m-chlorofenylową, p-chlorofenylową, o-bromofenylową, m-bromofenylową, p-bromofenylową, o-fluorofenylową, m-fluorofenylową, lub p-fluorofenylową, R_5 i R_6 atomy wodoru, grupy metylowe, etylowe, n-propylowe, izopropylowe, n-butylowe, izobutylowe, n-amylowe, metoksyłowe, etoksyłowe, n-propoksy, izopropoksyłowe, n-buto-
 10 ksyłowe, acetoksyłowe, proponoksyłowe, butyrok-
 syłowe, izobutyroksyłowe, benzylok-
 15 syłowe, fenilo-
 tylok-
 syłowe, fenilo(n)-propoksyłowe, lub hydrok-
 syłowe, atomy fluoru, chloru lub bromu lub R_5 i R_6
 razem oznaczają grupę metylenodwuksy, R_5 i R_6
 grupę metylową, etylową, n-propylową, n-butylową,
 izobutylową lub n-amylową a $-NR_5R_6$ oznacza gru-
 20 pę pirolidynową, piperidynową, sześciometylenoimi-
 nową, morfolinową, 2,6-dwumetylomorfolinową lub
 czterowodoropirydynową. W związkach o wzorze
 ogólnym 2 X oznacza atom wodoru, sodu, potasu,
 rubidu lub grupę trójalkiloaminową, a Y w związ-
 25 kach o wzorze 3 może oznaczać atom chlorowca, na
 przykład chloru lub bromu lub funkcynie równo-
 ważną grupę, na przykład benzenosulfonylok-
 sylową lub toluenosulfonylok-
 sylową.

Podstawniki R_5 i/lub R_6 w związku o wzorze 2,
 stanowiące grupy hydroksylowe zabezpieczone gru-
 30 pami ochronnymi, oznaczają np. rozszczepialne hyd-
 rolitycznie niższe grupy acylok-
 sylowe, takie jak
 grupa acetoksyłowa, a także rozszczepialną hydrolitycz-
 35 nie grupę metoksyłową.

Odpowiednio do znaczenia podstawników R_5 i R_6
 w produkcie końcowym o wzorze 1 prowadzi się
 ewentualnie reakcję uwolnienia grup hydroksylo-
 40 wych z niższych grup acylok-
 sylowych lub grup me-
 tok-
 sylowych.

W przypadku hydrolitycznego rozszczepiania pod-
 45 stawnika R_5 i/lub R_6 oznaczającego grupę alkoks-
 ylową, uwolnienie z niej grupy hydroksylowej na-
 stępuje w znany sposób, zwłaszcza drogą traktowa-
 nia 48% kwasem bromowodorowym. W przypadku
 50 hydrolitycznego rozszczepiania podstawnika R_5 i/lub
 R_6 oznaczającego grupę acylok-
 sylową, uwolnienie z
 niej grupy hydroksylowej następuje w znany spo-
 55 sób, np. drogą hydrolizy w środowisku kwasu nie-
 organicznego.

Według wynalazku reakcję prowadzi się korzyst-
 nie w rozpuszczalniku, jak na przykład, aceton, dio-
 60 ksan, octan etylu, sulfotlenek metylu lub dwume-
 tyloformamid lub w mieszaninie rozpuszczalników.
 Stosuje się ewentualnie środek kondensujący, jak
 na przykład węglan potasu, węglan rubidu lub wo-
 dorek sodu.

Jeśli jako substrat stosuje się związek o ogólnym
 wzorze 2, w którym X oznacza grupę metylową i
 65 poddaje się go reakcji ze związkiem o ogólnym
 wzorze 3, w którym Y oznacza grupę hydroksylo-
 wą, to ten sposób według wynalazku prowadzi się
 korzystnie w obecności mocnej zasady. Reakcję
 prowadzi się korzystnie w temperaturze, w której
 oddestylowuje uwalniający się metanol ewentual-
 nie razem z częścią środowiska reakcji.

Jako środowisko reakcji służy przykładowo nad-
 70 miar związku o wzorze ogólnym 5 sam lub w mie-
 szaninie z obojętnym rozpuszczalnikiem organicz-

nym jak na przykład toluen. Jako mocne zasady
 stosuje się na przykład metale alkaliczne lub związ-
 ki metali alkalicznych, jak sód lub wodorek sodu, za
 pomocą których, ewentualnie przed reakcją z po-
 5 chodną indolu o wzorze ogólnym 4, równomolową
 ilość związku o wzorze ogólnym 5 lub jego część
 przeprowadza się w alkohol. Ponadto można sto-
 sować jako mocną zasadę na przykład wodorotle-
 nek benzylotrójmetyloamononowy.

