



Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 p, 2

Zgłoszono: 23.VIII.1965 (P 110 588)

Pierwszeństwo: _____

MKP C 07 d 27/54

Opublikowano: 30.V.1968

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Claus Adolf Landgraf, dr Ernst Seeger

Właściciel patentu: Dr Karl Thomae G.m.b.H., Biberach an der Riss
(Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania nowych zasadowych pochodnych pseudoindoli

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych zasadowych pochodnych pseudoindoli o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik metylowy lub resztę fenyłową, R_2 — atom wodoru lub chlorowca, niższy rodnik alkilowy lub niższą grupę alkoksylową, R_3 — niższy rodnik alkilowy lub resztę fenyłową, ewentualnie podstawioną atomami chlorowca lub niższymi grupami alkilowymi lub alkoksylowymi, R_4 — niższy rodnik alkilowy lub alkenylowy, R_5 — niższy rodnik alkilowy ewentualnie podstawiony resztą cykloalkilową, która ewentualnie zawiera niższe grupy alkilowe lub alkoksylowe, resztę alkenylową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, ewentualnie podstawioną atomem chlorowca, resztę aralkilową lub razem z R_4 i atomem azotu tworzy nasycony lub częściowo nasycony pierścień heterocykliczny, który ewentualnie zawiera dalszy heteroatom i/albo ewentualnie jest podstawiony niższym rodnikiem alkilowym lub resztą fenyłową, która ewentualnie zawiera grupy hydroksylowe, atomy chlorowca lub niższe grupy alkilowe lub alkoksylowe, A — oznacza dwuwartościowy, alifatyczny rodnik węglowodorowy o 2—4 atomach węgla o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym.

Według wynalazku nowe związki otrzymuje się przez cyklizację fenylohydrazonu o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 — R_5 i A posiadają wyżej podane znaczenie, w obecności środka kondensującego, który powoduje odszczepianie amoniaku.

2

Cyklizacja następuje w temperaturze 50—180°C, zwłaszcza w temperaturze 80—160°C, ewentualnie w obecności organicznego rozpuszczalnika. Jako środki kondensujące, które powodują odszczepianie amoniaku, stosuje się trójfluorek borowy i kwaśne katalizatory, jako kwas siarkowy, kwas chlorowcowodorowy, kwas polifosforowy lub chlorek cynkowy albo halogenki metali ciężkich jak chlorek miedziawy, chlorek nikławy, lub chlorek żelazawy. Jako rozpuszczalniki stosuje się korzystnie rozpuszczalniki polarne jak alkohole, na przykład metanol, etanol lub butanol, glikole lub niższe kwasy tłuszczowe jak kwas octowy. Przy stosowaniu rozpuszczalników niepolarnych jak chloroform lub benzen, otrzymuje się niższe wydajności.

Stosowane jako związki wyjściowe fenylohydrazony o ogólnym wzorze 2 otrzymuje się znanymi metodami, na przykład według Houben-Weyl, Meth.d.Org.Chem., tom VII, część I, strona 461 ff (1954). Tak na przykład fenylohydrazon 1-dwumetyloamino-3-fenylopentanonu-4 otrzymuje się w następujący sposób:

1-dwumetyloamino-3-fenylopentanon-4 rozpuszcza się w toluenie, zadaje fenylohydrazyną i po dodaniu nasyconego roztworu chlorowodoru w eterze ogrzewa się przez 2—3 godziny pod chłodnicą zwrotną, przy czym w rozdzielaczu oddziela się obliczoną ilość wody. Po oddestylowaniu rozpusz-

czalnika poddaje się pozostałość destylacji frakcjonowanej w próżni.

W ten sam sposób otrzymuje się fenylochydrazony o ogólnym wzorze 2 zestawione w tablicy I.

