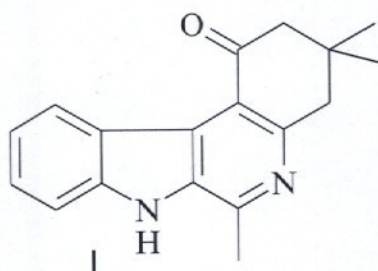
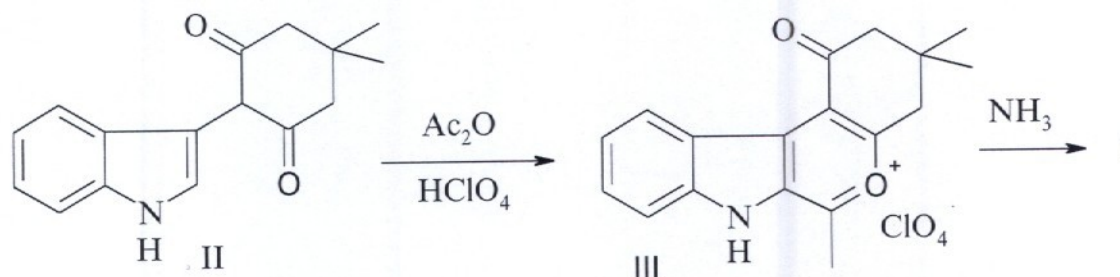


Спосіб одержання 1,2,3,4-тетрагідро-3,3,6-триметиліндоло/2,3-с/хінолону-1.

Винахід належить до галузі органічної хімії та синтезу медичних препаратів, а саме, до способу одержання відомої сполуки — 1,2,3,4-тетрагідро-3,3,6-триметиліндоло/2,3-с/хінолону-1 формули (I), гідрохлорид якого є субстанцією ноотропного препарату, що рекомендовано рішенням Фармкомітету Міністерства охорони здоров'я України в січні 1994 р. для застосування в медичній практиці під назвою карбацетам. Препарат запатентовано як транквілізуючий (анксіолітик) [1], ноотропний та стрес-протективний засіб [2].



Єдиним відомим способом одержання цієї сполуки є двохстадійний спосіб, що полягає в кислотнокаталізованому ацилюванні відомого [3] 2-(індоліл-3)-димедону (II) оцтовим ангідридом у присутності еквімолярної кількості хлорної кислоти з виділенням проміжного перхлорату 3,3,6-триметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроіндоло/2,3-с/бензо/б/пірилію (III) [1, 4, 5]. На другій стадії перхлорат 3,3,6-триметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроіндоло/2,3-с/бен-

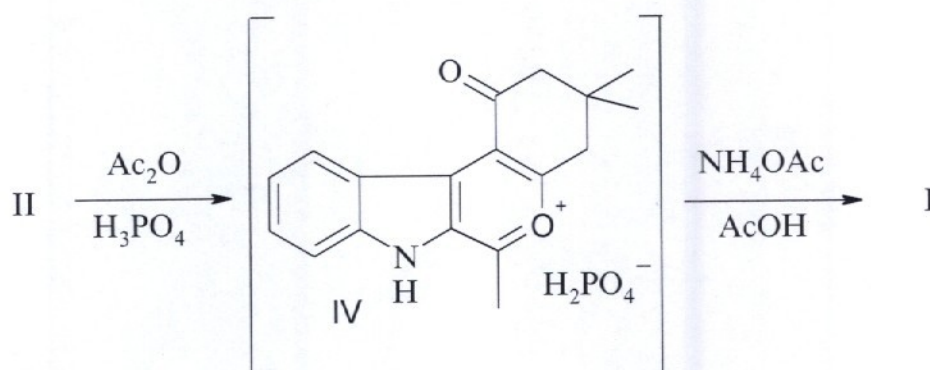


зо/б/пірилію (III) дією аміаку в спирті при кипінні рециклізують в основу (I), що виділяють фільтруванням. Цей дуже простий метод забезпечує загальний вихід цільового продукту 75-76 %, але використання концентрованої хлорної кислоти (70%) перешкоджає його широкому застосуванню за небезпечність вибуху, особливо у великих кількостях реагентів. Крім того, виділення перхлорату 3,3,6-триметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроіндоло/2,3-с/бензо/б/пірилію (III) здійснюється за допомогою діетилового ефіру, що робить процес пожежонебезпечним.

В основу винаходу поставлено задачу вдосконалення відомого способу одержання сполуки 1,2,3,4-тетрагідро-3,3,6-триметиліндоло/2,3-с/хінолону-1 (I) шляхом виключення з

технологічного процесу вибухо- та пожежонебезпечних речовин — концентрованої хлорної кислоти та діетилового ефіру.

Новий спосіб одержання 1,2,3,4-тетрагідро-3,3,6-триметиліндоло/2,3-с/хінолону-1 (I) полягає в проведенні кислотнокаталізованого ацилювання 2-(індоліл-3)-димедону (II) оцтовим ангідридом у присутності фосфорної кислоти та рециклізації одержаного фосфату 3,3,6-триметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроіндоло/2,3-с/бензо/б/пірилію (IV) в оцтовій кислоті, що утворюється гідролізом оцтового ангідриду (частково за рахунок реакційної води, а після завершення стадії ацилювання - введенням необхідної кількості її), дією ацетату амонію з виділенням основи (I) шляхом випаровування надлишка оцтової кислоти та нейтралізації залишка її водним аміаком.



