



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 17. VII. 1965 (P 110 078)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 18. III. 1968

Kl. 12 p, 2

MKP C 07 d 1

27/5.6

UKD

Współtwórcy wynalazku: prof. dr Witold Hahn, mgr Maria Nowaczyk,
mgr Romuald Bartnik, dr Halina Zawadzka,
dr Zofia Madeja

Właściciel patentu: Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm”, Łódź
(Polska)

**Sposób wytwarzania pochodnych
omega-aminoalkilocykloalkeno-2,3-indolu**

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych omega-aminoalkilocykloalkeno-2,3-indolu o wzorze ogólnym 1, w którym B oznacza pierścień alicykliczny, jak cyklopentenowy, cykloheksenowy lub cykloheptenowy, Q oznacza rodnik NH_2 , morfolinyłowy, piperidyłowy, pirolidyłowy, dwumetyloaminowy, iminoetoksymetyłowy, imino-morfolinyłometyłowy, iminopiperidyłometyłowy lub iminopirolidyłometyłowy, n oznacza liczbę całkowitą 1—3.

Związki te stanowią substancje o różnokierunkowym działaniu farmakologicznym na organizmy żywe i mogą znaleźć zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym do produkcji nowych leków.

Stwierdzono, że związki o wzorze ogólnym 1, w którym B ma wyżej podane znaczenie, Q oznacza rodnik NH_2 , a n oznacza liczbę 2 lub 3 otrzymuje się, jeżeli nitryle o wzorze ogólnym 2, w którym B ma takie znaczenie, jak we wzorze 1, n oznacza liczbę 1 lub 2, podda się redukcji wodorkiem litowo-glinowym. W tym celu cyjanoalkilopochodną indolu wprowadza się do suchego eteru i do powstałej zawiesiny o temperaturze około 0—5°C powoli dodaje uprzednio przygotowaną eterową zawiesinę wodorku litowo-glinowego przy ciągłym mieszaniu, a następnie miesza się i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 10—15 godzin.

Po tym czasie do masy poreakcyjnej ostrożnie dodaje się wody w celu rozłożenia resztek nieprzereagowanego wodorku litowo-glinowego, a na-

2

stępnie alkalizuje się roztwór rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodu i wydzielony osad wodorotlenku glinu odsąca. Z przesącza wydziela się warstwę eterową, suszy i po odpędzeniu z niej eteru pozostałą aminę destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Na jeden mol cyjanoalkilopochodnej indolu stosuje się do procesu 1,1—1,2 mola wodorku litowo-glinowego. Surową aminę można przeprowadzić w jej chlorowodorek na drodze krystalizacji z rozcieńczonego kwasu solnego albo też przez wysycenie jej eterowego roztworu gazowym chlorowodorem.

Stwierdzono następnie, że otrzymuje się związki o wzorze ogólnym 1, w którym B ma wyżej podane znaczenie, Q oznacza rodnik dwumetyloaminowy, a n oznacza liczbę 2 lub 3, jeżeli chlorowodorki związków o wzorze ogólnym 1, w którym B ma wyżej podane znaczenie, Q oznacza rodnik NH_2 , a n oznacza liczbę 2 lub 3, podda się reakcji z nadmiarem stężonego kwasu mrówkowego i formaliny. W tym celu do chlorowodoru aminoalkilopochodnej indolu wprowadza się nadmiar stężonego kwasu mrówkowego i formaliny, a następnie masę reakcyjną ogrzewa i utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu około 5 godzin. Po tym czasie do masy poreakcyjnej dodaje się mieszaninę równych objętości etanolu i acetonu, w wyniku czego wydziela się krystaliczny produkt w postaci chlorowodoru, który przechodzi w wolną aminę pod wpływem działania wody amoniakalnej.