Nowe pochodne indolu o wzorze ogólnym 1 prze-
 10 prowadzi się ewentualnie w sole za pomocą kwa-
 sów nieorganicznych i organicznych jak na przy-
 kład kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fos-
 forowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, 2-hydro-
 15 ksyetanosulfonowy, octowy, mlekowy, bursztyno-
 wy, fumarowy, maleinowy, jabłkowy, winowy, cy-
 trynowy, askorbinowy, benzoowy, salicyłowy, fe-
 nylooctowy, migdałowy lub embonowy. Wytwarza-
 nie podanych soli oraz innych soli można przepro-
 20 wadzić znany sposób. Przykładowo zadaje się
 ewentualnie ogrzany roztwór aminy o wzorze ogól-
 nym 1 w rozpuszczalniku organicznym jak eter
 etylowy, metanol, etanol, izopropanol, aceton, buta-
 non lub woda, kwasem o pożądanym anionie lub
 25 jego roztworem, po czym oddziela się wytrąconą
 sól bezpośrednio lub po ochłodzeniu, zateżeniu lub
 dodaniu innej cieczy organicznej na przykład eteru
 etylowego do jednego z podanych alkanoli.

Substrat o wzorze 4, w którym R , R_5 i R_6 ma-
 30 ją wyżej podane znaczenie, odpowiadający wzorowi
 2, w którym X oznacza atom wodoru, można wyt-
 warzać w trójetapowej reakcji według schema-
 tów 1—3.

W pierwszym etapie według schematu 1, ze związ-
 35 ku o ogólnym wzorze 5, w którym R_5 i R_6 mają
 wyżej podane znaczenie, wytwarza się kwas N-fe-
 nacyloantranilowy o ogólnym wzorze 6, w którym
 R , R_5 i R_6 mają wyżej podane znaczenie. Kilka
 40 kwasów N-fenacyloantranilowych o ogólnym wzo-
 rze 6a, stanowiącym szczególną postać wzoru 6,
 otrzymanych według schematu 1 scharakteryzowa-
 no w podanej niżej tablicy 1.

Tablica 1
 Związki o wzorze 6a

R	R_5	R_6	Wy- daj- ność	Te- mp. topn.	Czystość
C_6H_5	H	H	43%	205°C	zanieczysz- czony
C_6H_5	CH_3O	H	61%	210°C	
4'- CH_3	CH_3	H	59%	232°C	zanieczysz- czony
4'- CH_3O	CH_3	H	62%	100°C	
4'- CH_3O	H	H	62%	110°C	zanieczysz- czony
4'- CH_3O	CH_3	H	65%	110°C	
4'- C_2H_5O	H	H	62%	160°C	czysty
4'- C_2H_5O	CH_3	H	34%	224°C	
4'- C_2H_5O	H	CH_3	56%	160 °C	czysty
4'- $Cl-C_6H_4$	CH_3O	H	20%	218°C	

W drugim etapie według schematu 2, ze związku o ogólnym wzorze 6, w którym R, R₅ i R₆ mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się ester metylowy kwasu N-fenylantranilowego o ogólnym wzorze 7, w którym R, R₅ i R₆ mają wyżej podane znaczenie. Kilka estrów metylowych kwasu N-fenylantranilowego o ogólnym wzorze 7a, stanowiącym szczególną postać wzoru 7, otrzymanych według schematu 2 scharakteryzowano w podanej niżej tablicy 2.

