



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 209/42

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



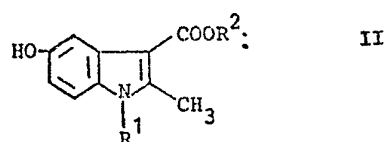
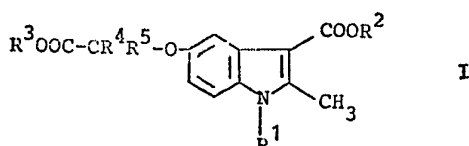
PATENTSCHRIFT A5

623 309

②① Gesuchsnummer: 4997/76 ②② Anmeldungsdatum: 21.04.1976 ③⑩ Priorität(en): 22.04.1975 DE 2517659 ②④ Patent erteilt: 29.05.1981 ④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 29.05.1981	⑦③ Inhaber: Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung, Darmstadt 1 (DE) ⑦② Erfinder: Dr. chem. Erich Schacht, Darmstadt (DE) Dr. chem. Werner Mehrhof, Darmstadt (DE) Dr. chem. Detlef Kayser, Darmstadt (DE) Dr. chem. Zdenek Simane, Darmstadt (DE) ⑦④ Vertreter: Bovard & Cie., Bern
---	---

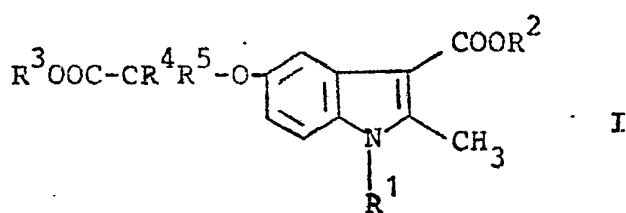
⑤④ Verfahren zur Herstellung von Indolderivaten.

⑤⑦ Indolderivate der Formel I, worin die Substituenten die in Patentanspruch 1 genannte Bedeutung haben und deren physiologisch unbedenkliche Salze werden hergestellt, indem man ein 5-Hydroxyindol der Formel II mit einem Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel III $R^3OOC-CR^4R^5 \cdot X$ umsetzt. Die Verbindungen haben cholesterin-, triglycerid- und harnsäurespiegelsenkende sowie leberenzym-induzierende Eigenschaften.



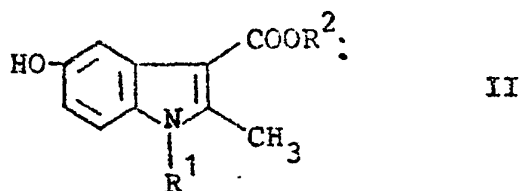
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Indolderivaten der allgemeinen Formel I



worin

R¹, R² und R³ gleich oder verschieden sind und jeweils H oder Alkyl mit 1–6 C-Atomen,
R⁴ H oder Methyl und
R⁵ Methyl, Phenyl oder Chlorphenyl
bedeuten,
sowie von deren physiologisch unbedenklichen Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 5-Hydroxyindol der allgemeinen Formel II



worin

R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel III



worin

X Hal, OH oder verestertes OH und
Hal Cl, Br oder J bedeuten und
R³, R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben, umsetzt.

2. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein erhaltener Ester der Formel I, worin mindestens einer der Reste R² und R³ eine Alkylgruppe mit 1–6 C-Atomen bedeutet, nachträglich zur entsprechenden Säure der Formel I, worin mindestens einer der Reste R² und R³ H bedeutet, verseift wird.

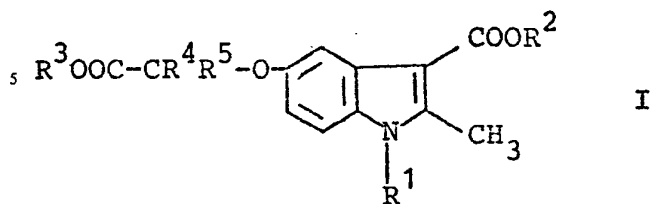
3. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine erhaltene Säure der Formel I, worin mindestens einer der Reste R² und R³ H bedeutet, nachträglich zum entsprechenden Ester der Formel I, worin mindestens einer der Reste R² und R³ eine Alkylgruppe mit 1–6 C-Atomen bedeutet, verestert wird.

4. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin R¹ H bedeutet, nachträglich zu einer Verbindung der Formel I, worin R¹ eine Alkylgruppe mit 1–6 C-Atomen bedeutet, alkyliert wird.

5. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin R⁴ H bedeutet, nachträglich zu einer Verbindung der Formel I, worin R⁴ eine Methylgruppe bedeutet, alkyliert wird.

6. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine erhaltene Säure der Formel I, worin mindestens einer der Reste R² und R³ H bedeutet, nachträglich durch Behandeln mit einer Base in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze umgewandelt wird.

Die Erfindung betrifft neue Indolderivate der allgemeinen Formel I



worin

R¹, R² und R³ gleich oder verschieden sind und jeweils H oder Alkyl mit 1–6 C-Atomen,

R⁴ H oder Methyl und

R⁵ Methyl, Phenyl oder Chlorphenyl

bedeuten,

und deren physiologisch unbedenkliche Salze.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Substanzen zur Verfügung zu stellen, die als Arzneimittel verwendet werden können.

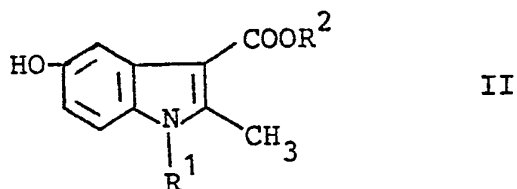
Es wurde gefunden, dass die genannten Substanzen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit hervorragende cholesterinspiegelsenkende, triglyceridspiegelsenkende, harnsäurespiegelsenkende und leberenzym-induzierende Eigenschaften besitzen. Die cholesterinspiegelsenkende Wirkung kann z. B. im Serum von Ratten nach der Methode von Levine et al. (Automation in Analytical Chemistry, Technicon Symposium 1967, Mediad, New York, Seiten 25–28), die triglyceridspiegelsenkende Wirkung nach der Methode von Noble und Campbell (Clin. Chem. 16 (1970), Seiten 166–170) ermittelt werden.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können daher als Arzneimittel und auch als Zwischenprodukte zur Herstellung anderer Arzneimittel verwendet werden.

Ähnliche Verbindungen sind bekannt aus der DE-OS 2 237 361 sowie aus Chemical Abstracts 54, 10 992d–f (1960) und 67, 90 603j (1967).

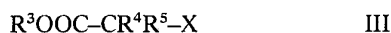
In den Verbindungen der Formel I bedeuten die Reste R¹, R² und R³ jeweils H, Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, 2- oder 3-Pentyl, 2-Methyl-1-butyl, 3-Methyl-1-butyl (Isopentyl), 3-Methyl-2-butyl, 2-Methyl-2-butyl (tert.-Pentyl), 2,2-Dimethyl-1-propyl (Neopentyl), n-Hexyl, 2- oder 3-Hexyl, 2-Methyl-1-pentyl, 2-Methyl-2-pentyl, 2-Methyl-3-pentyl, 3-Methyl-1-pentyl, 3-Methyl-2-pentyl, 3-Methyl-3-pentyl, 4-Methyl-1-pentyl (Isohexyl), 4-Methyl-2-pentyl, 2,3-Dimethyl-1-butyl, 2,3-Dimethyl-2-butyl, 2,2-Dimethyl-1-butyl, 3,3-Dimethyl-1-butyl oder 3,3-Dimethyl-2-butyl. Im einzelnen bedeutet R¹ vorzugsweise H oder Alkyl mit 1–4 C-Atomen, insbesondere Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl oder Isobutyl, weiterhin n-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, n-Hexyl oder Isohexyl. R² ist vorzugsweise Äthyl, ferner H oder Methyl. R³ ist vorzugsweise H oder Äthyl, ferner Methyl. R⁴ ist vorzugsweise Methyl. R⁵ ist vorzugsweise Methyl, Phenyl oder p-Chlorphenyl; dieser Rest kann auch o- oder m-Chlorphenyl bedeuten.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie von deren physiologisch unbedenklichen Salzen, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein 5-Hydroxyindol der allgemeinen Formel II



worin

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel III



worin

X Hal, OH oder verestertes OH und

Hal Cl, Br oder J bedeuten und

R^3 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt

und dass man gegebenenfalls in einer erhaltenen Verbindung der Formel I einen oder mehrere der Reste R^1 , R^2 , R^3 und/oder R^4 durch Behandeln mit solvolysierenden, veresternden, umesternden und/oder alkylierenden Mitteln in einen oder mehrere andere Reste R^1 , R^2 , R^3 und/oder R^4 umwandelt und/oder eine erhaltene Säure der Formel I durch Behandeln mit einer Base in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze umwandelt.

