

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45505

Kl. 12 p, 2

Sandoz A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych pochodnych indolu zawierających fosfor

Patent trwa od dnia 5 kwietnia 1960 r.

Pierwszeństwo: 7 kwietnia 1959 r. dla zastrz. 1, 2;

11 lutego 1960 r. dla zastrz. 3 (Szwajcaria).

Stwierdzono, że można wytwarzać nowe pochodne indolu zawierające fosfor o wzorze ogólnym (1), w którym R_1 i R_2 oznaczają niższe jednakowe albo różne grupy alkilowe, a R_3 oznacza niższą grupę alkilową albo aralkilową w taki sposób, że pochodną hydroksyindolową o wzorze ogólnym (2), w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w postaci jej soli z nieorganiczną zasadą przeprowadza się w ester kwasu fosforowego, traktując w obojętnym rozpuszczalniku zdolnymi do reakcji pochodnymi kwasu fosforowego.

Wiadomo, że estry fosforowe związków szeregu 4-hydroksyindolu, na przykład ester 4-hydroksy-N, N-dwumetylotryptaminowy kwasu fosforowego i inne powodują pewną stymulację centralnego, sympatycznego układu nerwowego, jak również, że wykazują pewne antagonistyczne działanie w stosunku do seroto-

niny. Opracowując sposób według wynalazku kierowano się więc założeniem, że być może zwiększyć można by te właściwości, a zwłaszcza działanie antagonistyczne w stosunku do serotoniny przez odpowiednie podstawienie pierścieni indolu w położeniu 1. Przez fosforylację pochodnych hydroksyindolu o wzorze (3), w którym R_1 i R_2 oznaczają na przykład grupy metylowe wytworzono estry kwasu fosforowego, których działanie farmakologiczne w pełni spełniło słusność wyżej opisanego założenia. W dalszym ciągu przeprowadzono więc fosforylację innych podstawionych w położeniu 1 pochodnych hydroksyindolu, a zwłaszcza 1-benzyl-4-hydroksy-N, N-dwumetylotryptaminy o wzorze (4).

Sposób przeprowadza się na przykład następująco:

Pochodną hydroksyindolu o wzorze (2), w postaci soli metalu alkalicznego wprowadza się

w reakcję z 1 molem chlorku estru dwubenzylowego kwasu fosforowego w obojętnym rozpuszczalniku jak toluen, 1,2-dwumetoksytan, trzeciorzędowy alkohol amylový i inne, po czym roztwór wytrząsa się albo pozostawia w ciągu kilku godzin w temperaturze pokojowej ewentualnie w atmosferze azotu. Następnie odparowuje się do sucha i pozostałość rozpuszcza w odpowiednim organicznym rozpuszczalniku np. alkoholu albo mieszaninie alkoholu i chloroformu, odsącza od części nierozpuszczalnych, po czym można krystalizować wprost ester dwubenzylowy kwasu fosforowego pochodnej 4-hydroksyindolu. W celu dalszego oczyszczenia należy go przesączyć przez kolumnę z tlenku glinowego.

Z otrzymanego estru dwubenzylowego kwasu fosforowego pochodnej 4-hydroksyindolu odszepia się grupy benzylowe przez wstrząsanie w roztworze metanolu z katalizatorem palladowym i wodorem, po czym utworzony ester kwasu fosforowego po oddzieleniu katalizatora poddaje się krystalizacji z odpowiedniego rozpuszczalnika, korzystnie z metanolu, albo wody.

Pochodne indolu o wzorze (2), stanowiące produkty wyjściowe w sposobie według wynalazku, otrzymuje się korzystnie z odpowiednich niepodstawionych w położeniu 1 związków 4-benzylooksyindolu przez alkilowanie lub aralkilowanie znanymi metodami. Następnie odszepia się przez katalityczne uwodornienie resztę benzylową stosowaną jako grupę ochronną. Wytwarzanie potrzebnych pochodnych 4-benzylooksyindolu przeprowadza się sposobem podanym w polskim opisie patentowym nr 44426.

Nowe związki tworzą w temperaturze pokojowej stałe krystaliczne substancje. Rozpuszczają się one bardzo trudno prawie we wszystkich organicznych rozpuszczalnikach, natomiast stosunkowo łatwo w wodzie. Dają one z odczynnikiem Keller'a (kwas octowy lodowaty zawierający chlorek żelazowy i stężony kwas siarkowy) reakcję barwną, której odcień zależny jest od rodzaju podstawnika R_3 .

