

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

90009

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07d 27/72

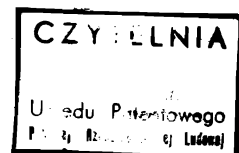
Zgłoszono: 15.07.74 (P. 172743)

Pierwszeństwo: _____

Int. Cl.² C07D 209/90

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 15.10.1977



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sandoz Aktiengesellschaft, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych związków heterocyklicznych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków heterocyklicznych o wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę hydroksylową lub grupę acetalową o wzorze 7, w którym n oznacza liczbę całkowitą 1–5, a R_3 i R_4 oznaczają grupy alkilowe o 1–4 atomach węgla lub razem oznaczają łańcuch alkilenowy o 2–3 atomach węgla, R_2 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1–4 atomach węgla lub grupę fenyloalkilową o 7–9 atomach węgla która ewentualnie może być mono- lub dwupodstawiona w reszcie fenylowej chlorowcem, grupami alkilowymi o 1–4 atomach węgla lub grupami alkoksylowymi o 1–4 atomach węgla, X oznacza atom wodoru, a Y oznacza grupę metylową, albo X oznacza grupę metylotio albo grupę dwualkiloaminową, której każdy łańcuch alkilowy zawiera 1–4 atomów węgla, a Y oznacza atom wodoru albo X oznacza atom chloru lub bromu, a Y oznacza atom chloru, albo w przypadku, gdy R_1 oznacza wyżej wspomnianą grupę acetalową, X oznacza również atom wodoru, chloru, bromu lub grupę metylową, a Y oznacza atom wodoru, oraz ich soli addycyjnych z kwasami. Symbol n oznacza w szczególności 1 lub 2.

W przypadku, gdy R_3 i R_4 oznaczają grupy alkilowe, zawierają one zwłaszcza 1 lub 2 atomy węgla, jeżeli zaś oznaczają razem łańcuch alkilenowy, zawiera on zwłaszcza 2 atomy węgla.

W przypadku, gdy R_2 oznacza grupę alkilową, zawiera ona zwłaszcza 1 lub 2 atomy węgla. W przypadku, gdy R_2 oznacza grupę fenyloalkilową, jej łańcuch alkilowy zawiera w szczególności 1 lub 2 atomy węgla, przy czym ewentualne podstawniki alkilowe lub alkoksylowe reszty fenylowej zawierają korzystnie 1 lub 2 atomy węgla.

W przypadku, gdy X oznacza grupę dwualkiloaminową, jej łańcuchy alkilowe zawierają zwłaszcza 1 albo 2 atomy węgla.

Chlorowiec oznacza w szczególności chlor lub brom, korzystnie chlor.

Według wynalazku nowe związki o wzorze 1 i ich sole addycyjne z kwasami otrzymuje się przez reakcję związku o wzorze 2, w którym X , Y i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a R_5 oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, ze związkiem o wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie i tak otrzymane związki o wzorze 1 uzyskuje się w postaci zasady lub soli addycyjnej z kwasem.

Podstawnik R_5 oznacza zwłaszcza grupę metylową.

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

Według wynalazku wytwarzanie związków o wzorze 1 można prowadzić analogicznie do znanych metod wytwarzania związków guanidynowych.

Reakcję związków o wzorze 2 ze związkami o wzorze 3 prowadzi się korzystnie w obecności kwasu mineralnego. Korzystnie proces prowadzi się w obecności przynajmniej jednego równoważnika kwasu mineralnego w odniesieniu do związku o wzorze 2, przy czym związki o wzorze 2 lub 3 stosuje się korzystnie w postaci częściowo nieprotonowanej.

Postępuje się na przykład tak, że wprowadza się w reakcję sól addycyjną z kwasem związku o wzorze 2, taką jak chlorowodorek, bromowodorek, jodowodorek lub siarczan, z nadmiarem związku o wzorze 3. Korzystny stosunek molowy soli związków o wzorze 2 do związków o wzorze 3 wynosi około 1:2 do 1:6. Reakcję prowadzi się w podwyższonej temperaturze. W przypadku, gdy R_1 oznacza grupę hydroksylową, temperatura wynosi korzystnie 65–100°, w przypadku gdy R_1 oznacza grupę acetalową, temperatura wynosi zwłaszcza około 120°C. Reakcję można prowadzić w obojętnym organicznym rozpuszczalniku. W przypadku, gdy R_1 oznacza grupę hydroksylową, reakcję prowadzi się zwłaszcza w obojętnym w warunkach reakcji polarnym rozpuszczalniku, np. w niższym alkanolu, takim jak etanol, izopropanol, w amidzie organicznego kwasu karboksylowego, takim jak dwumetyloformamid, w eterze o otwartym łańcuchu lub cyklicznym, takim jak dioksan itd, lub w mieszaninie tych rozpuszczalników z wodą. W przypadku, gdy R_1 oznacza grupę acetalową, stosuje się zwłaszcza jako rozpuszczalnik nadmiar stosowanego związku o wzorze 3.