Tablica I

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A	Temperatura wrzenia °C/mm Hg	Temperatura topnienia °C
1.	CH ₃	H	4-CH ₃ -O-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -		115
2.	CH ₃	4-CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -		64—65
3.	CH ₃	4-Cl	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -		68
4.	CH ₃	H	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	wzór 8	168-72/0,05	
5.	CH ₃	H	C ₆ H ₅	wzór 6		-(CH ₂) ₂ -		121
6.	CH ₃	H	C ₆ H ₅	wzór 7		-(CH ₂) ₂ -		119—121

Pozostałych fenylochydrazonów nie oczyszcza się, lecz stosuje się je jako produkty surowe. Potrzebne do ich wytworzenia aminoketony o wzorze ogólnym 3 w którym R₁, R₃, R₄, R₅ i A mają wyżej podane znaczenie, są albo znane z literatury, albo mogą być otrzymane znanymi metodami, na przykład według W. Wilson, J. Chem. Soc. 1952 strona 6—9. Według tej metody otrzymuje się na przykład aminoketony o wzorze 3 podane w tablicy II.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 można ewentualnie przeprowadzić w sole addycyjne z fizjologicznie tolerowanymi nieorganicznymi lub organicznymi kwasami na przykład z kwasem solnym, bromowodorowym, siarkowym, fosforowym, octowym, benzoesowym, cytrynowym i winowym.

Nowe związki posiadają cenne terapeutyczne właściwości, szczególnie działają one analgetycznie, przeciwpalnie przeciwkaszlowo i spazmolitycznie.

Następujące przykłady służą do bliższego wyjaśnienia sposobu według wynalazku.

Przykład I. 2-metylo-3-fenilo-3-(β-piperydynoetylo)-pseudoindol

89,0 surowego fenylochydrazonu 1-piperydino-3-fenylpentanonu-4 rozpuszcza się w 120,0 g kwasu octowego lodowatego i zadaje podczas chłodzenia 115,0 g eterowego roztworu trójfluorku borowego, rozcieńczonego taką samą ilością kwasu octowego lodowatego. Następnie ogrzewa się mieszaninę reakcyjną w ciągu 2 godzin w łaźni wodnej do temperatury 90°C.

Składniki lotne oddestylowuje się następnie w próżni wytworzonej za pomocą strumienia wodnego, alkalizuje pozostałość 20% roztworem węgla-nu potasowego, rozpuszcza warstwę organiczną w eterze, oddziela roztwór eterowy i suszy go węglanem

potasowym. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika frakcjonuje się surowy produkt w próżni i otrzymuje 25,0 g 2-metylo-3-fenilo-3-(β-piperydynoetylo)-pseudoindolu o temperaturze wrzenia 170—173°C/0,04 mm Hg.

Celem otrzymania chlorowodorku rozpuszcza się oczyszczoną zasadę w bezwodnym eterze i wytrąca ostrożnie sól przez dodanie bezwodnego, eterowego roztworu kwasu solnego. Celem dalszego oczyszczenia wygotowuje się sól w acetonie i przekształca ją z mieszaniny metanol-eter. Temperatura topnienia = 243—244°C.

W ten sam sposób otrzymuje się:

2-metylo-3-fenilo-3-(β-pirolidynoetylo)-pseudoindol o temperaturze wrzenia = 182—187°C/0,22 mm Hg, temperatura topnienia chlorowodorku = 240—244°C, i 2-metylo-3-fenilo-3-(β-morfolinoetylo)-pseudoindol o temperaturze wrzenia = 200°C/0,52 mm Hg, temperatura topnienia chlorowodorku = 228°C.

Przykład II 2-metylo-3-fenilo-3-(β-dwumetyloaminoetylo)-pseudoindol.

60 g fenylochydrazonu i 1-dwumetyloamino-3-fenylpentanonu-4 stapia się razem z 30 ml absolutnego etanolu w temperaturze łaźni 90—100°C. Do tego stopu wprowadza się 60,0 g bezwodnego chlorku cynkowego, przy czym temperatura podnosi się do 100°C. Następnie ogrzewa się w ciągu 5 godzin w łaźni olejowej do temperatury 150°C. Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną zadaje się najpierw 100 ml benzenu, a następnie podczas chłodzenia lodem stężonym amoniakiem aż do reakcji alkalicznej. Warstwę benzenową rozcieńcza się 100 ml eteru i oddziela od warstwy wodnej, następnie przemycza się kilkakrotnie wodą i osusza węglanem potasowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika destyluje się pozostałość w próżni.