Nowe pochodne indolu zawierające kwas fosforowy odznaczają się ciekawymi farmakodynamicznymi właściwościami, dającymi się wykorzystać w lecznictwie. Powodują one zwłaszcza stymulację centralnego sympatycznego układu nerwowego, objawiającą się w mydriazie, zwiększeniu ciśnienia krwi, podwyżką temperatury i wzrostem zawartości cukru we krwi oraz zahamowaniu czynności jelit. Po-

nadto posiadają one antagonistyczne działanie serotoniczne i pobudzają odruchy rdzeniowe. Jednocześnie związki te działają w nieznacznym stopniu uspokajająco i hamująco na pobudliwość. Ponadto obniżają one działanie sedatywne i powodujące skurcze reserpiny. Dzięki swym właściwościom centralnie wegetatywnym i hamującym pobudliwość oraz antagonistycznym wobec reserpiny, można je stosować w leczeniu różnorodnych schorzeń psychicznych, przede wszystkim uciskowej nerwicy, stanów depresji, zmian nastrojów i uczucia strachu na tle neurotycznym i psychotycznym. Pochodne indolu zawierające fosfor o wzorze (1) wykazują bardzo małą toksyczność. Resorbowane są przez organizm praktycznie ilościowo i dlatego z korzyścią stosuje się je doustnie, można je jednak również dobrze stosować podskórnie, domięśniowo i dożylnie. Można je stosować w lecznictwie, lecz stanowią również wartościowe produkty przejściowe do wyrobu środków leczniczych. W niżej podanych przykładach objaśniających sposób wytwarzania wynalazku, lecz nie ograniczających w żadnym przypadku zakresu wynalazku, podane są temperatury w stopniach Celsjusza. Temperatury topnienia nie są korygowane.

Przykład I. Ester 1-metylo-4-hydroksy-N-dwumetylotryptaminowy kwasu fosforowego [1-metylo-3-(2'-dwumetyloaminoetylo)-4-fosforylohydroksyindol].

910 mg 1-metylo-4-hydroksy-N-dwumetylotryptaminy odparowuje się z 4,35 ml 0,96 wodorotlenku sodowego do sucha i suszy 2 godziny w wysokiej próżni w temperaturze 70°. Suchą pozostałość rozpuszcza się w 30 ml 1,2-dwumetoksytanu i zadaje rozpuszczonemu w czterochlorku węgla chlorkiem estru dwubenzylowego kwasu fosforowego wytworzonym z 1,13 g dwubenzylfosforynu. Mieszaninę wstrząsa się w ciągu 15 godzin w temperaturze pokojowej, odsącza od wydzielonej soli kuchennej, odparowuje przesącz do sucha i poddaje pozostałość chromatografii na 30-krotnej ilości tlenku glinowego, przy czym ester kwasu dwubenzylfosforowego 1-metylo-4-hydroksy-N-dwumetylotryptaminy przechodzi do przesącza za pomocą mieszaniny chloroformu zawierającej 10% etanolu.

Roztwór 1 g estru kwasu dwubenzylfosforowego 1-metylo-4-hydroksy-N-dwumetylotryptaminy w 50 ml metanolu wstrząsa się z 0,8 g katalizatora palladowego na nośniku z tlenku glinu aż do zakończenia pobierania wodoru,

odsącza od katalizatora, przemywa dobrze metanolem i zagęszcza przesącz w próżni, przy czym ester 1-metylo-4-hydroksy-N-dwumetylotryptaminowy kwasu fosforowego krystalizuje jako bezbarwna substancja topniejąca w temperaturze 242–244°.

Reakcja Keller'a: niebiesko-zielona barwa występuje po kilku sekundach po zmieszaniu odczynników. Powstaje intensywne zabarwienie po kilku minutach.

Reakcja Van Urk'a daje wynik negatywny.

Stosowaną jako produkt wyjściowy 1-metylo-4-hydroksy-N-dwumetylotryptaminę otrzymuje się w sposób następujący:

4-benzylloksy-N-dwumetylotryptaminę, otrzymaną sposobem podanym w polskim opisie patentowym nr 44426, miesza się z metalicznym potasem w ciekłym amoniaku w ciągu 30 minut w temperaturze –60°. Dodaje się jodek metylu, po 15–30 minutach amoniak odparowuje, a pozostałość wytrząsa z chloroformem i wodą, wyciąg chloroformowy odparowuje, a pozostały produkt surowy poddaje chromatografii na tlenku glinowym, 1-metylo-4-benzylloksy-N-dwumetylotryptamina krystalizuje w mieszaninie eteru etylowego i eteru naftowego w postaci pałeczek o temperaturze topnienia 62–67°. Otrzymany produkt wstrząsa się w roztworze metanolu z wodorem i katalizatorem palladowym na nośniku z tlenku glinowego aż do ustania pobierania wodoru, po czym usuwa się katalizator i rozpuszczalnik. 1-metylo-4-hydroksy-N-dwumetylotryptamina krystalizuje z mieszaniny metanolu i eteru w nieregularnych płytkach, o temperaturze topnienia 125–127°.