Tablica 2
Związki o wzorze 7a

R	R ₅	R ₆	Wy- daj- ność	Temperatura topnienia
C ₆ H ₅	H	H	89%	78—79°C
C ₆ H ₅	CH ₃ O	H	80%	105°C
4'-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	H	86%	126°C
4'-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	65%	96—99°C
4'-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	H	70%	99—103°C
4'-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	H	H	35%	146°C
4'-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	CH ₃	H	59%	147°C
4'-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	H	CH ₃	58%	141°C

W trzecim etapie według schematu 2, ze związku o ogólnym wzorze 7, w którym R, R₅ i R₆ mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się 2-acylo-3-hy-

Tablica 3
Związki o wzorze 4a

R	R ₅	R ₆	Wy- daj- ność	Temperatura topnienia
C ₆ H ₅	H	H	74%	126°C
C ₆ H ₅	CH ₃ O	H	68%	154°C
4'-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	H	83%	188°C
4'-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	48%	157—158°C
4'-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	H	78%	137°C
4'-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	H	H	73%	147°C
4'-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	CH ₃	H	66%	187°C
4'-C ₂ H ₅ "C ₆ H ₄	H	CH ₃	58%	158°C

Tablica 4
Związki o wzorze 4a

R	R ₅	R ₆	Temperatura topnienia
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ - CH ₂ -O-	H	135°C
C ₆ H ₅	-O-CH ₂ -O-		215°C
C ₆ H ₅	-Cl	H	142°C
4'-Cl-C ₆ H ₄	H	H	168°C
4'-CH ₃ - -C ₆ H ₄	H	H	154°C
CH ₃	H	H	155°C
C(CH ₃) ₃	H	H	brak temperatu- ry topnienia, konsystencja miodu.

droksyindole o ogólnym wzorze 4, w którym R, R₅ i R₆ mają wyżej podane znaczenie, stosowane jako substraty w sposobie według wynalazku. Kilka tych substratów o ogólnym wzorze 4a, stanowiącym szczególną postać wzoru 4, otrzymanych według schematu 2 scharakteryzowano w podanych niżej tablicach 3 i 4.

Stosowane również jako substraty w sposobie według wynalazku, 2-benzoilo-3-metoksyindole o wzorze 2, wytwarza się drogą reakcji 2-benzoilo-3-hydroksyindoli o wzorze 4 ze środkami metylującymi, takimi jak siarczan dwumetylowy — halo-genek metylu lub dwuazometan.

W celu wytworzenia jednostkowych postaci dawkowania do stosowania doustnego zawierających jako substancję czynną związek o wzorze ogólnym 1 lub jego farmakologicznie dopuszczalną sól, substancję czynną miesza się ze stałym nośnikiem w postaci proszku, takim jak laktoza, sacharoza, sorbit i mannit lub skrobia jak na przykład skrobia ziemniaczana, kukurydziana, amylopektyna. Nadaje się również sproszkowany blaszaniec lub proszek z pulpy cytrusowej. Do wytwarzania tabletek lub rdzeni kapsułek można stosować pochodne celulozy lub żelatynę oraz środki nadające poślizg jak stearynian magnezu lub stearynian wapnia albo glikole polietylenowe o woskowej konsystencji (Carbowax).

Rdzenie kapsułek mogą być powleczone na przykład stężonymi roztworami cukru, które mogą zawierać gumę arabską, talk i/lub dwutlenek tytanu, lub również mogą być powleczone lakierem rozpuszczonym w lotnych rozpuszczalnikach organicznych lub mieszaninach rozpuszczalników. Do powłok mogą być dodane barwniki na przykład dla odróżnienia różnej zawartości substancji czynnej. Małe kapsułki żelatynowe i inne zamknięte kapsułki składają się na przykład z mieszaniny żelatyny z gliceryną i zawierają np. mieszaniny substancji czynnej z „Carbowax'em”, a twarde kapsułki żelatynowe zawierają na przykład granulaty substancji czynnej ze stałymi nośnikami w postaci proszku, jak na przykład laktoza, sacharoza, sorbit lub mannit; skrobię jak skrobia ziemniaczana, kukurydziana lub amylopektyna; pochodne celulozy lub żelatyny oraz stearynian magnezu lub kwas stearynowy.

Do doodbytniczego podawania stosuje się czopki jako jednostkowe postacie dawkowe. Czopki składają się z mieszaniny substancji czynnej z podłożem z obojętnego tłuszczu. Do doodbytniczego stosowania nadają się również kapsułki żelatynowe, które składają się z mieszaniny substancji czynnej z glikolami polietylenowymi o konsystencji woskowej (Carbowax). Syropy i zawiesiny do stosowania doustnego składają się np. z roztworu, który zawiera co najmniej 2% lecz. najwyżej 20% wagowych substancji czynnej obok cukru i mieszaniny etanolu, wody, gliceryny jak też glikolu propylenowego i przykładowo substancji zapachowych, sacharyny i/lub karboksymetylocelulozy (dla zawiesin). Ampułki do stosowania pozajelitowego przez iniekcje zawierają rozpuszczalną w wodzie korzystnie farmakologicznie dopuszczalną sól substancji

czynnej stosowaną w farmacji w stężeniu wynoszącym korzystnie 0,5–10%, razem z odpowiednimi środkami stabilizującymi i/lub substancjami buforowymi.

