



Patent dodatkowy

do patentu nr _____

Zgłoszono: 22.10.1970 (P. 144024)

Pierwszeństwo: 24.10.1969 dla zastrz. 2
i 3, 06.07.1970 dla zastrz.
4,5,6 i 7 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 10.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 28.02.1976

MKP C07d 57/00

Int. Cl.² C07D
403/02

CZYTELNIJA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Gerhard Bormann, John Gmünder, Heinrich Wilkens,
Franz Troxler

Uprawniony z patentu: Sandoz A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych sześciowodorobenzindolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych sześciowodorobenzindolu o wzorze 1, w którym X oznacza atom wodoru, chlorowca, rodnik metylowy lub grupę metylotio, a Y oznacza atom wodoru, albo X oznacza atom wodoru, a Y oznacza rodnik metylowy, albo X i Y oznaczają atom chloru.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 otrzymuje się przez reakcję związków o wzorze 2, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, R₁ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a R₂ oznacza niższy rodnik alkilowy, z etylenodwuaminą.

Z wolnych zasad można otrzymać w znany sposób sole addycyjne z kwasami i na odwrót.

Korzystnie poddaje się związki o wzorze 2 reakcji z etylenodwuaminą w obecności kwasu, przy czym jednakże zawsze przynajmniej jeden z reagentów powinien występować częściowo jako wolna zasada. W przypadku, gdy stosuje się związki o wzorze 2a, w którym X, Y i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a R₁' oznacza niższy rodnik alkilowy, korzystne są związki, w których R₁' i R₂ oznaczają rodnik etylowy lub metylowy. Ze związków o wzorze 2b, w którym X, Y i R₂ mają wyżej podane znaczenie, korzystne są te, w których R₂ oznacza rodnik metylowy lub etylowy.

Na przykład postępuje się tak, że sól addycyjną z kwasami związków o wzorze 2, na przykład chlorek, bromowodorek, jodowodorek lub siar-

2

czan traktuje się nadmiarem etylenodwuaminy. Stosunek molowy soli związku o wzorze 2 do etylenodwuaminy wynosi około 1:2—1:6. Reakcję prowadzi się korzystnie w obojętnym w warunkach reakcji polarnym rozpuszczalniku, na przykład w niższym alkanolu, takim jak etanol, izopropanol, w amidzie organicznego kwasu karboksylowego, takim jak dwumetyloformamid, w eterze cyklicznym lub o otwartym łańcuchu, jak dioksan i tym podobnymi, lub w mieszaninie tychże z wodą. Jednakże można także ewentualnie użyć jako rozpuszczalnika dodanej w nadmiarze etylenodwuaminy. Reakcję prowadzi się w podwyższonej temperaturze, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, w ciągu około 2—10 godzin.

Pochodne imidazolin o wzorze 1 otrzymane według wyżej opisanego sposobu można izolować w znany sposób jako wolne zasady lub w postaci soli addycyjnych z kwasami i oczyszczать według znanych metod.

Sposobem według wynalazku korzystnie postępuje się tak, że w przypadku wytwarzania 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-/2-imidazolin-2-yloamino/-benz[cd]indolu, niższy 2-alkilo- względnie niższy 2,3-dwualkilo-1-/1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol-1-ylo/-izotiomocznik poddaje się reakcji z etylenodwuaminą, w przypadku wytwarzania 6-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-/2-imidazolin-2-yloamino/-benz[cd]indolu, niższy 2-alkilo-

względnie niższy 2,3-dwualkilo-6-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol-1-ylo/-izotiomocznik poddaje się reakcji z etylenodwuaminą, w przypadku wytwarzania 6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-/2-imidazolin-2-yloamino/benz[cd]indolu, niższy 2-alkilo- względnie niższy 2,3-dwualkilo-1-/6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-benz[cd]indol-1-ylo/-izotiomocznik poddaje się reakcji z etylenodwuaminą, w przypadku wytwarzania 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-/2-imidazolin-2-yloamino/-6-metylotiobenz[cd]indolu, niższy 2-alkilo- względnie niższy 2,3-dwualkilo-1-/1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-6-metylo-tiobenz[cd]indol-1-ylo/-izotiomocznik poddaje się reakcji z etylenodwuaminą, w przypadku wytwarzania 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-/2-imidazolin-2-yloamino/-8-metylo-benz[c,d]indolu, niższy 2-alkilo- względnie niższy 2,3-dwualkilo-1-/1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-8-metylo-benz[c,d]indol-1-ylo/-izotiomocznik poddaje się reakcji z etylenodwuaminą, a w przypadku wytwarzania 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-/2-imidazolin-2-yloamino/-6-metylo-benz[cd]indolu, niższy 2-alkilo- względnie niższy 2,3-dwualkilo-1-/1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-6-metylo-benz[c,d]indol-1-ylo/-izotiomocznik poddaje się reakcji z etylenodwuaminą. Stosowane jako substraty związki o wzorze 2 są nowe.