Reakcja Keller'a: szary kolor

Reakcja Van Urk'a: zielony kolor.

Przykład II. Ester 1-benzyllo-4-hydroksy-N-dwumetylotryptaminowy kwasu fosforowego [1-benzyllo-3-(2'-dwumetyloaminoetylo)-4-fosforylohydroksyindol].

Do roztworu 478 mg sodu w 60 ml trzeciorzędowego alkoholu amylowego dodaje się w temperaturze pokojowej w atmosferze azotu, mieszając 5,433 g 1-benzyllo-4-hydroksy-N-dwumetylotryptaminy ogrzewa w ciągu 15 minut do temperatury 50° i miesza 2½ godziny w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się rozpuszczony w czterochlorku węgla chlorek estru dwubenzylowego kwasu fosforowego, otrzymany z 5,65 g dwubenzylfosforynu, miesza 3 i ¼ godziny w temperaturze po-

kojowej i pozostawia na noc, po czym odsącza wydzieloną sól kuchenną. Przesącz odparowuje do sucha i pozostałość poddaje chromatografii na 30-krotnej ilości tlenku glinowego, przy czym ester kwasu dwubenzylfosforowego 1-benzyllo-4-hydroksy-N-dwumetylotryptaminy przeprowadza do przesącza za pomocą mieszaniny chloroformu zawierającej 10–15% metanolu.

Roztwór 3,47 g estru kwasu dwubenzylfosforowego 1-benzyllo-4-hydroksy-N-dwumetylotryptaminy w 50 ml metanolu wstrząsa się z wodorem i 2,6 g katalizatora palladowego na nośniku z tlenku glinowego aż do ustania pobierania wodoru. Następnie odsącza się od katalizatora, przemywa starannie metanolem i zagęszcza przesącz w próżni aż do rozpoczęcia krystalizacji. Ester kwasu fosforowego 1-benzyllo-4-hydroksy-N-dwumetylotryptaminy krystalizuje z metanolu w płytkach, o temperaturze topnienia 235–237°.

Reakcje Keller'a i Van Urk'a wypadły negatywnie. 1-benzyllo-4-hydroksy-N-dwumetylotryptaminę otrzymuje się z 4-benzylloksy-N-dwumetylotryptaminy w sposób podany w przykładzie I dla związku 1-metylowego, z tą różnicą, że zamiast jodku metylu stosuje się bromek benzylu. 1-benzyllo-4-benzylloksy-N-dwumetylotryptamina krystalizuje w mieszaninie benzenu i eteru naftowego w postaci igieł, o temperaturze topnienia 87–83°. 1-benzyllo-4-hydroksy-N-dwumetylotryptamina krystalizuje z benzenu w postaci skupionych krótkich słupków, o temperaturze topnienia 112–118°.

Reakcja Keller'a: barwa oliwkowo-zielona

Reakcja Van Urk'a: słabo niebieski kolor z odcieniem zielonkawym.

Zastrzeżenia patentowe

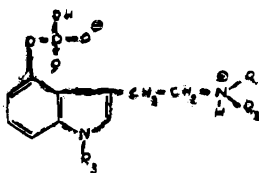
1. Sposób wytwarzania nowych zawierających fosfor pochodnych indolu o wzorze ogólnym (1), w którym R_1 i R_2 oznaczają niższe, jednakowe albo różne grupy alkilowe, a R_3 oznacza niższą grupę alkilową, albo aralkilową, znamienny tym, że pochodną hydroksyindolu o wzorze ogólnym (2), w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w postaci jej soli z nieorganiczną zasadą w obojętnym rozpuszczalniku przeprowadza się w ester kwasu fosforowego działając zdolnymi do reakcji pochodnymi kwasu fosforowego.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że pochodną hydroksyindolu o wzorze ogólnym (3), w którym R_1 i R_2 posiadają zna-

czenie podane w zastrz. 1, ewentualnie w postaci soli z nieorganiczną zasadą wprowadza się w reakcję w obojętnym rozpuszczalniku organicznym z chlorkiem estru dwubenzylowego kwasu fosforowego, a z utworzonej pochodnej fosforowej odszczepia się grupy benzytowe za pomocą uwodornienia katalitycznego.

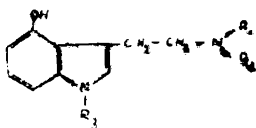
3. Sposób według zastrz. 2, znamienne tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się 1-benzyl-4-hydroksy-N-dwumetylotryptaminę o wzorze (4).

Sandoz A.G.

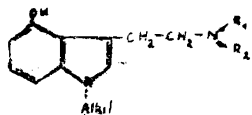
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



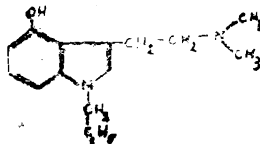
wzór 1



wzór 2



wzór 3



wzór 4