Wynalazek jest bliżej objaśniony przytoczonymi przykładami, które nie ograniczają jego zakresu. W przykładach temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Mieszaninę składającą się z 10 g 2-benzoilo-3-hydroksyindolu, 100 ml acetonu, 17,3 g węglanu potasu i 6,6 g chlorowodoru chlorku 2-dwumetyloaminoetylu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, przy mieszaniu w ciągu 24 godzin. Mieszaninę przesącza się, aceton oraz lotne zanieczyszczenia usuwa przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w eterze i przeprowadza w chlorowodorek przez dodanie roztworu chlorowodoru w eterze. Produkt odsącza się i przekrystalizowuje z etanolu. W ten sposób otrzymuje się 4,4 g 2-benzoilo-3-/2-dwumetyloamino-atoksy-indolu w postaci chlorowodoru o temperaturze topnienia 220°C.

Przykład II. Mieszaninę 5,2 g 2-p-etoksybenzoilo-3-hydroksy-5-metyloindolu, 60 ml acetonu, 7,3 g węglanu potasu i 3,0 g chlorowodoru chlorku 2-pirolidynoetylu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 24 godzin pod chłodnicą zwrotną. Produkt wyosabnia się jak w przykładzie I. Po przekrystalizowaniu z izopropanolu otrzymuje się 4,2 g chlorowodoru 2-/p-etoksybenzoilo-3-/2-pirolidynoetoksy/-5-metyloindolu o temperaturze topnienia 207°.

Przykład III. Mieszaninę 10 g 2-/p-metylobenzoilo-3-hydroksy-5-metyloindolu, 100 ml dioksanu, 15,7 g węglanu potasu i 7,1 g chlorowodoru chlorku 2-pirolidynoetylu utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Produkt wyosabnia się według przykładu I. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się 8,4 g chlorowodoru 2-/p-metylobenzoilo-3-/2-pirolidynoetoksy/-5-metyloindolu o temperaturze topnienia 230°.

Przykład IV. W kolbie o pojemności 500 ml zaopatrzonej w mieszkadło i chłodnicę zwrotną umieszcza się 8,4 g chlorku p-toluenosulfonylu, 200 ml acetonu i 5,1 g 2-pirolidynoetanolu. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut, po czym ochładza. Następnie dodaje się 11,8 g 2-/p-etoksybenzoilo-3-hydroksy-5-metyloindolu i 16,6 g węglanu potasu i mieszaninę w ciągu nocy utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu przesącza się ją i odparowuje aceton. Pozostałość ekstrahuje wrzącym eterem, eter odparowuje, a pozostałość rozpuszcza w 200 ml acetonu. Roztwór ten zakwasza się roztworem chlorowodoru w acetonie i przesącza na gorąco. Następnie przesącz zateża się do małej objętości. Po ochłodzeniu otrzymuje się chlorowodorek 2-/p-etoksybenzoilo-3-/2-pirolidynoetoksy/-5-metyloindolu, o temperaturze topnienia 207°.

Przykład V. Mieszaninę 8,5 g 2-/p-etoksybenzoilo-3-hydroksy-5-metyloindolu, 200 ml aceto-

nu i 10,8 g chlorku 2-pirolidynoetylu ogrzewa się do wrzenia w ciągu nocy pod chłodnicą zwrotną. Następnie dodaje się 10 g węglanu potasu i mieszaninę miesza w ciągu kilku minut pod chłodnicą zwrotną. Produkt wyosabnia się według przykładu II. Uzyskany tym sposobem produkt wymaga wielokrotnego przekrystalizowania z izopropanolu w celu osiągnięcia temperatury topnienia 207°.

Przykład VI. Mieszaninę składającą się z 11,2 g 2-benzoilo-3-hydroksyindolu, 120 ml trójetylaminy i 7,5 chlorowodoru chlorku 2-dwumetyloaminoetylu ogrzewa się do wrzenia w ciągu nocy pod chłodnicą zwrotną. Następnie dodaje się 20 g węglanu potasu. Mieszaninę przesącza się a pozostałość traktuje w sposób podany w przykładzie I. Produkt otrzymany tym sposobem wymaga wielokrotnego przekrystalizowania z etanolu, w celu uzyskania temperatury topnienia 220°.