Nowe związki o wzorze 2a można otrzymać przez reakcję związków o wzorze 3, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, ze związkami o wzorze 4, w którym R₁' ma wyżej podane znaczenie, otrzymując związki o wzorze 5, w którym X, Y i R₁' mają wyżej podane znaczenie i te przeprowadza się w związki o wzorze 2a przez reakcję z halogenkami alkilowymi, ewentualnie siarczanami alkilowymi w podwyższonej temperaturze, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

Nowe związki o wzorze 2b można otrzymać przez reakcję związków o wzorze 3 z N-benzozioizotiocyanianem lub z mieszaniną rodanku amonu i chloru benzoilu w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku organicznym, na przykład cyklicznym eterze, takim jak czterowodorofuran, w podwyższonej temperaturze, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, otrzymując związki o wzorze 6, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie. Związki o wzorze 6 hydrolizuje się do związków o wzorze 7, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, na przykład przez krótkie ogrzewanie w wodnym roztworze wodorotlenku sodowego i związki o wzorze 7 traktuje się na przykład halogenkami alkilowymi lub siarczanami alkilowymi w podwyższonej temperaturze, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej otrzymując związki o wzorze 2b.

W celu otrzymania stosowanych jako substancje wyjściowe nieznanych związków o wzorze 3 można związki o wzorze 8, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, zredukować na przykład za pomocą cynku w kwasie mrówkowym lub w lodowatym kwasie octowym, korzystnie za pomocą kompleksowych wodoroków metali alkalicznych, takich jak wodorek litowoglinowy, dwuwodoro-bis-/2-metoksyetoksy/-glinian sodowy i tym podob-

nych w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku, na przykład w eterze cyklicznym lub o otwartym łańcuchu, takim jak eter etylowy, w temperaturze około 5–8°.

Przy zastosowaniu kompleksowych wodoroków glinowych można przerabiać mieszaninę reakcyjną na przykład tak, że zadaje się ją wodą, niższym alkanolem i tym podobnymi, fazę organiczną oddziela się, osad odsącza się i przemycza obojętnym w danych warunkach rozpuszczalnikiem organicznym na przykład eterem cyklicznym lub o otwartym łańcuchu jak eter etylowy, czterowodorofuran i tym podobnymi. Po odparowaniu połączonych wysuszonych faz organicznych pozostają jako pozostałość związki o wzorze 3.

Związki o wzorze 3 można, jeśli jest to potrzebne, oczyszczać przeprowadzając je przez reakcję z benzaldehydem w odpowiednie pochodne benzylidenoaminowe i hydrolizując je w warunkach kwasowych.

Związki o wzorze 8 są również nowe i można je otrzymać w znany sposób ze związków o wzorze 9, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie. Praktycznie prowadzi się to na przykład tak, że roztwór związku o wzorze 9 w nadmiarze rozcieńczonego kwasu solnego traktuje się azotynem sodowym.

Związki o wzorze 9a, w którym X¹ oznacza atom chlorowca, rodnik metylowy lub grupę metylo-
a Y¹ oznacza atom wodoru albo X² oznacza atom wodoru, a Y¹ rodnik metylowy albo X¹ i Y¹ oznaczają atom chloru, są także nowe i można je otrzymać w następujący sposób:

1) 6-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol otrzymuje się na przykład przez chlorowanie 1-acetylo-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indolu, na przykład wprowadzając chlor do roztworu 1-acetylo-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indolu w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku organicznym, na przykład w chlorowanym alkanowym węglowodorze, takim jak czterochlorek węgla w temperaturze pokojowej i odacetylowuje się krystalizujący spontanicznie 1-acetylo-6-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol, na przykład przez ogrzewanie w mieszaninie lodowatego kwasu octowego i stężonego kwasu solnego w ciągu około 1–2 godzin.

2) W celu otrzymania 6-bromo-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indolu można 1-acetylo-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol bromować i tak otrzymany spontanicznie krystalizujący 1-acetylo-6-bromo-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol odacetylować. Bromowanie prowadzi się na przykład przez wkraplanie bromu w roztworze obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika organicznego na przykład w kwasie octowym lodowatym w temperaturze około 10–15° w obecności katalitycznej ilości bromowodoru.

Odacetylowanie można prowadzić według sposobu 1) podanego dla 6-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indolu, przez kwasową hydrolizę.

3) 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-6-metylobenz[cd]indol otrzymuje się, na przykład, gdy 1-acetylo-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol nitruje się, na przykład w kwasie octowym lodowa-

tym przez dodanie dymiącego kwasu azotowego w temperaturze około 10°, tworzący się związek nitrowy, który krystalizuje spontanicznie, redukuje się do odpowiedniej aminy, tak otrzymaną pochodną aminową poddaje się dwuazowaniu, na przykład za pomocą azotynu sodowego w roztworze kwasu siarkowego w temperaturze około 0—5°, tak otrzymaną sól dwuazoniową przeprowadza się na przykład za pomocą reakcji Sandmeyera w 1-acetylo-6-cyano-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indol, tak otrzymaną pochodną cyjanową przeprowadza się w 1-acetylo-6-formylo-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indol i tę pochodną formylową redukuje się.

Redukcję tę można przeprowadzić na przykład według metody Wolffa-Kishnera ewentualnie według modyfikacji i ulepszeń tego sposobu na przykład postępując według metody Huanga-Minlona, przy czym jednocześnie odszczepia się hydrolitycznie grupę acetylową.