Der Rest X bedeutet vorzugsweise Cl oder Br; dieser Rest kann neben freiem OH oder J aber auch z. B. Alkylsulfonyloxy mit insbesondere 1–6 C-Atomen (z. B. Methansulfonyloxy), Arylsulfonyloxy mit insbesondere 6–10 C-Atomen (z. B. Benzolsulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy, 1- oder 2-Naphthylsulfonyloxy) oder Acyloxy mit insbesondere 1–7 C-Atomen (z. B. Acetoxy oder Benzoyloxy) bedeuten.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I erfolgt im übrigen nach an sich bekannten Methoden, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für diese Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe zur Herstellung der Verbindungen der Formel I sind teilweise bekannt. Sie können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden. So können die 5-Hydroxyindole der Formel II erhalten werden, indem man p-Benzochinon mit einem 3-Amino-2-butensäureester der Formel $CH_3-C(NHR^1)=CH-COOA$ (worin A eine Alkylgruppe mit 1–6 C-Atomen bedeutet) umsetzt und, falls erwünscht, den erhaltenen Ester der Formel II ($R^2 = A$) in alkalischem Medium verseift. Die Carbonsäurederivate der Formel III sind grösstenteils bekannt; sie sind z. B. durch Halogenierung und, falls erwünscht, anschliessende Hydrolyse und Veresterung von Carbonsäurederivaten der Formel $R^3OOC-CHR^4R^5$ erhältlich.

Die genannten Ausgangsstoffe können gewünschtenfalls auch in situ gebildet werden, derart, dass man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Verbindungen der Formel I werden durch Reaktion der 5-Hydroxyindole der Formel II mit den Carbonsäurederivaten der Formel III erhalten. Das Hydroxyindol II kann dabei zunächst in ein Salz übergeführt werden, insbesondere in ein Metallsalz, z. B. ein Alkalimetallsalz, vorzugsweise ein Li-, Na- oder K-Salz. Zur Salzbildung kann das Hydroxyindol mit einem metallsalzbildenden Reagenz umgesetzt werden, z. B. einem Alkalimetall wie Na, einem Alkalimetallhydrid oder -amid wie LiH, NaH, $NaNH_2$ oder KNH_2 , einem niederen Alkalimetallalkoholat wie Lithium-, Natrium- oder Kaliummethyllat, -äthylat oder -tert.-butylat, einer Organometallverbindung wie Butyllithium, Phenyllithium oder Phenylnatrium, einem Metallhydroxid, -carbonat oder -bicarbonat, wie Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid, -carbonat oder -bicarbonat. Die Herstellung des Salzes wird zweckmässig in Gegenwart eines Lösungsmittels vorgenommen, z. B. eines Kohlenwasserstoffs wie Hexan, Benzol, Toluol oder Xylol,

eines Äthers wie Diäthyläther, Diisopropyläther, Tetrahydrofuran (THF), Dioxan oder Diäthylenglykoldimethyläther, eines Amids wie Dimethylformamid (DMF) oder Phosphorsäure-hexamethyltriimid (HMPT), eines Alkohols wie Methanol oder Äthanol, eines Ketons wie Aceton oder Butanon oder auch eines Lösungsmittelgemischs. Das Hydroxyindol II oder ein Salz desselben wird mit dem Carbonsäurederivat III vorzugsweise in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt, z. B. des Lösungsmittels, das für die Herstellung des Salzes verwendet worden ist, das jedoch durch ein anderes Lösungsmittel ersetzt oder mit einem solchen verdünnt sein kann. Die Umsetzung erfolgt in der Regel bei Temperaturen zwischen -20 und 150° , vorzugsweise zwischen 20 und 120° , besonders zweckmässig bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels. Sie kann unter einem Inertgas, z. B. Stickstoff durchgeführt werden. Man kann das Salz auch in situ bilden; in diesem Falle lässt man das Hydroxyindol II und die Verbindung III miteinander in Gegenwart des salzbildenden Reagenzes reagieren.