Przykład VII. 1,0 g 50% wodoru sodu rozpuszcza się w 150 ml sulfotlenku dwumetylu. Następnie dodaje się 11,8 g 2-/p-etoksybenzoilo-3-hydroksyindolu i 6,7 g chlorku 2-pirolidynoetylu. Mieszaninę miesza się w ciągu 3 godzin na łaźni wodnej, odstawia do ochłodzenia i przesącza. Rozpuszczalnik oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w eterze. Przez dodanie roztworu chlorowodoru w eterze wytrąca się chlorowodorek, który przekrystalizowuje się z etanolu. Otrzymuje się 5 g chlorowodoru 2-/p-etoksybenzoilo-3-/2-pirolidynoetoksy/-indolu o temperaturze topnienia 166°.

Przykład VIII. W sposobie z przykładu II zastępuje się węglan potasu równoważną ilością węglanu rubidu. W ten sposób otrzymuje się 4,3 g chlorowodoru 2-/p-etoksybenzoilo-3-/2-pirolidynoetoksy/-5-metyloindolu, o temperaturze topnienia 207°.

Przykład IX. Mieszaninę składającą się z 11,2 g benzoilo-3-hydroksyindolu, 120 ml acetonu, 19,5 g węglanu potasu i 11,5 g bromku 2-dwumetyloaminoetylu ogrzewa się do wrzenia w ciągu nocy pod chłodnicą zwrotną. Produkt, który stanowi chlorowodorek 2-benzoilo-3-/2-dwumetyloaminoetoksy/-indolu wyosabnia się według przykładu I, otrzymując go z wydajnością 8,6 g; temperatura topnienia 162°.

Przykład X. Po zastąpieniu acetonu w sposobie z przykładu II równą objętością dwumetyloformamidu otrzymuje się 4,0 g chlorowodoru 2-/p-etoksybenzoilo-3-/2-pirolidynoetoksy/-5-metyloindolu o temperaturze topnienia 207°.

Sposobem według przykładu I, stosując odpowiednie podstawione 2-benzoilo-3-hydroksyindole, można także wytworzyć związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza wodór, a R_2 oznacza grupę 5-metylową, 6-etylową, 7-metylową, 5-fluoro, 5-chloro, 5-metoksyłową oraz takie związki, w których R_1 oznacza grupę 5-metylową a R_2 -6-metylową lub R_1 oznacza grupę 6-metylową a R_2 — 7-metylową.

Według tego samego sposobu, stosując odpowiednie podstawione chlorowodorki chlorku aminoety-

lu można także wytworzyć związki w których NR_3R_4 oznacza grupę pirolidynową, piperidynową, sześciometylenoiminową, morfolinową, 2,6-dwumetylomorfolinową i czterowodoropiridynową.

Sposobem według przykładu II można również wytworzyć związki o wzorze 1 w których R ozna-

Przykład XII. 230 mg 2-benzoilo-3-metoksyindolu dodaje się do roztworu 30 mg wodoru sodu w 2,0 ml dwumetylo-aminoetanolu i po dodaniu 5 ml toluenu ogrzewa w aparacie destylacyjnym z kolumną Vigreux w ciągu 24 godzin przy łagodnym wrzeniu tak, aby temperatura u szczy-

Tablica 5
Związki o wzorze 8

R	R ₁	R ₂	A	N/R ₃ /R ₄	Wydajność	Temperatura topnienia
C ₆ H ₅	H	H	CH ₂ CH ₂	N(CH ₃) ₂	27%	220°C
C ₆ H ₅	H	H	CH ₂ CH ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	37%	162°C
C ₆ H ₅	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	61%	160°C
C ₆ H ₅	H	H	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	55%	216°C
C ₆ H ₅	H	H	CH ₂ CH ₂	NC ₅ H ₁₀	74%	226°C
C ₆ H ₅	H	H	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈ O	67%	230°C
C ₆ H ₅	CH ₃ O	H	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	40%	244°C
4'-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	51%	230°C
4'-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	62%	233—238°C
4'-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	45%	250°C
4'-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	H	H	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	57%	166°C
4'-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	56%	207°C
4'-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	33%	211—221°C
C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈ O	—	214°C
C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	NC ₅ H ₈	—	200°C

cza metyl, III-rz-butyl, m-metylofenyl, o-metoksyfenyl, p-metylofenyl, p-chlorofenyl i p-bromofenyl, jeżeli zmieniać odpowiednio grupę acylową w 2-acylo-3-hydroksyindolu. W tablicy 5 podano szereg objaśniających przykładów otrzymanych związków oraz uzyskane wydajności.