Redukcję związków nitrowych prowadzi się na przykład za pomocą wodzianu hydrazyny w obecności niklu Raneya w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku organicznym na przykład niższym alkanolu, takim jak metanol, w podwyższonej temperaturze, korzystnie w temperaturze 50—60° mieszając w ciągu około 30 minut.

Po zakończeniu reakcji odsąca się katalizator i odparowuje się ostrożnie do sucha. Otrzymaną pochodną aminową można oczyszczać przez krystalizację z obojętnego w panujących warunkach rozpuszczalnika organicznego, na przykład chlorowanego węglowodoru alkanowego, takiego jak chlorek metylenu.

1-Acetylo-6-formylo-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indol można otrzymać na przykład, gdy odpowiednią pochodną cyjanową potraktuje się podfosforem sodowym i niklem Raneya w mieszaninie lodowatego kwasu octowego, pirydyny i wody i miesza się przez dłuższy czas w temperaturze około 10—25°. Do dalszej obróbki odsąca się katalizator i odparowuje przesącz.

Pozostałość można dalej przerabiać przez wytrząsanie z wodą oraz z niemieszającym się obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku organicznym, na przykład z chlorowanym węglowodorem alkanowym, takim jak chlorek metylenu i odparowanie połączonych faz organicznych. Surową pochodną formylową można oczyszczać w znany sposób na przykład chromatograficznie.

4. 6-fluoro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indol i 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-6-jodobenzo[cd]indol można otrzymać np. według metody Sandmeyera z opisanej w punkcie 3) soli dwuazoniowej.

5. 6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indol otrzymuje się na przykład, gdy otrzymaną jak w punkcie 1) 1-acetylo-6-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indol chloruje się w podwyższonej temperaturze w obojętnym w danych warunkach rozpuszczalniku organicznym w obecności odpowiedniego katalizatora, takiego jak chlorek żelazowy przez wprowadzenie chloru otrzymując 1-acetylo-6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indol i ten odacetylowuje się na przykład przez ogrzewanie w mieszaninie kwasu octo-

wego i stężonego kwasu solnego w ciągu około 1—2 godzin.

6. 6-metylotio-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indol otrzymuje się na przykład, gdy otrzymaną jak w punkcie 3) sól dwuazoniową przeprowadza się na przykład według metody Sandmeyera za pomocą merkaptanu metylowego, korzystnie w obecności brązu miedziowego w temperaturze około 0° w 1-acetylo-6-metylotio-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indol i ten odacetylowuje się drogą alkalicznej hydrolizy, na przykład przez gotowanie w wodno-alkoholowym roztworze wodorotlenku sodowego w ciągu około 30 minut.

7. 8-metylo-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indol można na przykład otrzymać wychodząc z 7-metylograminy, gdy 7-metylograminę czwartorzęduje się na przykład za pomocą jodku metyli, czwartorzędowany związek poddaje się reakcji z estrem dwuetylowym kwasu malonowego w obecności mocnej zasady, takiej jak wodorek sodowy, w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku organicznym w podwyższonej temperaturze, korzystnie w temperaturze 100—150°, produkt reakcji zmydla się drogą alkalicznej hydrolizy, na przykład przez wielogodzinne ogrzewanie z rozcieńczonym wodnym roztworem wodorotlenku metalu alkalicznego i otrzymany kwas dwukarboksylowy przeprowadza się drogą termicznej dekarboksylacji, na przykład w temperaturze 180° w kwas 7-metyloindolo-3-propionowy, ten redukuje się do kwasu 7-metyloindolino-3-propionowego, na przykład amalgamowanym pyłem cynkowym w mieszaninie kwasu octowego i kwasu solnego i następnie poddaje reakcji z chlorkiem benzoilu, na przykład w kwasie octowym, w obecności octanu sodu, otrzymując kwas 1-benzoilo-7-metyloindolino-3-propionowy, tak otrzymany kwas w znany sposób przeprowadza w chlorek kwasowy i ten w reakcji Friedel-Craftsa, na przykład w obecności chlorku glinowego w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku organicznym, na przykład w chlorowanym węglowodorem alkanowym, takim jak chlorek metylenu, poddaje się reakcji zamykania pierścienia otrzymując 1-benzoilo-1,2,2a,3-czterowodoro-8-metylobenzo[cd]indol-5(4H)-on i następnie redukuje grupę CO.

Redukcję tę można przeprowadzić na przykład według metody Wolffa-Kishnera ewentualnie według modyfikacji i ulepszeń tego sposobu na przykład sposobem Huanga-Minlona, przy czym równocześnie odszczepia się hydrolitycznie grupę benzoilową.

O ile otrzymywanie związków wyjściowych nie jest opisane, są one znane albo można je otrzymać według znanych sposobów.

Związki o wzorze I i ich sole addycyjne z kwasami nie są dotychczas opisane w literaturze. Wykazują one interesujące właściwości farmakodynamiczne i mogą zatem być stosowane jako środki lecznicze.