Tablica II

	R ₁	R ₃	R ₄	R ₅	A	Temperatura wrzenia °C/mm Hg
1.	CH ₃	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₅ -		-(CH ₂) ₂ -	127—129/0,15
2.	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₃ -	102—108/0,15
3.	CH ₃	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₄ -		-(CH ₂) ₂ -	108—111/0,3
4.	CH ₃	C ₆ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		-(CH ₂) ₂ -	128—131/0,1
5.	CH ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	113—114/0,3
6.	CH ₃	3-CH ₃ -O-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	114—115/0,11
7.	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	110—113/0,14
8.	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	168—170/0,2
9.	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	96—98/0,08
10.	CH ₃	p-CH ₃ -O-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	122—124/0,13
11.	CH ₃	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	136—140/0,2
12.	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	temperatura topnienia 87°C
13.	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	142—143/0,12
14.	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	-CH ₂ -CH= =CH ₂	-(CH ₂) ₂ -	89—91/0,2
15.	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	wzór 9	-(CH ₂) ₂ -	172—173/11
16.	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	wzór 10	-(CH ₂) ₂ -	170—171/11
17.	CH ₃	C ₆ H ₅	wzór 11		-(CH ₂) ₂ -	170—178/0,02
18.	CH ₃	C ₆ H ₅	wzór 12		-(CH ₂) ₂ -	160—175/0,04

Otrzymuje się 32,0 g 2-metylo-3-fenyl-3-(β-dwumetyloaminoetylo)-pseudoinдолu o temperaturze wrzenia = 148—152°C/0,11 mm Hg.

Otrzymuje się dalej następujące sole:

octan — temperatura topnienia = 91°C

chlorowodorek — temperatura topnienia = 244—245°C

bromowodorek — temperatura topnienia = 231°C

Przykład III 2-metylo-3-fenyl-3-(β-dwumetyloaminoetylo)-pseudoinдол

100,0 g fenylhydrazonu 1-dwumetyloamino-3-fenylpentanonu-4 rozpuszcza się w takiej samej ilości kwasu octowego lodowatego, następnie dodaje się mieszaninę 200,0 g stężonego kwasu siarkowego i 460,0 g kwasu octowego lodowatego. Ogrzewa się w ciągu 5 godzin do temperatury 100°C, zagęszcza na wodnej pompie próżniowej do połowy objętości i dodaje podczas chłodzenia wę-

glanu potasowego aż do reakcji alkalicznej. Uwolnioną zasadę wymywa się eterem i po oddestylowaniu rozpuszczalnika poddaje frakcjonowanej destylacji w próżni. Wydajność wynosi 25,0 g. Temperatura wrzenia = 148—152°C/0,1 mm Hg.

W taki sam sposób otrzymano: 2-metylo-3-fenyl-3-(β-dwumetyloaminoetylo)-pseudoinдол o temperaturze wrzenia = 152—153°C/0,11 mm Hg, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 208°C.

Przykład IV 2-metylo-3-fenyl-3-(β-dwumetyloaminoetylo)-pseudoinдол

Do 100 g kwasu polifosforowego dodaje się w temperaturze 70°C porcjami podczas mieszania 50 g fenylhydrazonu 1-dwumetyloamino-3-fenylpentanonu-4, przy czym następuje lekkie podwyższenie temperatury. Następnie miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin w temperaturze 140°C, chłodzi,

rozkłada mieszaninę reakcyjną za pomocą wody i ogrzewa do temperatury 100°C, aż do rozpuszczenia się produktu reakcji. Kwaśny roztwór alkalinizuje się ługiem sodowym podczas chłodzenia i wytrząsa wydzieloną zasadę z eterem. Następnie postępuje się dalej jak podano w przykładzie III.

Przykład V 2-metylo-3-(β-dwumetyloaminoetylo)-3-(p-metoksyfenylo)-pseudoindol

71,0 g fenylohydrazonu 1-dwumetyloamino-3-(p-metyloksyfenylo)-pentanonu-4 ogrzewa się z 60 ml absolutnego etanolu i 100,0 g bezwodnego chloru cynkowego przez 5 godzin w łaźni olejowej do temperatury 150–160°C. Dalej postępuje się jak w przykładzie II i otrzymuje 25,0 g 2-metylo-3-(β-dwumetyloaminoetylo)-3-(p-metoksyfenylo)-pseudoindolu o temperaturze wrzenia = 185–193°C/0,25 mm Hg którego bezbarwny chlorowodorek po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i eteru topnieje w temperaturze 228–229°C.