Stwierdzono również, że związki o wzorze ogólnym 1, w którym B oznacza pierścień cykloheksenowy, Q oznacza rodnik morfolinyowy, piperydylowy lub pirolidylowy, a n oznacza liczbę 1 otrzymuje się, jeżeli 1,2,3,4-czterowodorokarbazol podda się reakcji z niewielkim nadmiarem drugorzędowej aminy, takiej jak morfolina, piperydyna lub pirolidyna, oraz roztworu formaliny. W tym celu 1,2,3,4-czterowodorokarbazol rozpuszcza się w etanolu i do otrzymanego roztworu dodaje niewielki nadmiar morfoliny, piperydyny lub pirolidyny, i około 40-procentowej formaliny. Mieszaninę ogrzewa się i utrzymuje w temperaturze wrzenia w ciągu około 1 godziny, a następnie odstawia do krystalizacji. Wydzielony osad przekrystalizowuje się z etanolu i uzyskuje się krystaliczną zasadę o niskim punkcie topnienia, którą ewentualnie przeprowadza się w jej chlorowodorek przez działanie na roztwór eterowy otrzymanej zasady gazowym chlorowodem.

W dalszym ciągu stwierdzono, że związki o wzorze ogólnym 1, w którym B ma wyżej podane znaczenie, Q oznaczają rodnik iminoetoksymetylowy, n oznacza liczbę 1 lub 2, w postaci chlorowodoru o wzorze 3, w którym B i n mają wyżej podane znaczenie, otrzymuje się, jeżeli związki o wzorze ogólnym 2, w którym B ma wyżej podane znaczenie, n oznacza liczbę 1 lub 2, podda się reakcji z absolutnym etanolem wobec suchego chlorowodoru. W tym celu do bezwodnego chloroformu wprowadza się cyanoalkilopochodną indolu i stechiometryczną ilość absolutnego etanolu, a następnie przez powstały roztwór o temperaturze 0–5°C przepuszcza się strumień suchego chlorowodoru w ciągu 2–3 godzin, po czym produkt reakcji odstawia się na 2–3 dni w chłodnym miejscu. Po tym czasie roztwór zadaje się bezwodnym eterem, a następnie wydzielony osad chlorowodoru pochodnej iminoetoksymetylowej o wzorze ogólnym 3, w którym B i n mają takie znaczenie, jak we wzorze 2, odsącza się i suszy. Związki o wzorze 3 nadają się do dalszych syntez bez dodatkowego oczyszczania.

Poza tym stwierdzono, że iminoaminometylopochodne indolu o wzorze ogólnym 1, w którym B oznacza pierścień cykloheksenowy, Q oznacza rodnik iminomorfolinylo-metylowy, iminopiperydylometylowy lub iminopirolidylometylowy, a n oznacza liczbę 1 lub 2 otrzymuje się, jeżeli na związki o wzorze ogólnym 3, w którym B oznacza pierścień cykloheksenowy, a n oznacza liczbę 1 lub 2, działa się drugorzędową aminą taką, jak morfolina, piperydyna lub pirolidyna.

W tym celu do chloroformowego lub etanolowego roztworu związku o wzorze ogólnym 3, w którym B i n mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się niewielki nadmiar morfoliny, piperydyny lub pirolidyny i produkty reakcji ogrzewa w temperaturze wrzenia środowiska reakcji w ciągu kilku godzin, po czym odstawia do krystalizacji. Osad związku o wzorze 4, w którym R oznacza rodnik morfolinyowy, piperydylowy lub pirolidylowy, a n oznacza 1 lub 2, odsącza się i przekrystalizowuje z etanolu.

Niżej podane przykłady wykonania wynalazku wyjaśniają bliżej istotę wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do zawiesiny 22,4 g 1,2,3,4-czterowodoru-9-beta-cyanoetylokarbazolu w bezwodnym eterze dodaje się zawiesinę 8 g wodoru litowo-glinowego w 600 ml bezwodnego eteru w temperaturze około 0°C przy ciągłym mieszaniu, dalej miesza się w tej temperaturze w ciągu 11 godzin, po czym dodaje 25 ml wody i następnie 20 ml 20 procentowego wodorotlenku sodu. Wytrącony osad odsącza się, z przesączu wydziela warstwę eterową i suszy ją bezwodnym siarczanem sodu, po czym przesącza. Z przesączu oddestylowuje się eter, a pozostałość destyluje w temperaturze 180–190°C przy ciśnieniu 18 mm Hg. Uzyskuje się z wydajnością 80 procent omega-(1,2,3,4-czterowodorokarbazolilo-9)-propyloaminę, a po jej ogrzaniu z rozcieńczonym kwasem solnym lub po wprowadzeniu do jej eterowego roztworu gazowego chlorowodoru otrzymuje się chlorowodorek omega-(1,2,3,4-czterowodorokarbazolilo-9)-propyloaminy o temperaturze topnienia 239–241°C.