W odrębnym perfundowanych kończynach tylnych królika wywołują utrzymujące się zwężenie naczyń. Na podstawie tego działania można je stosować jako środki zwężające naczynia. Stosowane dawki zależą naturalnie od rodzaju stosowanej

substancji, zaleceń i leczonego stanu. Ogólnie jednakże najlepsze wyniki w testach na zwierzętach osiąga się przy zastosowaniu pojedynczych dawek 1—100 µg na kilogram ciężaru ciała. Dla wyższych ssaków dawka dzienna wynosi około 0,1—10 mg. Do stosowania miejscowego używa się dawki wynoszące około 0,03—3 mg nowych substancji obok stałych lub ciekłych nośników lub rozcieńczalników.

Dodatkowo wykazują w badaniu (Screening) ośrodkowego układu nerwowego u nieuspionych myszy działanie antagonistyczne w stosunku do rezerpiny. Stosowane dawki mogą się zmieniać w zależności od rodzaju stosowanej substancji, zaleceń i leczonego stanu. Ogólnie jednakże najlepsze wyniki w testach na zwierzętach osiąga się stosując dawkę pojedynczą 0,1—30 mg na kilogram ciężaru ciała. Dla większych ssaków dawka dzienna wynosi około 5—500 mg. Dawki te można aplikować ewentualnie w 2—3 częściach po 2—250 mg.

W podanych niżej przykładach, które bliżej wyjaśniają wynalazek nie ograniczając jednak jego zakresu dane temperatury podane są w stopniach Celsjusza i są niekorygowane.

Przykład I. 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-(2-imidazolin-2-yloamino)benzo[cd]indol.

25 g jodowodoru 1-(1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indolilo-1)-2-metyloizotiomocznika i 12,8 ml etylenodwuaminy w 65 ml etanolu ogrzewa się w temperaturze wrzenia mieszaniny w ciągu 2½ godziny. Roztwór odparowuje się do sucha i pozostałość po odparowaniu wytrząsa z chlorkiem metylenu i stężonym roztworem wodorotlenku sodu. Wysuszony nad siarczanem magnezu roztwór w chlorku metylenu odparowuje się do sucha i przeprowadza otrzymany jako pozostałość po odparowaniu 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-(2-imidazolin-2-ylo-amino)benzo[cd]indol bezpośrednio w chlorowodorek o temperaturze topnienia 258°—260° z mieszaniny metanolu i eteru.

Stosowany jako materiał wyjściowy jodowodorek 1-(1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indolilo-1)-2-metyloizotiomocznika otrzymuje się w następujący sposób:

1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indol nitrozuje się w roztworze kwasu solnego w temperaturze pokojowej za pomocą azotynu sodu otrzymując 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-nitrobenzo[cd]indol, w postaci bezbarwnych słupków o temperaturze topnienia 70—71° z mieszaniny eteru z eterem naftowym. Z tego otrzymuje się przez redukcję wodorkiem litowoglinowym w eterze w temperaturze 5—8° 1-amino-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indol o temperaturze topnienia 59—61° z mieszaniny eteru z eterem naftowym. Przez reakcję pochodnej aminowej z benzoilozotiocjanianem we wrzącym czterowodorofuranie i następnie zmydlenie rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodu przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut otrzymuje się 1-(1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indolilo-1)tiomocznik o temperaturze topnienia 182—184° z mieszaniny chlorku metylenu i eteru naftowego. Tiomocznik przez gotowanie w ciągu 4 godzin z jodkiem metylu w metanolu przeprowadza się w jodowodorek 1-(1,2,2a,3,4,5-sześciowodoroben-

zo[cd]indolilo-1)-2-metyloizotiomocznika o temperaturze topnienia 198—201° po krystalizacji z mieszaniny metanolu i eteru.

Przykład II. 6-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-(2-imidazolin-2-ylo-amino)benzo[cd]indol.

Otrzymuje się stosując jodowodorek 1-(6-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indolilo-1)-2-metyloizotiomocznika analogicznie jak w przykładzie I. Otrzymany 6-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-(2-imidazolin-2-ylo-amino)benzo[cd]indol krystalizuje z mieszaniny chlorku metylenu i eteru naftowego dając kryształy o temperaturze topnienia 212—214°.

Stosowany jako materiał wyjściowy jodowodorek 1-(6-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indolilo-1)-2-metyloizotiomocznika otrzymuje się w następujący sposób:

1-acetylo-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indol chloruje się w czterochlorku węgla w temperaturze pokojowej wyliczoną ilością chloru. Otrzymany 1-acetylo-6-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indol o temperaturze topnienia 141—143° (z mieszaniny chlorku metylenu i eteru naftowego) zmydla się przez gotowanie w ciągu 1½ godziny w mieszaninie stężonego kwasu solnego i lodowatego kwasu octowego otrzymując 6-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indol o temperaturze topnienia 109—111° z mieszaniny eteru i eteru naftowego. Ten nitrozuje się w roztworze kwasu solnego w temperaturze 5° azotynem sodu otrzymując 6-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-nitrozobenzo[cd]indol o temperaturze topnienia 123—125° z eteru.