W taki sam sposób otrzymuje się: 2-metylo-3-(3', 4'-dwumetoksyfenylo)-3-β-dwumetyloaminoetylo)-pseudoindol, o temperaturze wrzenia = 180–190°C/0,09, temperatura topnienia chlorowodoru 217–219°C z surowego fenylohydrazonu 1-dwumetyloamino-3-(3', 4'-dwumetoksyfenylo)-pentanonu-4, 2-metylo-3-(p-tolilo)-3-(β-dwumetyloaminoetylo)-pseudoindol o temperaturze wrzenia 182–185°C/0,45 (temperatura topnienia chlorowodoru = 236–237°C) z nieoczyszczonego fenylohydrazonu 1-dwumetyloamino-3-(p-tolilo)-pentanonu-4, 2-metylo-3-(m-metoksyfenylo)-3-(β-dwumetyloaminoetylo)-pseudoindol o temperaturze wrzenia 158–160°C/0,07 (temperatura topnienia chlorowodoru = 207°C) z nieoczyszczonego fenylohydrazonu 1-dwumetyloamino-3-(m-metoksyfenylo)-pentanonu 4.

2-metylo-3-(p-chlorofenylo)-3-(β-dwumetyloaminoetylo)-pseudoindol o temperaturze wrzenia 156–157°C/0,09 (temperatura topnienia chlorowodoru = 244°C) z surowego fenylohydrazonu 1-dwumetyloamino-3-(p-chlorofenylo)-pentanonu-4.

Przykład VI 2,5-dwumetylo-3-fenylo-3-(β-dwumetyloaminoetylo)-pseudoindol

Z 40,0 g p-tolilohydrazonu 1-dwumetyloamino-3-fenylopentanonu-4 otrzymuje się w taki sam sposób, jak podano w przykładzie V, 24,0 g 2,5-dwumetylo-3-fenylo-3-(β-dwumetyloaminoetylo)-pseudoindolu o temperaturze wrzenia = 158–161°C/0,2, którego bezbarwny chlorowodorek po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i metanolu topnieje w temperaturze 220–222°C.

W podobny sposób otrzymano z odpowiednich fenylohydrazonów: 2-metylo-3-fenylo-3-(β-dwumetyloaminoetylo)-5-chloropseudoindol o temperaturze wrzenia = 158–159°C/0,13 (temperatura topnienia chlorowodoru = 226°C)

2-metylo-3-fenylo-3-(β-dwumetyloaminoetylo)-5-metoksypseudoindol o temperaturze wrzenia = 165–175°C/0,1 (temperatura topnienia chlorowodoru = 212–214°C)

2-metylo-3-fenylo-3-(β-dwumetyloaminoetylo)-7-metoksypseudoindol o temperaturze wrzenia = 170–182°C/0,15 (temperatura topnienia chlorowodoru = 237–239°C).

2-metylo-3-fenylo-3-(β-dwumetyloaminoetylo)-7-

chloropseudoindol o temperaturze wrzenia = 180–185°C/0,1 (temperatura topnienia chlorowodoru = 229°C).

Przykład VII 2-metylo-3-fenylo-3-(γ-dwumetyloaminopropyl)-pseudoindol.

Z 95,0 g nieoczyszczonego fenylohydrazonu 1-dwumetyloamino-4-fenyloheksanonu-5 otrzymuje się według metody podanej w przykładzie V, 41,0 g 2-metylo-3-fenylo-3-(γ-dwumetyloaminopropyl)-pseudoindolu o temperaturze wrzenia = 165–169°C/0,06. Temperatura topnienia chlorowodoru 214–215°C (metanol-eter)

Przykład VIII 2-metylo-3-fenylo-3-(β-dwumetyloamino-α-metyloetylo)-pseudoindol i 2-metylo-3-fenylo-3-(β-dwumetyloamino-β-metyloetylo)-pseudoindol.

Z 30,0 g mieszaniny fenylohydrazonów 2-dwumetyloamino-4-fenyloheksanonu-5 i 1-dwumetyloamino-2-metylo-3-fenylopentanonu-4 można otrzymać według metody podanej w przykładzie II 12,0 g mieszaniny obu wyżej wymienionych związków o temperaturze wrzenia = 148–155°C/0,07. Celem rozdzielania na obydwa składniki rozpuszcza się destylat w eterze naftowym i po ochłodzeniu otrzymuje się 6 g jednego z izomerów o temperaturze topnienia = 98–99°C, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 234°C z mieszaniny octanu etylu i metanolu.