W taki sam sposób otrzymuje się: Chlorowodorek omega-(tyklopenteno-2,3-indolilo-1)-propyloaminy o temperaturze topnienia 199–201°C z wydajnością 97 procent.

Przykład II. Do 22,8 g chlorowodoru omega-(1,2,3,4-czterowodorokarbazolilo-9)-propyloaminy wprowadza się 22 g około 90 procentowego kwasu mrówkowego i 18,2 g około 35 procentowej formaliny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia w ciągu 5 godzin, a następnie dodaje nadmiar mieszaniny równych objętości etanolu i acetonu. Produkt reakcji wydziela się z roztworu w postaci chlorowodoru, który po odsączeniu przeprowadza się w wolną aminę działaniem amoniaku. Uzyskuje się N,N-dwumetylo-omega-(1,2,3,4-czterowodorokarbazolilo-9)-propyloaminę z wydajnością 87 procent o temperaturze topnienia 137–140°C.

Przykład III. Do roztworu 17,1 g 1,2,3,4-czterowodorokarbazolu w 75 ml etanolu wprowadza się 10,2 g piperydyny i 9,7 g 37 procentowej formaliny. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu jednej godziny i roztwór reakcyjny odstawia na kilka dni w temperaturze 0–5°C. Po tym czasie wydzielony osad odsącza się i oczyszcza na drodze krystalizacji z etanolu. Uzyskuje się 9-(piperydylometylo)-1,2,3,4-czterowodorokarbazol o temperaturze topnienia 49,5–50°C oraz jego chlorowodorek o temperaturze topnienia 152–154°C, działając na roztwór eterowy 9-(piperydylometylo)-1,2,3,4-czterowodorokarbazolu gazowym chlorowodem.

W taki sam sposób otrzymuje się:

9-(pirolidylometylo)-1,2,3,4-czterowodorokarbazol o temperaturze topnienia 56,5–57°C i jego chlorowodorek o temperaturze topnienia 150–151°C; 9-(morfolinylo-metylo)-1,2,3,4-czterowodorokarbazol o temperaturze topnienia 69–71°C i jego chlorowodorek o temperaturze topnienia 160–163°C.

Przykład IV. Do 22,4 g 9-(beta-cyanoetylo)-1,2,3,4-czterowodorokarbazolu w 100 ml bezwodnego chloroformu wprowadza się 7 ml absolutnego etanolu. Następnie przez roztwór przepuszcza się strumień suchego chlorowodoru w ciągu 2–3 go-

dzin, utrzymując masę reakcyjną w temperaturze 0—5°C, po czym odstawia się na 48 godzin w temperaturze 0—5°C. Po tym czasie roztwór zadaje się bezwodnym eterem, a wydzielony osad odsącza i suszy. Uzyskuje się chlorowodorek 9-(omega-etoksy-omega-imino)-propylo-1,2,3,4-czterowodorokarbazu o temperaturze topnienia 117—118°C z wydajnością 80 procent.

W taki sam sposób otrzymuje się:

Chlorowodorek 1-(omega-etoksy-omega-imino)-propylo-cyklopenteno-(2,3)-indolu o temperaturze topnienia 112—115°C;

Chlorowodorek 9-(omega-etoksy-omega-imino)-etylo-1,2,3,4-czterowodorokarbazu o temperaturze topnienia 196—198,5°C w wyniku reakcji 9-(cyanoetylo)-1,2,3,4-czterowodorokarbazu i etanolu wobec chlorowodoru;

Chlorowodorek 1-(omega-etoksy-omega-imino)-propylo-cyklohepteno-(2,3)-indolu o temperaturze topnienia 129—130°C z wydajnością 87 procent, w wyniku reakcji 1-(cyanoetylo)-cyklohepteno-(2,3)-indolu i etanolu wobec wprowadzanego chlorowodoru.