Z tego otrzymuje się przez redukcję wodorkiem litowoglinowym w eterze w temperaturze 5—8° 1-amino-6-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indol o temperaturze topnienia 74—78° z mieszaniny eteru i eteru naftowego. Przez reakcję pochodnej aminowej z benzoilozotiocjanianem we wrzącym czterowodorofuranie i następnie zmydlenia za pomocą rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu ogrzewając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut otrzymuje się 1-(6-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indolilo-1)tiomocznik o temperaturze topnienia 226—228° z mieszaniny metanolu i eteru. Tiomocznik przez gotowanie z jodkiem metylu w metanolu w ciągu 4 godzin przeprowadza się w jodowodorek 1-(6-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indolilo-1)-2-metyloizotiomocznika, który krystalizuje z mieszaniny metanolu i eteru dając produkt o temperaturze topnienia 174—177°.

Przykład III. 6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-(2-imidazolin-2-ylo-amino)-benzo[cd]indol.

12 g jodowodoru 1-(6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-benzo[cd]indolilo-1)-2-metyloizotiomocznika i 18 ml etylenodwuaminy ogrzewa się w 36 ml etanolu w ciągu 10 godzin w temperaturze wrzenia mieszaniny. Roztwór odparowano do sucha i pozostałość po odparowaniu rozdziela się pomiędzy chlorek metylenu i stężony roztwór wodorotlenku sodu. Roztwór w chlorku metylenu wysuszony nad siarczanem magnezu odparowuje się do sucha. Otrzymany jako pozostałość po odparo-

waniu 6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-(2-imidazolin-2-yllo-amino)-benzo[cd]indol krystalizuje z mieszaniny chlorku metylenu i eteru dając produkt o temperaturze topnienia 200—202°.

Stosowany jako produkt wyjściowy jodowodorek 1-(6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indolilo-1)-2-metyloizotiomocznika otrzymuje się w następujący sposób:

1-acetylo-6-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indol (o temperaturze topnienia 141—143°, z mieszaniny chlorku metylenu i eteru naftowego) chloruje się we wrzącym czterochlorku węgla w obecności trójchlorku żelazowego przez wprowadzenie chloru otrzymując 1-acetylo-6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indol o temperaturze topnienia 170—172° z mieszaniny chlorku metylenu i eteru. Następnie przez gotowanie go w ciągu 2 godzin w mieszaninie stężonego kwasu solnego i lodowatego kwasu octowego otrzymuje się 6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indol o temperaturze topnienia 103—105° z mieszaniny eteru i eteru naftowego. Otrzymany produkt nitrozuje się w roztworze kwasu solnego w temperaturze 5° za pomocą azotynu sodowego otrzymując 6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-nitrozo-benzo[cd]indol o temperaturze topnienia 179—181° z mieszaniny chlorku metylenu i eteru naftowego. Przez redukcję za pomocą wodorku litowoglinowego w eterze w temperaturze 5—8° otrzymuje się 1-amino-6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indol o temperaturze topnienia 101—103° z mieszaniny chlorku metylenu i eteru naftowego.

Przez reakcję pochodnej aminowej z benzoizotiocyanianem we wrzącym czterowodorofuranie i następnie zmydlenie za pomocą rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut otrzymuje się 1-(6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indolilo-1)tiomocznik o temperaturze topnienia 230—232° z mieszaniny metanolu, chlorku metylenu i eteru. Tiomocznik przeprowadza się przez gotowanie w ciągu 1 godziny z jodkiem metylu w metanolu w jodowodorek 1-(6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indolilo-1)-2-metyloizotiomocznika, który krystalizuje z mieszaniny metanolu i eteru dając produkt o temperaturze topnienia 210—212°.

Przykład IV. 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-(2-imidazolin-2-yllo-amino)-6-metylotiobenzo[cd]indol.

Jodowodorek 1-(1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-6-metylotiobenzo[cd]indolilo-1)-2-metyloizotiomocznika i etylenodwuaminę gotuje się w ciągu 2 godzin i przerabia się tak jak opisano w przykładzie I. Tak otrzymany 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-(2-imidazolin-2-yllo-amino)-6-metylotiobenzo[cd]indol przeprowadza się bezpośrednio w wodoromaleinian, który po krystalizacji z mieszaniny metanolu i eteru topnieje w temperaturze 191—192°.

Stosowany jako produkt wyjściowy jodowodorek 1-(1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-6-metylotiobenzo[cd]indolilo-1)-2-metyloizotiomocznika otrzymuje się w następujący sposób:

1-acetylo-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indol nitruje się w temperaturze 10° w kwasie octowym lodowatym za pomocą dymiącego kwasu azotowego. Otrzymany 1-acetylo-1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-