Eine besonders bevorzugte Methode besteht darin, dass man die Verbindungen II und III ($X = Cl$ oder Br , $R^1 = CH_3$ oder C_2H_5) zusammen mit einer alkoholischen (z. B. äthanolischen) Natriumalkoholatlösung 2–8 Stunden kocht.

Es ist auch möglich, ein freies Hydroxyindol II mit einem Hydroxysäurederivat der Formel III ($X = OH$), vorzugsweise in Gegenwart eines Kondensationsmittels, umzusetzen. Als Kondensationsmittel eignen sich z. B. saure Dehydratisierungskatalysatoren, z. B. Mineralsäuren wie Schwefelsäure oder Phosphorsäure, ferner p-Toluolsulfonylchlorid, Arsensäure, Borsäure, $NaHSO_4$ oder $KHSO_4$, ferner Diarylcarbonate (z. B. Diphenylcarbonat), Dialkylcarbonate (z. B. Dimethyldiäthylcarbonat) oder Carbodiimide (z. B. Dicyclohexylcarbodiimid). Wenn eine Säure als Kondensationsmittel dient, wird die Reaktion zweckmässig in einem Überschuss dieser Säure ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa 0 und etwa 100° , vorzugsweise zwischen 50 und 60° , durchgeführt. Es können jedoch auch Verdünnungsmittel, z. B. Benzol, Toluol oder Dioxan, zugesetzt werden. Mit einem Kohlensäureester arbeitet man vorzugsweise bei höherer Temperatur, zweckmässig zwischen etwa 100 und etwa 210° , insbesondere zwischen 180 und 200° , wobei man gewünschtenfalls einen Umesterungskatalysator wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriummethylat hinzugeben kann.

Gewünschtenfalls kann man in einer erhaltenen Verbindung der Formel I nach in der Literatur beschriebenen Methoden einen oder mehrere der Reste R^1 , R^2 , R^3 und/oder R^4 durch Solvolyse, Veresterung, Umesterung und/oder Alkylierung in einen oder mehrere andere Reste R^1 , R^2 , R^3 und/oder R^4 umwandeln.

Beispielsweise ist es möglich, in einer erhaltenen Verbindung der Formel I den Rest R^2 und/oder den Rest R^3 durch Behandeln mit solvolysierenden Mitteln in einen anderen Rest R^2 und/oder R^3 umzuwandeln, insbesondere einen erhaltenen Ester der Formel I (R^2 und/oder $R^3 = A$) zur entsprechenden Säure I (R^2 und/oder $R^3 = H$) zu verseifen. Die Solvolyse bzw. Verseifung kann nach einer der oben für die Solvolyse der Verbindungen der Formel IV angegebenen Methoden erfolgen. Vorzugsweise verseift man die Ester durch Behandeln mit alkoholischen Alkalilösungen, z. B. äthanolischem Kaliumhydroxid, bei Temperaturen zwischen etwa 20 und 120° , vorzugsweise in der Siedehitze. Falls beide Reste R^2 und R^3 (gleiche oder verschiedene Gruppen) A bedeuten, wird die $COOR^3$ -Gruppe unter diesen Bedingungen zuerst verseift, so dass durch partielle Verseifung der Diester der Formel I (R^2 und $R^3 = A$) leicht Monoester der Formel I ($R^2 = A$, $R^3 = H$) erhältlich sind. Verseifung dieser Diester oder Monoester unter kräftigeren Bedingungen (z. B. bei längeren Reaktions-

zeiten) führt zu den Dicarbonsäuren der Formel I ($R^2 = R^3 = H$).