Przykład V. Do 30,5 g chlorowodoru-9-(omega-imino-omega-etoksy)-propylo-1,2,3,4-czterowodorokarbazu w suchym chloroformie lub w absolutnym etanolu wprowadza się 9,7 g morfoliny. Otrzymany roztwór ogrzewa się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika w ciągu 4 godzin, po czym odstawia do krystalizacji. Po upływie dwóch dni osad odsącza się i przekrystalizowuje z etanolu. Uzyskuje się chlorowodorek 9-(omega-imino-omega-morfolinylo)-propylo-1,2,3,4-czterowodorokarbazu o temperaturze topnienia 222—223°C, z wydajnością 40 procent.

W taki sam sposób otrzymuje się:

Chlorowodorek 9-(omega-imino-omega-piperydylo)-propylo-1,2,3,4-czterowodorokarbazu o temperaturze topnienia 223° w wyniku reakcji chlorowodoru 9-(omega-imino-omega-etoksy)-propylo-1,2,3,4-czterowodorokarbazu z piperydyną;

Chlorowodorek 9-(omega-imino-omega-pirolidylo)-propylo-1,2,3,4-czterowodorokarbazu o temperaturze topnienia 226—228°C, w wyniku reakcji chlorowodoru 9-(omega-imino-omega-etoksy)-propylo-1,2,3,4-czterowodorokarbazu z pirolidyną;

Chlorowodorek 9-(omega-imino-omega-piperydylo)-etylo-1,2,3,4-czterowodorokarbazu o temperaturze topnienia 248—250°C, w wyniku reakcji chlorowodoru 9-(omega-imino-omega-etoksy)-etylo-1,2,3,4-czterowodorokarbazu z piperydyną, i

Chlorowodorek 9-(omega-imino-omega-pirolidylo)-etylo-1,2,3,4-czterowodorokarbazu o temperaturze topnienia 269—271°C, w wyniku reakcji chlorowodoru 9-(omega-imino-omega-etoksy)-etylo-1,2,3,4-czterowodorokarbazu z pirolidyną.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych omega-aminoalkilocykloalkeno-2,3-indolu o wzorze ogólnym 1, w którym B oznacza pierścień alicykliczny, jak cyklopentenowy, cykloheksenowy lub cykloheptenowy, Q oznacza rodnik NH₂, morfolinylo, piperydylo, pirolidylo, dwuetylo-

aminowy, iminoetoksymetylowy, iminomorfolinylo, iminopiperydylo, iminopirolidylo, iminopirolidylo, n oznacza liczbę całkowitą 1—3, **znamienny tym**, że cyanoalkilopochodne indolu o wzorze ogólnym 2, w którym B ma wyżej podane znaczenie, a n oznacza liczbę 1 lub 2, poddaje się redukcji wodorkiem litowo-glinowym w temperaturze 0—5°C w środowisku bezwodnego eteru, po czym produkt reakcji o wzorze 1, w którym B ma wyżej podane znaczenie, Q oznacza rodnik NH₂, a n oznacza liczbę 2 lub 3, wyosabnia się i oczyszcza na drodze destylacji lub przeprowadza w chlorowodorek, który ewentualnie poddaje się reakcji w podwyższonej temperaturze z nadmiarem stężonego kwasu mrówkowego i formaliny, po czym do masy poreakcyjnej dodaje się etanolu i acetonu, a otrzymane produkty przeprowadza się w wolne aminy o wzorze 1, w którym B ma wyżej podane znaczenie, Q oznacza rodnik dwumetyloaminowy, a n oznacza liczbę całkowitą 2 lub 3, za pomocą wody amoniakalnej, albo 1,2,3,4-czterowodorokarbazu poddaje się reakcji z niewielkim nadmiarem aminy drugorzędowej takiej, jak morfolina, piperydyna lub pirolidyna, oraz roztworu formaliny w roztworze etanolu w podwyższonej temperaturze, a następnie otrzymany produkt o wzorze 1, w którym B oznacza pierścień cykloheksenowy, Q oznacza rodnik morfolinylo, piperydylo lub pirolidylo, a n oznacza liczbę 1, wyosabnia się i oczyszcza na drodze krystalizacji lub przeprowadza się chlorowodorek albo cyanoalkilopochodne indolu o wzorze ogólnym 2, w którym B ma znaczenie takie, jak we wzorze 1, a n oznacza liczbę 1 lub 2, poddaje się reakcji w środowisku bezwodnego chloroformu ze stechiometryczną ilością absolutnego etanolu wobec suchego chlorowodoru, po czym dodaje się eter i wyosabnia chlorowodorek pochodnej iminoetoksymetylowej o wzorze 3, w którym B ma wyżej podane znaczenie, a n oznacza 1 lub 2, a następnie związek o wzorze 3 ewentualnie poddaje się reakcji z niewielkim nadmiarem drugorzędowej aminy takiej, jak morfolina, piperydyna lub pirolidyna, w środowisku chloroformu lub etanolu, po czym otrzymany produkt o wzorze 4, w którym R oznacza rodnik morfolinylo, piperydylo lub pirolidylo, n oznacza liczbę 1 lub 2, wyosabnia się i krystalizuje z etanolu.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcję związku o wzorze ogólnym 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, prowadzi się w zawiesinie bezwodnego eteru przy ciągłym mieszaniu w temperaturze 0—5°C, po czym masę reakcyjną utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 10—15 godzin, a następnie dodaje się wodę i roztwór wodorotlenku alkalicznego, oddziela się warstwę eterową i po odpędzeniu eteru pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem lub przeprowadza w chlorowodorek na drodze krystalizacji z rozcieńczonego kwasu solnego, a ewentualną dalszą reakcję otrzymanego chlorowodoru z kwa-