-6-nitrobenzo[cd]indol o temperaturze topnienia 174—175° z mieszaniny chlorku metylenu i eteru redukuje się w mieszaninie czterowodorofuranu i metanolu w temperaturze 50—60° za pomocą wodoru hydrazyny w obecności niklu Raneya otrzymując 1-acetylo-6-amino-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indol o temperaturze topnienia 147—149° z mieszaniny chlorku metylenu i eteru naftowego. Pochodną aminową w roztworze kwasu siarkowego w temperaturze 0—5° za pomocą azotynu sodowego poddaje się dwuazowaniu i tak otrzymaną sól dwuazoniową za pomocą reakcji Sandmeyera z merkaptanem metylowym w obecności brązu miedziowego w temperaturze 0° przeprowadza się w 1-acetylo-1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-6-metylotiobenzo[cd]indol o temperaturze topnienia 127—129° z mieszaniny chlorku metylenu i eteru. Przez gotowanie w etanolu z rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego w ciągu 30 minut otrzymuje się 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-6-metylotiobenzo[cd]indol, którego wodoromaleinian wykrystalizowany z mieszaniny metanolu i eteru topnieje w temperaturze 121—123°. Otrzymany produkt nitrozuje się w rozcieńczonym roztworze kwasu solnego i lodowatego kwasu octowego w temperaturze 0° za pomocą azotynu sodu otrzymując 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-6-metylotio-1-nitrozo-benzo[cd]indol o temperaturze topnienia 94—97° z mieszaniny chlorku metylenu i eteru.

Z tego otrzymuje się przez redukcję wodorkiem litowoglinowym w eterze w temperaturze 5—10° 1-amino-1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-6-metylotiobenzo[cd]indol, którego wodoromaleinian wykrystalizowany z mieszaniny metanolu i eteru wykazuje temperaturę topnienia 108—109°. Przez reakcję pochodnej aminowej z benzoizotiocyanianem we wrzącym czterowodorofuranie i następnie zmydlenie za pomocą rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodowego ogrzewając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut otrzymuje się 1-(1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-6-metylotiobenzo[cd]indolilo-1)tiomocznik o temperaturze topnienia 205—207° z mieszaniny chlorku metylenu, metanolu i eteru.

Tiomocznik przez gotowanie w ciągu 2 godzin z jodkiem metylu w metanolu przeprowadza się w jodowodorek 1-(1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-6-metylotiobenzo[cd]indolilo-1)-2-metyloizotiomocznika, który wykrystalizowany z mieszaniny metanolu i octanu etylu daje produkt o temperaturze topnienia 142—144°.

Przykład V. 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-(2-imidazolin-2-yllo-amino)-8-metylobenzo[cd]indol.

Według postępowania opisanego w przykładzie I jodowodorek 1-(1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-8-metylobenzo[cd]indolilo-1)-2-metyloizotiomocznika poddaje się reakcji z etylenodwuaminą i przerabia dalej. Tak otrzymany 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-(2-imidazolin-2-yllo-amino)-8-metylobenzo[cd]indol przeprowadza się bezpośrednio w jego chlorowodorek o temperaturze topnienia 240—242° z mieszaniny metanolu i eteru.

Stosowany jako materiał wyjściowy jodowodorek 1-(1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-8-metylobenzo[cd]indolilo-1)-2-metyloizotiomocznika otrzymuje się w następujący sposób:

7-metyloaminę przeprowadza się za pomocą jodku metylu w metylojodek. Produkt ten poddaje się reakcji z estrem dwuetylowym kwasu malonowego w obecności wodoru sodowego we wrzącym ksylenie i następnie zmydla przez gotowanie w ciągu 7 godzin w rozcieńczonym roztworze wodorotlenku sodowego, a potem przez dekarboksylację w temperaturze 180° otrzymuje się kwas 7-metyloindolo-3-propionowy o temperaturze topnienia 117—119° z mieszaniny eteru i eteru naftowego. Kwas ten w mieszaninie rozcieńczonego kwasu solnego i lodowatego kwasu octowego w temperaturze 95° redukuje się za pomocą pyłu cynkowego w obecności chlorku rtęciowego do kwasu 7-metyloindolino-3-propionowego, który bez scharakteryzowania przeprowadza się w lodowatym kwasie octowym w obecności octanu sodu w temperaturze pokojowej za pomocą chlorku benzoilu w kwas 1-benzilo-7-metyloindolino-3-propionowy o temperaturze topnienia 165—167° z chlorku metylenu.

Z produktu tego otrzymuje się za pomocą pięciocchlorku fosforu w chlorku metylenu w temperaturze 5—10° chlorek kwasowy i następnie w reakcji Friedel Craftsa w obecności chlorku glinowego we wrzącym chlorku metylenu otrzymuje się 1-benzilo-1,2,2a,3-czterowodoro-8-metylobenzo[cd]indol-5-(4H)-on o temperaturze topnienia 169—171° z mieszaniny chlorku metylenu, metanolu i eteru.

Przez reakcję Huang-Minlona z jednoczesnym odszczepieniem grupy benzoilowej otrzymuje się 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-8-metylobenzo[cd]indol o temperaturze topnienia 81—82° z eteru naftowego. Ten zaś w roztworze kwasu solnego w temperaturze 0—5° za pomocą azotynu sodowego nitrozuje się otrzymując 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-8-metylo-1-nitrozobeno[cd]indol o temperaturze topnienia 83—85° z mieszaniny eteru i eteru naftowego.