Wytworzone w powyższy sposób związki guanidyny o wzorze 1 można wyodrębniać w postaci zasad lub w postaci ich soli addycyjnych z kwasami i oczyszczać w znany sposób. W przypadku, gdy R_1 oznacza grupę acetalową, należy przy wyodrębnianiu w postaci soli addycyjnej z kwasem mieć na uwadze nietrwałość grupy acetalowej wobec kwasu, w związku z czym należy zachować łagodne warunki operacji i unikać nadmiaru kwasu.

Stosowane jako produkty wyjściowe związki o wzorze 2 są znane lub można je wytwarzać analogicznie do podanego w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 674 801 sposobu, wychodząc z odpowiednich związków o wzorze 4, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie.

Pośród związków o wzorze 4 związki o wzorze 4a, w którym X^+ oznacza grupę dwualkiloaminową, w której grupy alkilowe zawierają po 1–4 atomów węgla, a Y^- oznacza atom wodoru, albo X^I oznacza atom bromu, a Y^I oznacza atom chloru, są związkami nowymi.

Związki o wzorze 4a otrzymuje się przez odacetylowanie odpowiednich związków 1-acetylowych.

Związki o wzorze 5, w którym Alk oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, otrzymuje się, zwykle przez nitrowanie 1-acetylo-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indolu, redukcję otrzymanego 6-nitro-związku do odpowiedniego związku 6-aminowego, który następnie alkiluje się za pomocą jodku alkilowego.

Do 1-acetylo-6-bromo-8-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indolu dochodzi się, przez chlorowanie 1-acetylo-6-bromo-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indolu, zwykle gazowym chlorem, w obecności sproszkowanego żelaza.

Związki o wzorze 3 są znane.

Związki o wzorze 1 i ich sole addycyjne z kwasami, określane dalej krótko jako nowe substancje, nie były dotychczas w literaturze opisane. Odznaczają się one interesującymi właściwościami farmakodynamicznymi i z tego względu mogą być stosowane jako środki lecznicze. Posiadają one w szczególności działanie salidiuretyczne, jak to się okazało w badaniach na zwierzętach, na przykład na szczurach (metoda E. Flickiger badania czynności nerek), stosując dawki około 0,1–10 mg/kg doustnie. Na podstawie ich właściwości salidiuretycznych można je stosować jako salidiuretyki. Stosowane dawki mogą się zmieniać w zależności od rodzaju substancji, sposobu jej podawania i stanu traktowanego osobnika. Na ogół jednak uzyskuje się zadowalające wyniki przy dawkach około 0,1–10 mg/kg. Dawkę tę można w razie potrzeby podawać podzieloną na 2–4 części. Dla większych ssaków dawka dzienna wynosi około 5–50 mg. Do stosowania doustnego dawki częściowe zawierają około 1–20 mg nowych substancji obok stałych lub ciekłych nośników.

Jako leki związki o wzorze 1 albo ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami, mogą być stosowane same lub w odpowiedniej formie preparatu leczniczego z farmakologicznie obojętnymi substancjami pomocniczymi.

Szczególnie wyróżniającymi się przedstawicielami tej klasy związków są związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę hydroksylową, a R_2 , X i Y mają wyżej podane znaczenie, zwłaszcza 1-/6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzo[cd]indol-1-ylo/-2-hydroksyguanidyna i 1-/1,2,2a,3,4,5-sześciowodoro-6-metylotiobenzo[cd]indol-1-ylo/-2-hydroksyguanidyna.

O ile wytwarzanie związków wyjściowych nie jest opisane są one znane lub można je wytwarzać znanymi sposobami, lub analogicznie do opisanych tu sposobów lub analogicznie do znanych sposobów.