Eterowe ługi macierzyste z powyższego procesu uwalnia się od rozpuszczalnika i frakcjonuje w próżni. Oddziela się frakcję o temperaturze wrzenia = 152–158°C/0,11 i przez dalszą krystalizację z eteru naftowego na zimno izoluje się pozostały izomer o temperaturze topnienia = 98–99°C. Ługi macierzyste po ostatniej krystalizacji odparowuje się i pozostałość rozpuszcza w eterze. Chlorowodorek drugiego izomeru wytrąca się eterowym roztworem kwasu solnego, topi się on w temperaturze 190°C.

Przykład IX. 2,3-dwufenylo-3-(β-dwuetyloaminoetylo)-pseudoindol

Ze 100,0 g surowego fenylohydrazonu 1-dwuetyloamino-3,4-dwufenylobutanonu-4 otrzymuje się według sposobu opisanego w przykładzie II, 23,0 g 2,3-dwufenylo-3-(β-dwuetyloaminoetylo)-pseudoindolu o temperaturze wrzenia = 185–190°C/0,1. Temperatura topnienia = 87°C z eteru naftowego. Temperatura topnienia chlorowodoru = 178°C.

W podobny sposób otrzymuje się: 2,3-dwufenylo-3-(β-dwuetyloaminoetylo)-pseudoindol o temperaturze wrzenia = 175–180°C/0,06 (temperatura topnienia chlorowodoru = 206–208°C) z nieoczyszczonego fenylohydrazonu 1-dwuetyloamino-3,4-dwufenylobutanonu.

Przykład X. 2-metylo-3-fenylo-3-[β-(β-fenyloetylometyloamino)-etylo]-pseudoindol

Z nieoczyszczonego fenylohydrazonu 1-(β-fenyloetylometyloamino)-3-fenylopentanonu-4 otrzymuje się według sposobu opisanego w przykładzie I 2-metylo-3-fenylo-3-[β-(β-fenyloetylometyloamino)-etylo]-pseudoindol o temperaturze wrzenia = 200–210°C/0,15. Temperatura topnienia szczawianu = 170°C.

Przykład XI. 2,3-dwumetylo-3-(β -dwumetyloaminoetylo)-pseudoindol

22,0 g nieoczyszczonego fenylohydrazonu 1-dwumetylo amino-3-metylopentanonu-4 ogrzewa się w 25 ml absolutnego etanolu z 40,0 g bezwodnego chlorku cynkowego w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną i przerabia dalej jak w przykładzie II. Otrzymuje się 14,0 g z 2,3-dwumetylo-3-(β -dwumetyloaminoetylo)-pseudoindolu o temperaturze wrzenia = 79–80°C/0,07. Temperatura topnienia chlorowodoru = 209°C (z mieszaniny metanolu i eteru).

Przykład XII. 2-metylo-3-fenilo-3-[β -(allilometyloamino)-etylo]-pseudoindol

55,0 g surowego fenylohydrazonu 1-(metyloallilomino)-3-fenilo-pentanonu-4 o temperaturze wrzenia = 89–90°C/0,2 ogrzewa się z 25 ml etanolu i 55,0 g bezwodnego chlorku cynkowego w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po destylacji otrzymuje się 20,0 g 2-metylo-3-fenilo-3-[β -(allilometyloamino)-etylo]-pseudoindolu o temperaturze wrzenia = 142 – 143°C/0,08. Temperatura topnienia chlorowodoru = 210°C (z mieszaniny octan etylu i metanolu).

W analogiczny sposób można otrzymać następujące związki: 2-metylo-3-fenilo-3-[β -($\gamma\gamma$ -dwumetyloallilometylo-amino)-etylo]-pseudoindol o temperaturze wrzenia = 151 – 152°C/0,2. Temperatura topnienia kwaśnego maleinianu 141°C. 2-metylo-3-fenilo-3-[β -(cyklopropylometylo - metylo-amino)-etylo]-pseudoindol o temperaturze wrzenia = 147 – 148°C/0,04. Temperatura topnienia chlorowodoru = 235 – 236°C (z mieszaniny octanu etylu i metanolu).