Przez redukcję wodorkiem litowoglinowym w eterze w temperaturze 5° otrzymuje się 1-amino-1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-8-metylobenzo[cd]indol o temperaturze topnienia 162—164°C z mieszaniny metanolu i eteru w postaci chlorowodoru. Przez reakcję pochodnej aminowej z benzoiloizotiocyanianem we wrzącym czterowodorofuranie i następnie zmydlenie za pomocą rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu gotując pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut otrzymuje się 1-(1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-8-metylobenzo[cd]indolilo-1)tiomocznik o temperaturze topnienia 214—215° z mieszaniny chlorku metylenu, metanolu i eteru. Tiomocznik przez gotowanie w ciągu 2 godzin z jodkiem metylu w metanolu przeprowadza się w jodowodorek 1-(1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-8-metylobenzo[cd]indolilo-1)-2-metyloizotiomocznika, który krystalizuje z mieszaniny metanolu i eteru dając produkt o temperaturze topnienia 200—202°.

Przykład VI. 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-(2-imidazolin-2-ylo-amino)-6-metylobenzo[cd]indol.

12 g jodowodoru 1-(1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-8-metylobenzo[cd]indolilo-1)-2-metyloizotiomocznika i 12 ml etylenodwuaminy w 60 ml etanolu, gotuje się w ciągu 2 godzin tak, jak opisano w przykładzie I i przerabia dalej. Tak otrzymany 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-(2-imidazolin-2-ylo-amino)-6-metylobenzo[cd]indol przeprowadza się bezpośrednio

w jego chlorowodorek, który krystalizuje z mieszaniny metanolu i eteru dając produkt o temperaturze topnienia 238—239°.

Stosowany jako produkt wyjściowy jodowodorek 1-(1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-6-metylobenzo[cd]indolilo-1)-(2-metyloizotiomocznika otrzymuje się w następujący sposób:

1-acetylo-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobeno[cd]indol nitruje się w temperaturze 10° w lodowatym kwasie octowym za pomocą dymiącego kwasu azotowego. Otrzymany 1-acetylo-1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-6-nitrobzo[cd]indol o temperaturze topnienia 174—175° z chlorku metylenu-eteru redukuje się w metanolu w temperaturze 50—60° wodzianem hydrazyny w obecności niklu Raneya do 1-acetylo-6-amino-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobeno[cd]indolu o temperaturze topnienia 147—149° z mieszaniny chlorku metylenu i eteru naftowego.

Pochodną aminową w roztworze kwasu siarkowego w temperaturze 0—5° poddaje się dwuazowaniu za pomocą azotynu sodowego i tak otrzymaną sól dwuazoniową przeprowadza się według reakcji Sandmeyera za pomocą cyjanku miedziawego w temperaturze 60° w 1-acetylo-6-cyjano-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobeno[cd]indol o temperaturze topnienia 169—171° z mieszaniny chlorku metylenu i eteru naftowego. Z produktu tego przez mieszanie w ciągu 20 godzin z podfosforem sodowym i niklem Raneya w mieszaninie lodowatego kwasu octowego, pirydyny i wody w temperaturze pokojowej otrzymuje się 1-acetylo-6-formylol, 1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobeno[cd]indol o temperaturze topnienia 145—147° z mieszaniny chlorku metylenu i eteru naftowego, ten według metody Huang-Minlona z jednoczesnym odszczepieniem grupy acetylowej przeprowadza się w 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-6-metylobenzo[cd]indol, który wykryształizowany z mieszaniny metanolu i wody ma temperaturę topnienia 86—88°.

Otrzymany produkt nitrozuje się w roztworze kwasu solnego w temperaturze 5° za pomocą azotynu sodowego otrzymując 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-6-metylo-1-nitrobzo[cd]indol o temperaturze topnienia 103—105° z eteru. Z produktu tego otrzymuje się przez redukcję wodorkiem litowoglinowym w eterze w temperaturze 5—8° 1-amino-1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-6-metylobenzo[cd]indol w postaci chlorowodoru wykryształizowanego z mieszaniny metanolu i eteru, o temperaturze topnienia 185—187°. Przez reakcję pochodnej aminowej z N-benziloizotiocyanianem we wrzącym czterowodorofuranie i następnie przez zmydlenie rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodu ogrzewając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut otrzymuje się 1-(1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-6-metylobenzo[cd]indolilo-1)tiomocznik, który wykryształizowany z mieszaniny chlorku metylenu i metanolu ma temperaturę topnienia 209—211°. Tiomocznik przeprowadza się przez gotowanie w ciągu 2 godzin z jodkiem metylu w metanolu w jodowodorek 1-(1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-6-metylobenzo[cd]indolilo-1)-2-metyloizotiomocznika, który po krystalizacji z mieszaniny metanolu i eteru ma temperaturę topnienia 167—169°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych sześciowodorobenzindolu o wzorze 1, w którym X oznacza atom wodoru, chlorowca, rodnik metylowy lub grupę metylotio, a Y oznacza atom wodoru, albo X oznacza atom wodoru, a Y oznacza rodnik metylowy, albo X i Y oznaczają atom chloru, **znamienny tym**, że związki o wzorze 2, w którym X i Y mają znaczenie wyżej podane, R₁ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a R₂ oznacza niższy rodnik alkilowy, poddaje się reakcji z etylenodwuaminą i tak otrzymane związki o wzorze 1 uzyskuje w postaci zasad lub jako sole addycyjne z kwasami.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-(2-imidazolin-2-yloamino)-benz[cd]indolu, niższy 2-alkilo-względnie niższy 2,3-dwualkilo-1-(1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol-1-ylo)-izotiomocznik poddaje się reakcji z etylenodwuaminą.