Ferner ist es möglich, eine erhaltene Säure der Formel I (R^2 und/oder $R^3 = H$) mit einem Alkohol der Formel A-OH zu verestern, zweckmässig in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Säure, wie HCl, HBr, HI, H_2SO_4 , H_3PO_4 , Trifluoressigsäure, Benzolsulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure oder eines sauren Ionenaustauschers, gegebenenfalls in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, wie Benzol, Toluol oder Xylol bei Temperaturen zwischen 0° und vorzugsweise Siedetemperatur. Der Alkohol wird bevorzugt im Überschuss eingesetzt. Man kann die Ester auch durch Reaktion der Carbonsäuren mit Diazoalkanen, z. B. Diazomethan, erhalten. Weiterhin kann man die Ester herstellen durch Umsetzung von Metallsalzen der Säuren I (R^2 und/oder $R^3 = H$), vorzugsweise der Alkalimetall-, Blei- oder Silbersalze, mit Halogeniden der Formel A-Hal. Die Veresterung kann auch mehrstufig durchgeführt werden. Beispielsweise kann man zunächst aus der Säure I (R^2 und/oder $R^3 = H$) das entsprechende Säurehalogenid, z. B. das Säurechlorid herstellen und dieses mit dem Alkohol A-OH, gegebenenfalls in Gegenwart eines sauren oder basischen Katalysators, umsetzen.

Man kann ferner eine erhaltene Verbindung der Formel I (R^1 und/oder $R^4 = H$) alkylieren, wobei man Verbindungen der Formel I ($R^1 = A$ und/oder $R^4 = \text{Methyl}$) erhält.

Für die Alkylierung eignen sich als Alkylierungsmittel beispielsweise Methylchlorid, -bromid, -jodid, -p-toluolsulfonat, Dimethylsulfat, im Fall von I ($R^1 = H$) auch Äthylchlorid, -bromid oder -jodid, n-Propylchlorid, -bromid oder -jodid, Isopropylchlorid, -bromid oder -jodid, Isobutylchlorid, -bromid oder -jodid. Vor der Alkylierung werden die Verbindungen der Formel I zweckmässig in ihre Metallderivate umgewandelt, z. B. durch Umsetzung mit einem Alkoholat wie Natriumäthylat oder Kalium-tert.-butylat, einem Hydrid wie Natriumhydrid, einem Amid wie Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid, einer metallorganischen Verbindung wie n-Butyl-Li oder einem Metall wie Natrium (z. B. in flüssigem Ammoniak). Diese Umwandlung geschieht zweckmässig in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem Alkohol wie Methanol, Äthanol oder tert.-Butanol, einem Äther wie Diäthyläther, einem Amid wie DMF oder HMPT oder einem Kohlenwasserstoff wie Benzol, ferner auch in Gemischen dieser Lösungsmittel. Die Alkylierung wird zweckmässig anschliessend in dem gleichen Reaktionsgemisch vorgenommen. Die Reaktionstemperaturen liegen in der Regel zwischen etwa -20 und $+120^\circ$, vorzugsweise zwischen etwa 0 und 80° , die Reaktionszeiten vorzugsweise zwischen etwa 1 und 48 Stunden.

Eine erhaltene Säure der Formel I (R^2 und/oder $R^3 = H$) kann durch Umsetzung mit einer Base in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Metall- bzw. Ammoniumsalze übergeführt werden. Als Salze kommen insbesondere die Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium- und Ammoniumsalze in Betracht, ferner substituierte Ammoniumsalze, wie z. B. die Dimethyl-, Diäthyl- und Diisopropylammonium-, Monoäthanol-, Diäthanol- und Triäthanolammonium-, Cyclohexylammonium-, Dicyclohexylammonium- und Dibenzyläthylendiammonium-Salze.

Umgekehrt können Verbindungen der Formel I aus ihren Metall- und Ammoniumsalzen durch Behandlung mit Säuren in Freiheit gesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere Asymmetriezentren enthalten und liegen gewöhnlich in racemischer Form vor. Die Racemate können mit Hilfe bekannter Methoden, wie sie in der Literatur angegeben sind, in ihre optischen Antipoden getrennt werden. Weiterhin ist es natürlich möglich, optisch aktive Verbindungen nach den beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

Die Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze können im Gemisch mit festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Arzneimittelträgern als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet

werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die für die enterale, parenterale oder topikale Applikation geeignet sind und die mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyäthylenglykole, Gelatine, Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Für die enterale Applikation eignen sich z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Suppositorien. Zur parenteralen Applikation dienen insbesondere Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, sowie Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topikale Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Alle angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, wie

Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können ferner, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. Vitamine.

Die neuen Substanzen werden in der Regel in Analogie zu der bekannten Verbindung Clofibrat verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 10 und 1000 mg, insbesondere zwischen 50 und 500 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt bevorzugt zwischen 0,2 und 20 mg/kg Körpergewicht. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Jede der in den folgenden Beispielen genannten Einzelverbindungen der Formel I ist zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen besonders geeignet.