W następujących przykładach, mających na celu wyjaśnienie wynalazku, wszystkie temperatury występują w stopniach Celsjusza i są nie korygowane.

Przykład I. 1-/1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzotio-6-metylotio-benzo[cd]indol-1-ylo/-2-hydroksyguanidyna.

5,85 g chlorowodoru 1-/1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzotio-6-metylotio-benzo[cd]indol-1-ylo/-2-metyloizotiomocznika i 4,9 g chlorowodoru hydroksylaminy zawieszają się w 115 ml etanolu i po dodaniu 3 g etanolu potasu ogrzewa do wrzenia w ciągu 1,5 godziny. Po oziębieniu odsysa się chlorek potasowy i nadmiar chlorowodoru hydroksylaminy i odparowuje przesącz do sucha. Pozostałość po odparowaniu rozpuszcza się w etanolu, roztwór przesącza klarownie i zatęża. Do przezroczystego roztworu dodaje się eter, przy czym wykrystalizowuje chlorowodorek związku tytułowego, który po ponownym przekrystalizowaniu z etanolu/eteru wykazuje temperaturę topnienia 172–174°.

Analogicznie jak w przykładzie I otrzymuje się:

1-/6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzotio-6-metylotio-benzo[cd]indol-1-ylo/-2-hydroksyguanidynę o temperaturze topnienia chlorowodoru 210–211° C z układu metanol/eter, wychodząc

z chlorowodoru 1-/6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzotio-6-metylotio-benzo[cd]indol-1-ylo/-2-metyloizotiomocznika,

1-/1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzotio-8-metylobenzo[cd]indol-1-ylo/-2-hydroksyguanidynę,

temperatura topnienia chlorowodoru 176–177° z układu etanol/eter, wychodząc

z chlorowodoru 1-/1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzotio-8-metylobenzo[cd]indol-1-ylo/-2-metyloizotiomocznika,

temperatura topnienia 212–214° z układu etanol/eter,

1-/6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzotio-6-metylotio-benzo[cd]indol-1-ylo/-2-hydroksy-3-metyloguanidynę

temperatura topnienia wodoromaleinianu 124–126° z układu metanol/eter, wychodząc

z chlorowodoru 1-/6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzotio-6-metylotio-benzo[cd]indol-1-ylo/-2,3-dwumetyloizotiomocznika,

temperatura topnienia 212–214° z układu metanol/eter,

3-p-chlorobenzotio-1-/6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzotio-6-metylotio-benzo[cd]indol-1-ylo/-2-hydroksyguanidynę

temperatura topnienia 152–153° z układu metanol/eter naftowy, wychodząc

z chlorowodoru 3-p-chlorobenzotio-1-/6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzotio-6-metylotio-benzo[cd]indol-1-ylo/-2-metylo-

izotiomocznika temperatura topnienia 189–191° z układu etanol/eter,

1-/6-bromo-8-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzotio-6-metylotio-benzo[cd]indol-1-ylo/-2-hydroksyguanidynę

temperatura topnienia chlorowodoru 206–207° z układu etanol/eter wychodząc

z chlorowodoru 1-/6-bromo-8-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzotio-6-metylotio-benzo[cd]indol-1-ylo/-2-metyloizotiomocznika

temperatura topnienia 160–162° z układu metanol/eter,

1-/6-dwumetyloamino-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzotio-6-metylotio-benzo[cd]indol-1-ylo/-2-hydroksyguanidynę

temperatura topnienia 118–120° z octanu etylu/eteru, wychodząc z chlorowodoru

1-/6-dwumetyloamino-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzotio-6-metylotio-benzo[cd]indol-1-ylo/-2-metyloizotiomocznika.

Przykład II. 2-/2,2-dwuetoksyetylo-1-/1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzotio-8-metylo-benzo[cd]indol-1-ylo/-

-guanidyna.

7,5 g chlorowodoru 1-/1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzotio-8-metylo-benzo[cd]indol-1-ylo/-2-metyloizotiomocznika i 10,2 g dwuetyloacetalu aminoacetaldehydu ogrzewa się w ciągu 1,5 godziny w temperaturze łaźni 120° C. Nadmiar dwuetyloacetalu aminoacetaldehydu odparowuje się w próżni, a pozostałość po odparowaniu wytrząsa się z octanem etylu i 1n ługiem sodowym. Wysuszoną nad siarczanem magnezu fazę octanu etylu odparowuje się do sucha. Związek tytułowy krystalizuje z układu eter/ eter naftowy (temperatura topnienia 93–95°).