NC₄H₈ oznacza grupę pirolidynową, NC₄H₈O — grupę morfolinową, NC₅H₁₀ oznacza grupę piperidynową, NC₅H₈ grupę 1,2,3,6-czterowodoropiridynową.

Przykład XI. 250 mg 2-benzoilo-3-metoksyindolu wprowadza się do roztworu 50 mg sodu w 2,0 ml 2-pirolidynoetanolu. Naczynie reakcyjne zostaje zaopatrzone w nasadkę destylacyjną i ogrzewa się je w ciągu 24 godzin do temperatury 120°, przy czym ciecz zabarwia się na ciemno i otrzymuje się destylat. Odstawia się go do ochłodzenia, dodaje wody i ekstrahuje eterem. Ekstrakt eterowy przemycywa się wodą a następnie ekstrahuje rozcieńczonym kwasem solnym. Kwaśne wyciągi słabo alkalinizuje się i ekstrahuje eterem. Ekstrakt przemycywa wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w acetonie i zadaje roztworem kwasu solnego w eterze.

Przy pocieraniu otrzymuje się krystaliczny chlorowodorek o temperaturze topnienia 209—211°. Po przekrystalizowaniu z dodatkiem niewielkiej ilości węgla kostnego otrzymuje się chlorowodorek 2-benzoilo-3-[2-1-pirolidynylo/-etoksy]-indolu o temperaturze topnienia 215—217°.

tu kolumny wynosiła 60—70°. Roztwór zabarwia się na ciemno i otrzymuje się destylat. Dalszą przeróbkę i wydzielenie produktu prowadzi się według przykładu XI. Otrzymuje się z acetonu chlorowodorek 2-benzoilo-3-/2-dwumetyloaminoetoksy/-indolu w postaci żółtych kryształów o temperaturze 215—217°.

Przykład XIII. 4,74 g (20 milimoli) 2-benzoilo-3-hydroksy indolu, 3,17 g (22 milimole) chlorowodoru chlorku 2-dwumetyloaminoetylu i 6,07 g (44 milimoli) drobnego sproszkowanego węglanu potasowego ogrzewa się w 100 ml octanu etylu z dodatkiem 1 ml wody w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie chłodzi się do temperatury 15°, dodaje 100 ml wody, oddziela fazę organiczną, przemycywa ją dwukrotnie ługiem potasowym, każdorazowo po 25 ml, po czym dwukrotnie ekstrahuje 0,5 n kwasem solnym w ilości po 100 ml i połączone wyciągi przemycywa 50 ml eteru. Przez dodanie 2n lodowato zimnego roztworu wodorotlenku sodowego wytrąca się zasadę i oddziela ją przez trzykrotną ekstrakcję każdorazowo po 50 ml chlorku metylenu. Po osuszeniu fazy organicznej nad węglanem potasowym, odparowaniu i zadaniu pozostałości kwasem solnym w izopropanolu otrzymuje się chlorowodorek 2-benzoilo-3-[2-dwumetyloaminoetoksy]-indolu o temperaturze topnienia 216°, z wydajnością 95%.

Analogicznym sposobem można wytworzyć związki podane w tabeli 6.

Tablica 6.
Związki o wzorze 9 w postaci chlorowodoru

R	R ₁	R ₂	A	N/R ₃ /R ₄	Wydajność	Temperatura topnienia
C ₆ H ₅ 4'-Cl-C ₆ H ₄	Cl H	H H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈ NC ₅ H ₁₀	60% 75%	229° 247° rozkład
C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	-O-CH ₂ CH ₃ O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈ NC ₄ H ₈	50% 60%	240° rozkład 244°
C ₆ H ₅ 4'-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ O H H	H H H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈ NC ₄ H ₈ NC ₄ H ₈	65% 90% 90%	190° 242° 275° rozkład
4'-ClC ₆ H ₄ C ₆ H ₅	H CH ₃ O	H H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈ NC ₅ H ₁₀	60% 85%	240° 222° rozkład
C(CH ₃) ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	H H H H CH ₂ CH ₃ H CH ₃	H H H H CH ₃ CH ₃ OCH ₃ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈ N(CH ₃) ₂ NC ₅ H ₁₀ NC ₄ H ₈ NC ₄ H ₈ NC ₄ H ₈ NC ₄ H ₈ NC ₄ H ₈ NC ₄ H ₈ NC ₄ H ₈ O	40% 95% 87% 85% — — — — — —	198° 220° 226° 216° 200° nieczysty nieczysty 214°