Przykład XIII. 2-metylo-3-fenilo-3-[β -(4-fenylpiperidyno)-etylo]-pseudoindol

Mieszaninę 100 ml absolutnego etanolu i 180 g bezwodnego chlorku cynkowego zadaje się 100 g fenylohydrazonu 1-(4-fenylpiperidyno)-3-fenilo-pentanonu-4 i ogrzewa w ciągu 6 godzin przy temperaturze wewnętrznej 110 – 115°C.

Po ochłodzeniu zadaje się stężonym wodnym roztworem amoniaku aż do reakcji alkalicznej, przy czym oddziela się surowy produkt w postaci oleju przy równoczesnym wydzielaniu ciepła. Wyrzasa się go benzenem, osusza warstwę benzenową węglanem potasowym i oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość destyluje się w próżni, przy czym otrzymuje się 60 gżądanego związku o temperaturze wrzenia = 210 – 220°C/0,05.

Chlorowodorek: temperatura topnienia 188–190°C (z metanolu)

Metanosulfonian: temperatura topnienia 235 – 236°C (z mieszaniny octanu etylu i metanolu)

Sól kwasu migdałowego: temperatura topnienia 194°C

Kwaśny malonian: temperatura topnienia 141°C

Kwaśny maleinian: temperatura topnienia 169–170°C.

Przykład XIV. 2-metylo-3-fenilo-3-[β -(4-fenilo-1,2,5,6-czterowodoropirydino) - etylo]- pseudoindol

25,0 g fenylohydrazonu 1-(4-fenilo-1,2,5,6-czterowodoropirydino)-3-fenilopentanonu-4 poddaje się reakcji z 45,0 g chlorku cynkowego i 25 ml eta-

nolu i przerabia dalej jak podano w przykładzie IV. Otrzymuje się 12 g pseudoindolu o temperaturze wrzenia = 220 – 240°C/0,04. Temperatura topnienia chlorowodoru 216 – 217°C (z mieszaniny octanu etylu i metanolu).

Przykład XV. 2-metylo-3-fenilo-3-[β -fenylopiiperazyno)-etylo]-pseudoindol o wzorze 4

Z roztworu 45 g 1-(fenylopiiperazyno)-3-fenilo-pentanonu-4 o temperaturze wrzenia 190–210°C/0,2 i 14,5 g fenylohydrazyny w toluenie wytwarza się przez dodanie szczypty kwasu toluenosulfonowego oraz ogrzanie fenylohydrazonu, który poddaje się dalszej obróbce po odparowaniu rozpuszczalnika bez dalszego oczyszczania.

60 g otrzymanego surowego fenylohydrazonu 1-(fenylo-piperazyno)-3-fenilo-pentanonu-4 ogrzewa się wraz z 60 ml absolutnego etanolu i 120 g bezwodnego chlorku cynkowego w ciągu 5 – 6 godzin do temperatury wewnętrznej 115°C. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury około 60°C rozkłada się ją ostrożnie stężonym amoniakiem, dodaje wody oraz oddziela warstwę. Oczyszczoną bezwodnym węglanem potasowym warstwę eteru odparowuje się, a pozostałość poddaje destylacji. Otrzymany związek ma temperaturę wrzenia = 225 – 230°C/0,05. Chlorowodorek ma temperaturę topnienia 242°C (octan etylu/metanol).

Przykład XVI. 2-metylo-3-fenilo-3-(β -metyloetylo-amino-etylo)-pseudoindol o wzorze 5

65,5 g 1-(metyloetyloamino)-3-fenilo-pentanonu-4 o temperaturze wrzenia 143°C/12 gotuje się w bezwodnym toluenie z 32 g fenylohydrazyny oraz szczyptą kwasu toluenosulfonowego. Po oddzieleniu wyliczonej ilości wody odparowuje się i przekrystalizowuje z etanolu. Temperatura topnienia 67°C.

80 g 1-(metyloetyloamino)-3-fenilo-pentanonu-4-fenylohydrazonu o temperaturze topnienia 67°C ogrzewa się z 80 ml absolutnego etanolu oraz 160 g bezwodnego chlorku cynkowego w ciągu 6 godzin na łaźni o temperaturze 110 – 115°C. Następnie ostrożnie rozkłada się stężonym amoniakiem, dodaje eter i oddziela warstwę, a pozostałość poddaje destylacji. Otrzymuje się 30 gżądanego pseudoindolu o temperaturze wrzenia = 142 – 145°C/0,2. Chlorowodorek ma temperaturę topnienia 225°C (metanol/octan etylu).