Beispiel 1

a) Eine Lösung von 4,6 g Natrium in 300 ml Äthanol wird mit 27,5 g 1-Isobutyl-2-methyl-3-carbäthoxy-5-hydroxyindol (erhältlich aus 1,4-Benzochinon und 3-Isobutylaminocrotonsäureäthylester), dann mit 39 g 2-Brom-2-methyl-propionsäureäthylester versetzt. Man kocht anschliessend das Gemisch 18 Stunden unter Rühren. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Aus der organischen Phase erhält man 2-(1-Isobutyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-methylpropionsäureäthylester (nachstehend als «Ester Ih» bezeichnet), Kp. $195^\circ/0,05 \text{ mm}$.

Analog erhält man aus den entsprechenden 5-Hydroxy-indolderivaten mit 2-Brom-propionsäureäthylester, 2-Brom-2-methylpropionsäureäthylester, 2-Brom-2-phenyl-essigsäureäthylester, 2-Brom-2-phenyl-propionsäureäthylester, 2-Brom-2-o-chlorphenyl-, 2-Brom-2-m-chlorphenyl- oder 2-Brom-2-p-chlorphenyl-essigsäureäthylester oder -propionsäureäthylester:

2-(2-Methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-propionsäureäthylester

2-(1,2-Dimethyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-propionsäureäthylester

2-(1-Äthyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-propionsäureäthylester

2-(1-n-Propyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-propionsäureäthylester

2-(1-Isopropyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-propionsäureäthylester

2-(1-Isobutyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-propionsäureäthylester

2-(2-Methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-methylpropionsäureäthylester

2-(1,2-Dimethyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-methylpropionsäureäthylester

2-(2-Methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(1,2-Dimethyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(1-Äthyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(1-n-Propyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(1-Isopropyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure, F. 125°
 2-(1-n-Butyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(1-sek.-Butyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(1-tert.-Butyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(1-n-Pentyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(1-Isopentyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(1-Neopentyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(1-n-Hexyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(1-Isohexyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(2-Methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-essigsäure
 2-(1,2-Dimethyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-essigsäure
 2-(1-Äthyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-essigsäure
 2-(1-n-Propyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-essigsäure
 2-(1-Isopropyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-essigsäure
 2-(1-Isobutyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-essigsäure
 2-(2-Methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-propionsäure
 2-(1,2-Dimethyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-propionsäure
 2-(1-Äthyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-propionsäure
 2-(1-n-Propyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-propionsäure
 2-(1-Isopropyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-propionsäure
 2-(1-Isobutyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-propionsäure, F. 146–140°; Cyclohexylaminsalz, F. 182–184°
 2-(2-Methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-o-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1,2-Dimethyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-o-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1-Äthyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-o-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1-n-Propyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-o-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1-Isopropyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-o-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1-Isobutyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-o-chlorphenyl-essigsäure
 2-(2-Methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-o-chlorphenyl-propionsäure
 2-(1,2-Dimethyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-o-chlorphenyl-propionsäure

2-(1-Äthyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-o-chlorphenyl-propionsäure
 2-(1-n-Propyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-o-chlorphenyl-propionsäure
 2-(1-Isopropyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-o-chlorphenyl-propionsäure
 2-(1-Isobutyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-o-chlorphenyl-propionsäure
 2-(2-Methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-m-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1,2-Dimethyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-m-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1-Äthyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-m-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1-n-Propyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-m-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1-Isopropyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-m-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1-Isobutyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-m-chlorphenyl-essigsäure
 2-(2-Methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-m-chlorphenyl-propionsäure
 2-(1,2-Dimethyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-m-chlorphenyl-propionsäure
 2-(1-Äthyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-m-chlorphenyl-propionsäure
 2-(1-n-Propyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-m-chlorphenyl-propionsäure
 2-(1-Isopropyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-m-chlorphenyl-propionsäure
 2-(1-Isobutyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-m-chlorphenyl-propionsäure
 2-(2-Methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-p-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1,2-Dimethyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-p-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1-Äthyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-p-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1-n-Propyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-p-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1-Isopropyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-p-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1-Isobutyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-p-chlorphenyl-essigsäure
 2-(2-Methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-p-chlorphenyl-propionsäure
 2-(1,2-Dimethyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-p-chlorphenyl-propionsäure
 2-(1-Äthyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-p-chlorphenyl-propionsäure
 2-(1-n-Propyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-p-chlorphenyl-propionsäure
 2-(1-Isopropyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-p-chlorphenyl-propionsäure
 2-(1-Isobutyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-p-chlorphenyl-propionsäure