sem mrówkowym i formaliną prowadzi się w temperaturze wrzenia środowiska reakcji w ciągu kilku godzin.

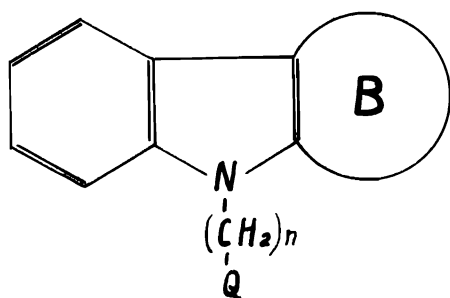
65 3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję 1,2,3,4-czterowodorokarbazolu z aminą drugorzędową i formaliną prowadzi się w temperaturze wrzenia środowiska reakcji w ciągu około 1 godziny.

5 4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję cyjanoalkilopochodnej indolu o wzorze ogólnym 2, w którym B i n mają wyżej podane

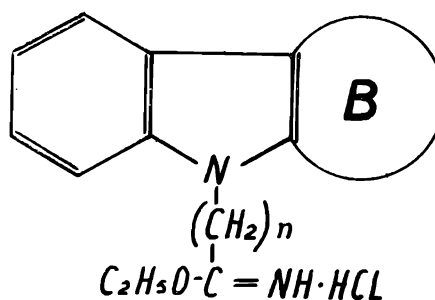
znaczenie, z etanolem wobec chlorowodoru **pro-** wadzi się w temperaturze 0—5°C, przy czym najpierw wprowadza się do chloroformowego

roztworu związku o wzorze ogólnym 2 stechio- metryczną ilość absolutnego etanolu, a następnie suchy chlorowódor w ciągu 2—3 godzin.

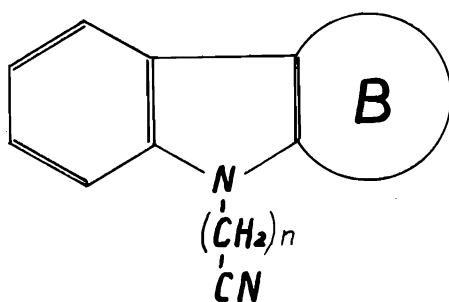
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję związku o wzorze 3 z drugorzędową aminą prowadzi się w temperaturze wrzenia śro- dowiska reakcji w ciągu kilku godzin.



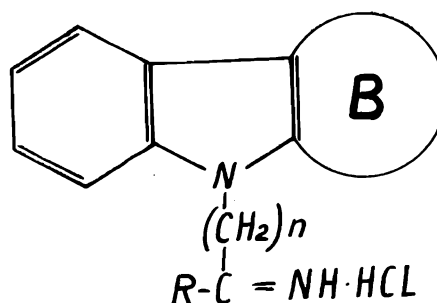
WZÓR 1



WZÓR 3



WZÓR 2



WZÓR 4