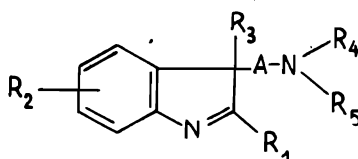
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych zasadowych pochodnych pseudoindoli o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik metylowy lub resztę fenylową, R_2 atom wodoru lub chlorowca, niższy rodnik alkilowy lub niższą grupę alkoksylową, R_3 — niższy rodnik alkilowy lub resztę fenylową ewentualnie podstawioną atomami chlorowca lub niższymi grupami alkilowymi lub alkoksylowymi, R_4 — niższy rodnik alkilowy lub alkenylowy, R_5 — niższy rodnik alkilowy ewentualnie podstawiony resztą cykloalkilową, która ewentualnie zawiera niższe grupy alkilowe lub alkoksylowe, resztę alkenylową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, ewen-

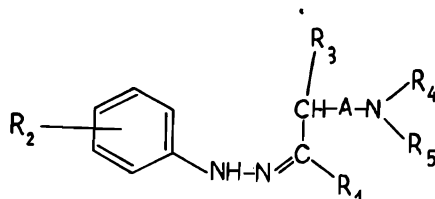
tualnie podstawioną atomem chlorowca, resztę aralkilową lub razem z R_4 i atomem azotu tworzy nasycony lub częściowo nasycony pierścień heterocykliczny, który ewentualnie zawiera dalszy heteroatom i/albo ewentualnie jest podstawiony niższym rodnikiem alkiowym lub resztą fenyłową, która ewentualnie zawiera grupy hydroksylowe, atomy chlorowca lub niższe grupy alkilowe lub alkoksylowe, A — oznacza dwuwartościowy alifatyczny rodnik węglowodorowy o 2-4 atomach węgla, **znamienny tym**, że fenylohydrazon o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 — R_5 i A posiadają wyżej podane

znaczenie, poddaje się cyklizacji w obecności środka kondensującego, który powoduje odszczepianie amoniaku, a otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie znanyymi metodami w sól addycyjną z fizjologicznie tolerowanym nieorganicznym lub organicznym kwasem.

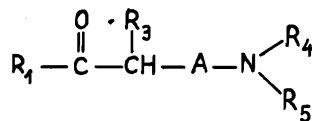
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek kondensujący stosuje się trójfluorok borowy, kwas siarkowy, kwas chlorowodorowy, kwas polifosforowy, chlorek cynkowy lub halogenek metalu ciężkiego.



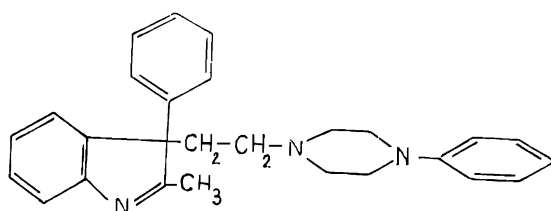
Wzór 1



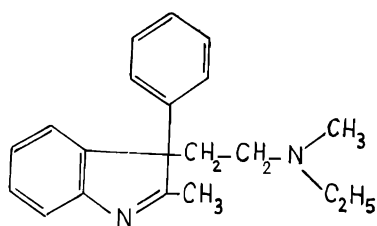
Wzór 2



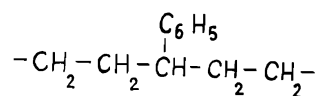
Wzór 3



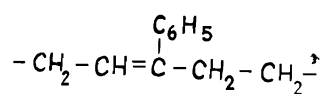
Wzór 4



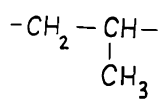
Wzór 5



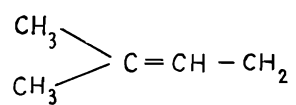
Wzór 6



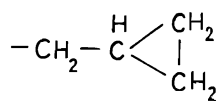
Wzór 7



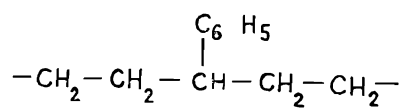
Wzór 8



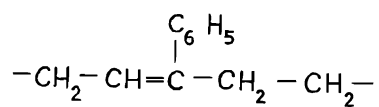
Wzór 9



Wzór 10



Wzór 11



Wzór 12