Przykład XIV. 200 mg (0,5 milimola) chlorowodoru 2-benzoilo-3-[2-(1-pirolidynyli)-etoksy]-5-metoksyindolu pozostawia się w ciągu 48 godzin w temperaturze 20° w 3 ml 48% kwasu bromowodorowego. Klarowny roztwór zadaje się 100 ml eteru, dekantuje, a pozostałość rozpuszcza w 75 ml ciepłego metanolu. Otrzymany roztwór mieszając wlewa się do 250 ml 0,3 n roztworu wodorowęglanu sodu, przy czym natychmiast wytrąca się jasnożółty osad. Osad odsącza się, przemywa wodą i małą ilością chłodnego metanolu, rozpuszcza w 60 ml gorącego etanolu i zadaje następnie 3 ml stężonego kwasu solnego. Po ochłodzeniu do temperatury 0° odsącza się osad i przemywa go izopropanolem i eterem. Otrzymuje się chlorowodorek 2-benzoilo-3-[2-(1-pirolidynyli)-etoksy]-5-hydroksyindolu o temperaturze topnienia 255° (rozkład). Wydajność produktu odpowiada 35% wydajności teoretycznej.

Przykład XV. 430 mg chlorowodoru 2-benzoilo-3-[2-(1-pirolidynyli)-etoksy]-5-acetoksyindolu w 100 ml 1n kwasu solnego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Całość odparowuje się, a pozostałość przekrystalizowuje się dwukrotnie z metanolu. Otrzymuje się chlorowodorek 2-benzoilo-3-[2-(1-pirolidynyli)-etoksy]-5-hydroksyindolu o temperaturze topnienia 255°C (rozkład), z wydajnością odpowiadającą 80% wydajności teoretycznej.

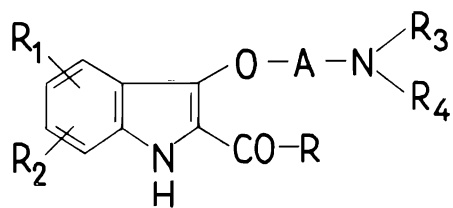
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych indolu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową lub grupę fenyłową, ewen-

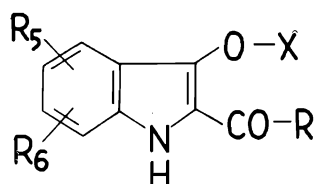
30 tualnie podstawioną niższą grupę alkilową lub alkoksyłową lub atomem chlorowca do liczby atomowej 35, R₁ i R₂ niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, atom fluoru, chloru, bromu lub grupę hydroksylową, lub R₁ i R₂ razem oznaczają grupę metylenodwuoksyłową, A oznacza grupę alkilenową o nie więcej niż 4 atomach węgla, R₃ i R₄ oznaczają każdy niższą grupę alkilową lub jako —NR₃R₄ oznaczają grupę pirolidynową, piperidynową, sześciometyloiminową, morfolinową, niższą dwualkilomorfolinową lub czterowodoropirydynową, **znamienny** 40 **tym**, że pochodną indolu o wzorze ogólnym 2 w którym R ma wyżej podane znaczenie, R₅ i R₆ oznaczają atom wodoru, niższą grupę alkilową lub alkoksyłową, atom fluoru, chloru lub bromu, lub grupę hydroksylową zabezpieczoną grupami ochronnymi, lub R₅ i R₆ razem oznaczają grupę metylenodwuoksyłową, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym A, R₃, R₄ i —NR₃R₄ mają wyżej podane znaczenie, przy czym X oznacza atom 45 wodoru lub metalu alkalicznego lub grupę metylową a Y oznacza grupę hydroksylową ewentualnie podstawioną atomem metalu alkalicznego, lub resztą reaktywnego estru, ewentualnie odszczepia się grupy ochronne przez hydrolizę, lub hydrogenolizę, po czym otrzymany produkt reakcji ewentualnie przekształca się w farmakologicznie dopuszczalną sól.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku lub w mieszaninie rozpuszczalników.