Analogicznie jak w przykładzie II można wytwarzać następujące związki:

1-/6-bromo-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzotio-6-metylotio-benzo[cd]indol-1-ylo/-2,2-dwuetoksyetylo/-guanidynę,

temperatura topnienia 151–153° z octanu etylu, wychodząc z jodowodoru

1-/6-bromo-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzotio-6-metylotio-benzo[cd]indol-1-ylo/-2-metyloizotiomocznika,

temperatura topnienia 187–189° C z układu metanol/eter,

2-/2,2-dwuetoksyetylo-1-/1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzotio-6-metylotio-benzo[cd]indol-1-ylo/-guanidynę

temperatura topnienia 98–99° z układu eter/eter naftowy, wychodząc z jodowodoru

1-/1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzotio-6-metylotio-benzo[cd]indol-1-ylo/-2-metyloizotiomocznika,

2-/2,2-dwuetoksyetylo-1-/1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzotio-6-metylotio-benzo[cd]indol-1-ylo/-guanidynę,

temperatura topnienia octanu 175–177° z układu etanol/octan etylu, wychodząc

z chlorowodoru 1-/1,2,3,4,5-sześciowodorobenzotio-6-metylotio-benzo[cd]indol-1-ylo/-2-metyloizotiomocznika,

2-/2,2-dwuetoksyetylo-1-/6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzotio-6-metylotio-benzo[cd]indol-1-ylo/-3-metyloguanidynę

temperatura topnienia 156–157° z układu chlorek metylenu/eter naftowy, wychodząc

z chlorowodoru 1-/6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenzotio-6-metylotio-benzo[cd]indol-1-ylo/-2-dwumetyloizotiomocznika

temperatura topnienia 212–214° C z układu metanol/ eter,

1-/6-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol-1-ylo/-2-/2,2-dwuetoksyetylo/-guanidynę
temperatura topnienia 147–149°C z octanu etylu wychodząc z jodowodoru

1-/6-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol-1-ylo/-2-metyloizotiomocznika,
2-/2,2-dwuetoksyetylo/-1-/6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol-1-ylo/-guanidynę
temperatura topnienia 167–169°C z octanu etylu, wychodząc z chlorowodoru

1-/6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol-1-ylo/-2-metyloizotiomocznika,
1-/6-bromo-8-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol-1-ylo/-2-/2,2-dwuetoksyetylo/-guanidynę
temperatura topnienia 166–168°C z octanu etylu, wychodząc z chlorowodoru

1-/6-bromo-8-chloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol-1-ylo/-2-metyloizotiomocznika
temperatura topnienia 160–162°C z układu metanol/eter,

2-/3,3-dwuetoksypropylo/-1-/6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol-1-ylo/-guanidynę,
temperatura topnienia 116–118°C z eteru, wychodząc z chlorowodoru 1-/6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol-1-ylo/-2-metyloizotiomocznika i dwuetyloacetalu 3-aminopropionaldehydu,

2-/4,4-dwuetoksybutylo/-1-/6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol-1-ylo/-guanidynę
temperatura topnienia 92–93°C z układu eter/eter naftowy wychodząc z chlorowodoru

1-/6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol-1-ylo/-2-metyloizotiomocznika
i dwuetyloacetalu aldehydu 4-aminomastłowego,

1-/6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol-1-ylo/-2-/2-/1,3-dioksolan-2-ylo/-etylo/-guanidynę, temperatura topnienia 128–130°C z układu chlorek metylenu/ eter naftowy,
wychodząc z chlorowodoru 1-/6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol-1-ylo/-2-metyloizotiomocznika i 2-/2-aminoetylo/-1,3-dioksolanu,

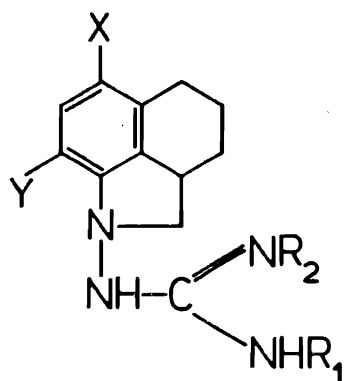
2-/2,2-dwuetoksyetylo/-1-/6-dwumetyloamino-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol-1-ylo/-guanidynę
temperatura topnienia 48–50°C z eteru/eteru naftowego, wychodząc z chlorowodoru

1-/6-dwumetyloamino-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol-1-ylo/-2-metyloizotiomocznika,
1-/6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol-1-ylo/-2-/1,3-dioksolan-2-ylometylo/-guanidynę
temperatura topnienia 181–182°C z chlorku metylenu/eteru naftowego, wychodząc
z chlorowodoru 1-/6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol-1-ylo/-2-metyloizotiomocznika
i 2-amino-metylo-1,3-dioksolanu.