c) Man kocht 1 g der Säure Ii (oder des Esters Ih) mit 0,5 g KOH in 15 ml Isopropanol über Nacht (14 Stunden), dampft ein, versetzt mit Wasser, wäscht mit Äther und gibt überschüssige Salzsäure hinzu. Man erhält 2-(1-Isobutyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure.

Analog erhält man durch Verseifung der entsprechenden oben unter a) und b) aufgeführten Diäthylester oder Monoäthylester:
 2-(2-Methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-propionsäure
 2-(1,2-Dimethyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-propionsäure
 2-(1-Äthyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-propionsäure

2-(1-n-Propyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-propionsäure
 2-(1-Isopropyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-propionsäure
 2-(1-Isobutyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-propionsäure
 2-(2-Methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(1,2-Dimethyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(1-Äthyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(1-n-Propyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(1-Isopropyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(1-n-Butyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(1-sek.-Butyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(1-tert.-Butyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(1-n-Pentyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(1-Isopentyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(1-Neopentyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(1-n-Hexyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(1-Isohexyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure
 2-(2-Methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-essigsäure
 2-(1,2-Dimethyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-essigsäure
 2-(1-Äthyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-essigsäure
 2-(1-n-Propyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-essigsäure
 2-(1-Isopropyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-essigsäure
 2-(1-Isobutyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-essigsäure
 2-(2-Methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-propionsäure
 2-(1,2-Dimethyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-propionsäure
 2-(1-Äthyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-propionsäure
 2-(1-n-Propyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-propionsäure
 2-(1-Isopropyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-propionsäure
 2-(1-Isobutyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-propionsäure
 2-(2-Methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-o-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1,2-Dimethyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-o-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1-Äthyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-o-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1-n-Propyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-o-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1-Isopropyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-o-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1-Isobutyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-o-chlorphenyl-essigsäure
 2-(2-Methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-o-chlorphenyl-propionsäure

2-(1,2-Dimethyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-o-chlorphenyl-propionsäure
 2-(1-Äthyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-o-chlorphenyl-propionsäure
 5 2-(1-n-Propyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-o-chlorphenyl-propionsäure
 2-(1-Isopropyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-o-chlorphenyl-propionsäure
 2-(1-Isobutyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-o-chlorphenyl-propionsäure
 10 2-(2-Methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-m-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1,2-Dimethyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-m-chlorphenyl-essigsäure
 15 2-(1-Äthyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-m-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1-n-Propyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-m-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1-Isopropyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-m-chlorphenyl-essigsäure
 20 2-(1-Isobutyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-m-chlorphenyl-essigsäure
 2-(2-Methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-m-chlorphenyl-propionsäure
 25 2-(1,2-Dimethyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-m-chlorphenyl-propionsäure
 2-(1-Äthyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-m-chlorphenyl-propionsäure
 2-(1-n-Propyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-m-chlorphenyl-propionsäure
 30 2-(1-Isopropyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-m-chlorphenyl-propionsäure
 2-(1-Isobutyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-m-chlorphenyl-propionsäure
 35 2-(2-Methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-p-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1,2-Dimethyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-p-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1-Äthyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-p-chlorphenyl-essigsäure
 40 2-(1-n-Propyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-p-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1-Isopropyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-p-chlorphenyl-essigsäure
 2-(1-Isobutyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-p-chlorphenyl-essigsäure
 45 2-(2-Methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-p-chlorphenyl-propionsäure
 2-(1,2-Dimethyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-p-chlorphenyl-propionsäure
 50 2-(1-Äthyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-p-chlorphenyl-propionsäure
 2-(1-n-Propyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-p-chlorphenyl-propionsäure
 55 2-(1-Isopropyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-p-chlorphenyl-propionsäure
 2-(1-Isobutyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-p-chlorphenyl-propionsäure
 60 d) Ein Gemisch aus 0,78 g NaNH_2 und 3,67 g 2-(1,2-Dimethyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-essigsäure in 30 ml THF wird langsam unter Rühren auf 70° erwärmt. Man kühlt auf 20° ab, gibt 20 ml HMPT zu, kühlt auf 0° ab und tropft bei 0° 1,5 g Methyljodid zu. Anschliessend erwärmt man 3 Stunden unter Rühren auf 70°, dampft ein und erhält
 65 nach üblicher Aufarbeitung 2-(1,2-Dimethyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-phenyl-propionsäure.
 e) Man löst 3,33 g 2-(2-Methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäureäthylester in 25 ml DMF, versetzt