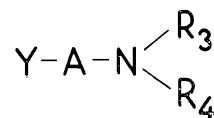
3. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności zasadowego 65 środka kondensującego.



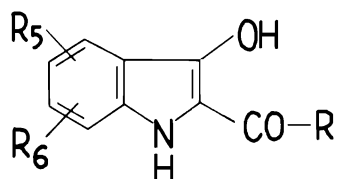
Wzór 1



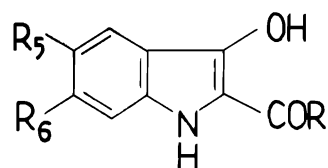
Wzór 2



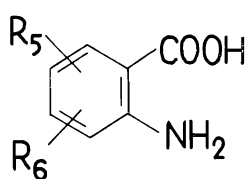
Wzór 3



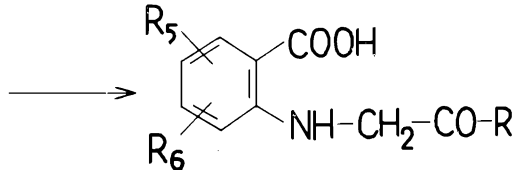
Wzór 4



Wzór 4a

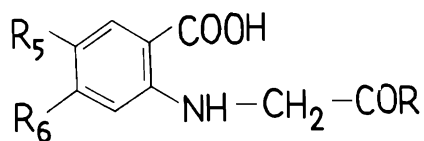


Wzór 5

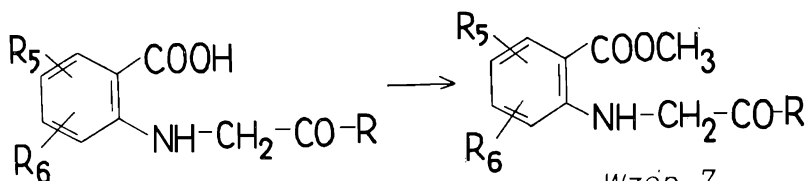


Wzór 6

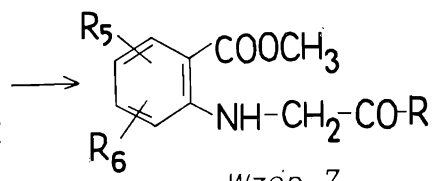
Schemat 1



Wzór 6a

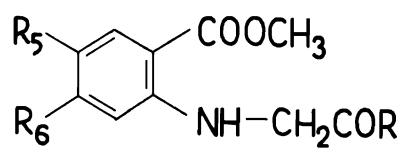


Wzór 6

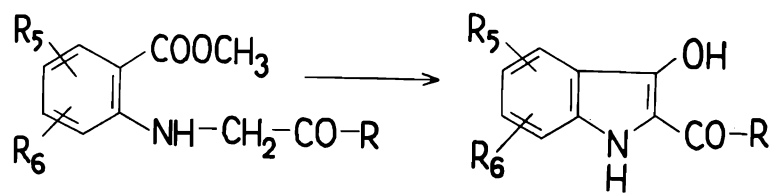


Wzór 7

Schemat 2



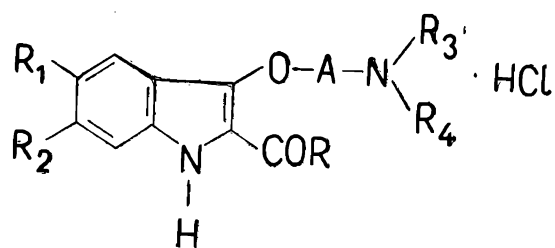
Wzór 7a



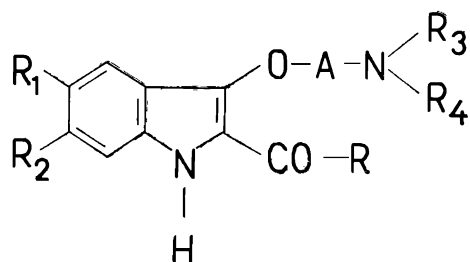
Wzór 7

Wzór 4

Schemat 3



Wzór 8



Wzór 9