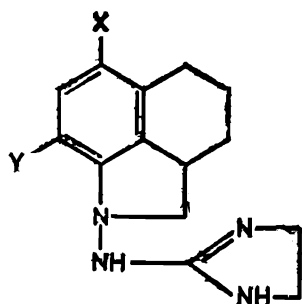
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 6-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-(2-imidazolin-2-yloamino)-benz[cd]indolu, niższy 2-alkilo względnie niższy 2,3-dwualkilo-6-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol-1-ylo)-izotiomocznik poddaje się reakcji z etylenodwuaminą.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-(2-imidazolin-2-yloamino)-benz[cd]indolu, niższy 2-alkilo względnie niższy 2,3-dwualkilo-1-(6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol-1-ylo)-izotiomocznik poddaje się reakcji z etylenodwuaminą.

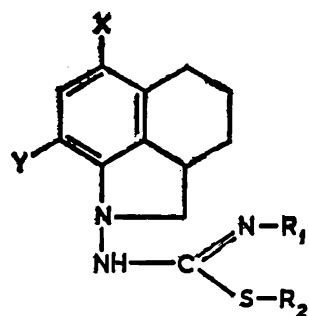
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-(2-imidazolin-2-ylo-amino)-6-metylotiobenz[cd]indolu, niższy 2-alkilo-względnie niższy 2,3-dwualkilo-1-(1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-6-metylotiobenz[cd]indol-1-ylo)-izotiomocznik poddaje się reakcji z etylenodwuaminą.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-(2-imidazolin-2-ylo-amino)-8-metylo-benz[cd]indolu, niższy 2-alkilo-względnie niższy 2,3-dwualkilo-1-(1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-8-metylo-benz[cd]indol-1-ylo)-izotiomocznik poddaje się reakcji z etylenodwuaminą.

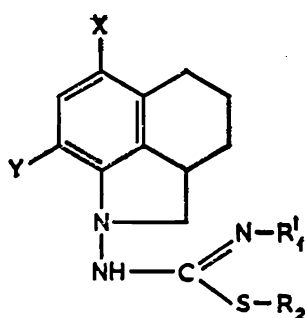
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-1-(2-imidazolin-2-ylo-amino)-6-metylobenz[cd]indolu, niższy 2-alkilo-względnie niższy 2,3-dwualkilo-1-(1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-6-metylobenz[cd]indol-1-ylo)-izotiomocznik poddaje się reakcji z etylenodwuaminą.



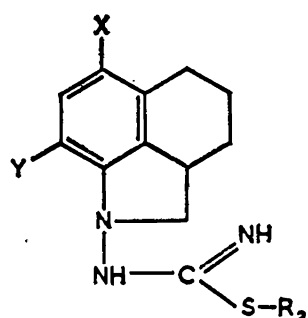
WZÓR 1



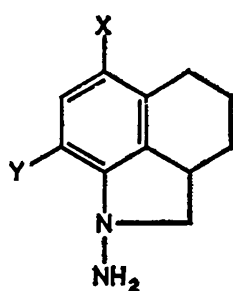
WZÓR 2



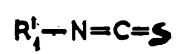
WZÓR 2a



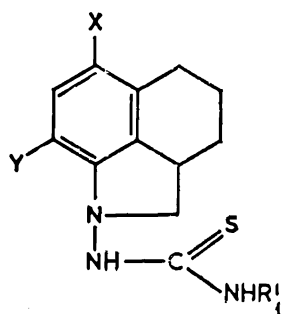
WZÓR 2b



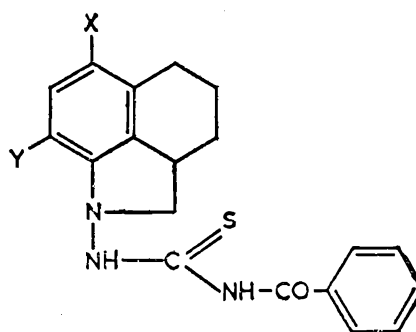
WZÓR 3



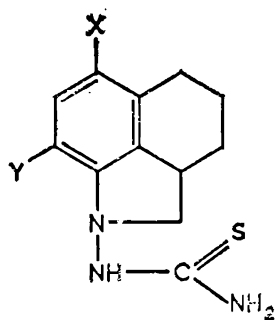
WZÓR 4



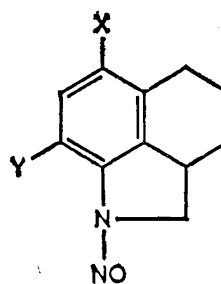
WZOR 5



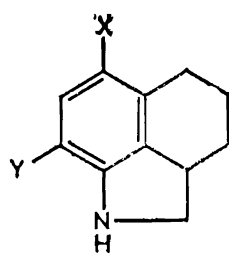
WZOR 6



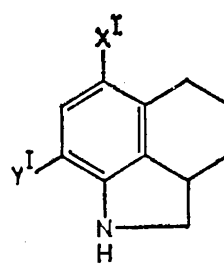
WZOR 7



WZOR 8



WZOR 9



WZOR 9a