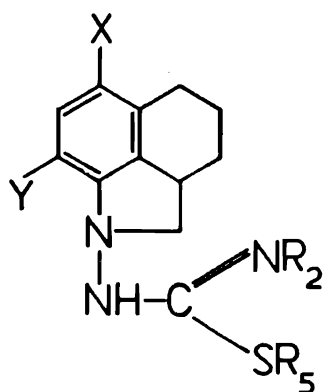
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych związków heterocyklicznych o wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę hydroksylową lub grupę acetalową o wzorze 7, w którym n oznacza liczbę całkowitą 1–5, a R_3 i R_4 oznaczają grupę alkilową o 1–4 atomach węgla albo razem oznaczają łańcuch alkilenowy o 2 lub 3 atomach węgla, R_2 oznacza wodór, grupę alkilową o 1–4 atomach węgla lub grupę fenylalkilową o 7–9 atomach węgla, ewentualnie mono- lub dwupodstawioną w reszcie fenylowej chlorowcem, grupami alkilowymi o 1–4 atomach węgla lub grupami alkoksylowymi o 1–4 atomach węgla, X oznacza atom wodoru, a Y oznacza grupę metylową, albo X oznacza grupę metylotio lub grupę dwualkiloaminową, w której każdy łańcuch alkilowy zawiera 1–4 atomów węgla, a Y oznacza atom wodoru albo X oznacza atom chloru lub bromu, a Y oznacza atom chloru, albo w przypadku, gdy R_1 oznacza grupę acetalową X oznacza również atom wodoru, chloru, bromu lub grupę metylową, a Y oznacza atom wodoru, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związki o wzorze 2, w którym X , Y i R_2 mają wyżej podane znaczenie a R_5 oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, poddaje się reakcji ze związkami o wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie i tak otrzymane związki o wzorze 1 uzyskuje się w postaci zasad lub jako sole addycyjne z kwasami.

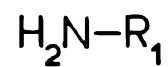
2. Sposób, według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku wytwarzania 1-/6,8-dwuchloro/-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol-1-ylo/-2-hydroksyguanidyny, 1-/6,8-dwuchloro-1,2,2a,3,4,5-sześciowodorobenz[cd]indol-1-ylo/-2-metyloizotiomocznika poddaje się reakcji z hydroksyloaminą.



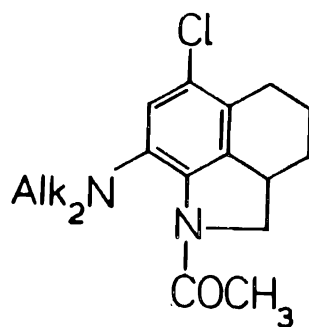
WZÓR 1



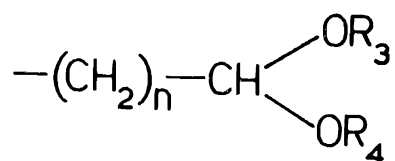
WZÓR 2



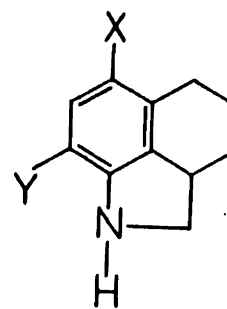
WZÓR 3



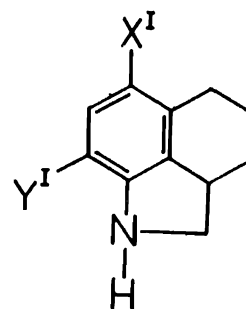
WZÓR 6



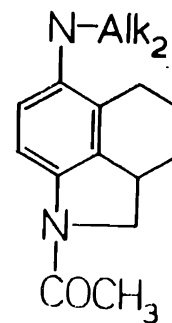
WZÓR 7



WZÓR 4



WZÓR 4a



WZÓR 5