unter Rühren und Kühlen mit 0,24 g NaH, rührt noch 30 Minuten und gibt eine Lösung von 2 g Isobutylbromid in 10 ml DMF hinzu. Das Gemisch wird über Nacht bei 25° gerührt, mit Wasser und Methylenchlorid versetzt und aufgearbeitet. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel erhält man den Ester Ih.

Beispiel 2

2,75 g 1-Isobutyl-2-methyl-3-carbäthoxy-5-hydroxyindol werden zu einer Suspension von 0,24 g NaH in 20 ml Dimethylacetamid gegeben. Man rührt eine Stunde bei 20°, hält nach Zugabe von 1,95 g 2-Brom-2-methylpropionsäureäthylester 20 Stunden bei 90°, kühlt ab, versetzt mit Wasser und extrahiert mit Äther. Die Ätherlösung wird zweimal mit verdünnter Natronlauge gewaschen und nach dem Trocknen eingedampft. Man erhält den Ester Ih.

Beispiel 3

Ein Gemisch von 2,75 g 1-Isobutyl-2-methyl-3-carbäthoxy-5-hydroxyindol und 0,23 g Natrium in 50 ml Xylol wird 3 Stunden gekocht. Man lässt auf 20° abkühlen, gibt 1,95 g 2-Brom-2-methylpropionsäureäthylester in 10 ml Xylol hinzu, rührt die Suspension 6 Stunden lang in der Siedehitze, kühlt ab und gibt 2 ml Äthanol hinzu. Der anorganische Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die Lösung mit NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Man erhält den Ester Ih.

Beispiel 4

Zu einem Gemisch aus 2,75 g 1-Isobutyl-2-methyl-3-carbäthoxy-5-hydroxy-indol und 1,32 g 2-Hydroxy-2-methylpropionsäureäthylester werden 1,5 g Schwefelsäure hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei 50–60° gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser versetzt, verdünnte Natronlauge bis pH 8 zugefügt und wässrige Phase mit Äther extrahiert. Man trocknet, dampft ein und erhält den Ester Ih.

Beispiel 5

a) Man löst 2,75 g 1-Isobutyl-2-methyl-3-carbäthoxy-5-hydroxy-indol in 20 ml Aceton, gibt unter Rühren 0,4 g NaOH und dann unter Rühren und Sieden tropfenweise 1,67 g 2-Brom-2-methyl-propionsäure in 6 ml Aceton hinzu, rührt noch eine Stunde bei 56° und lässt 24 Stunden stehen. Das Aceton wird abdestilliert, der Rückstand in 100 ml Wasser gelöst, die Lösung mehrfach mit Äther gewaschen und mit HCl bis pH 4 angesäuert. Man erhält die Säure II.

b) Man löst 1 g II in 20 ml Äther und versetzt tropfenweise mit ätherischer Diazomethan-Lösung bis zur bleibenden Gelbfärbung. Nach dem Eindampfen erhält man 2-(1-Isobutyl-2-methyl-3-carbäthoxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäuremethylester.

c) Man löst 1 g der Säure II [oder 1 g 2-(1-Isobutyl-2-methyl-3-carboxy-indolyl-5-oxy)-2-methyl-propionsäure] in 40 ml gesättigter äthanolischer Salzsäure, lässt 12 Stunden bei 20° stehen, kocht 2 Stunden und dampft ein. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, die wässrige Lösung mit verdünnter Natronlauge auf pH 8 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Man trocknet, dampft ein und erhält den Ester IH.