За цією схемою синтезу вихідна сировина 2-(індоліл-3)-димедон (II) є однаковою з прототипом, а стадія ацилювання відрізняється застосуванням фосфорної кислоти замість концентрованої хлорної кислоти. За прототипом отриманий перхлорат 3,3,6-триметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроіндоло/2,3-с/бензо/б/пірилію (III) виділяють за допомогою діетилового ефіру та перетворюють у кінцевий продукт дією аміаку в спирті, у нашому способі проміжний фосфат 3,3,6-триметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроіндоло/2,3-с/бензо/б/пірилію (IV) не виділяють, а, одержавши в розчині, піддають взаємодії з ацетатом амонію і виділяють цільовий продукт (I).

Спосіб дозволяє проводити процес в одному апараті та отримати цільовий продукт I з виходом 90%. Технічна ефективність способу полягає в:

1. виключенні вибухо- та пожежонебезпечних речовин — діетилового ефіру та концентрованої хлорної кислоти, а також етилового спирту,
2. проведенні процесу в одному апараті без виділення проміжних продуктів,
3. збільшенні виходу кінцевого продукту.

Причинно-наслідковий зв'язок між значними ознаками винаходу і технічним результатом полягає в:

- застосуванні фосфорної кислоти замість хлорної, внаслідок чого з'являється можливість об'єднання стадій,
- проведенні процесу в одному апараті без виділення проміжних продуктів та без використання діетилового ефіру та етанолу,
- зменшенні вибухо- та пожежонебезпечности,
- збільшенні виходу кінцевого продукту.

Приклад. 1,2,3,4-Тетрагідро-3,3,6-триметиліндоло/2,3-с/хінолон-1 (I). Змішують при охолодженні 216 мл (2 моль) оцтового ангідриду та 17 мл (0,25 моль) 85-86 % фосфорної кислоти. До розчину додають 25,5 г (0,1 моль) індолілдимедону (II). Суміш нагрівають з перемішуванням та зворотним холодильником при 95-100 °С півгодини, після чого охолоджують, одночасно додаючи по краплям 18 мл (1 моль) води протягом 15 хвилин при температурі 60-70 °С. До розчину додають 77,1г (1 моль) ацетату амонію, нагрівають з перемішуванням 1 годину при температурі 100 - 120 °С, після чого випаровують оцтову кислоту (120 мл), змінивши зворотний холодильник на прямий, а залишок реакційної маси охолоджують і перемішують з 150 мл водного аміаку. Осад відфільтровують, миють водою, висушують та кристалізують з 1100 мл толуолу з використанням 3-5 г (по необхідності) оксиду алюмінію марки "нейтральна для хроматографії". Вихід 25 г (90 %), т.пл. 176-7 °С. Rf 0,76 (Silufol UV 254, ізопропанол /піридин, 50:1).

Заявлений спосіб має такі переваги у порівнянні з прототипом:

1. процес є більш технологічним, виключає застосування вибухо- та пожежонебезпечних речовин - концентрованої хлорної кислоти та діетилового ефіру,
2. синтез проходить в одному апараті без виділення проміжних продуктів,
3. вихід цільового продукту збільшується з 75 % до 90 %, тобто на 15 %.

Джерела інформації.

1. А.С. 753093 (СССР). Гидрохлорид 1- метил-3,4-(Δ 2,2-диметил-4-оксотетрагидробензо)-індола/2,3-с/пиридина, проявляющий транквилизирующую активность / В.И. Лукьяненко, И. В. Комиссаров, Т. Ф. Ларина, М. Э. Брайнина, С. И. Комиссаров, В. И. Дуленко.
2. Пат. 2064793 РФ. Стресспротективное средство, обладающее антиамнестическим, антигипоксическим, противотревожным и противошоковым действием / Комиссаров И. В., Титиевский А. В., Абрамец И. И., Дуленко В. И., Николукин Ю. А., Кибальный А. В., Грошевой Т. А., Суховой Г. Ф.

3. Вележева В.С., Севедин В.П., Ерофеев Ю.В., Генкина Н.Н., Козик Т.А., Вампилова В.В., Суворов Н.Н. // Химия гетероцикл. соединений.—1977.- №3.- С.360-368.

4. А.С. 772148 (СССР). Соли 1-алкил-3,4-(Δ 2,2-диметил-4-оксотетрагидробензо)-индоло/2,3-с/пирилия в качестве промежуточных продуктов для синтеза биологически активных соединений,обладающих транквилизирующей активностью / Лукьяненко В.И., Коробчанская Н.В., Дуленко В.И.

5. Дуленко В.И., Лукьяненко В.И., Кибальный А.В., Малиенко А.А., Николукин Ю.А. // Химия гетероцикл. соединений.—1985.- №3.- С.363 -366.

Директор ІнФОВ НАН України
чл.-кор. НАН України



Директор НВФ "Сінбіас Фарма"
К.М.Н.



В.Ф.Донець

Формула винаходу

Спосіб одержання 1,2,3,4-тетрагідро-3,3,6-триметиліндоло/2,3-с/хінолону-1 шляхом ацилювання 2-(індоліл-3)-дімедону оцтовим ангідридом, який відрізняється тим, що процес ацилювання здійснюють у присутності фосфорної кислоти, до реакційної суміші додають воду, ацетат амонію, кип'ятять і виділяють кінцевий продукт відомим способом.

Директор ІнФОВ НАН України
чл.-кор.НАН України



Директор НВФ "Сінбіас Фарма"
К.М.Н.



В.Ф. Донець

Реферат

Винахід відноситься до галузі органічної хімії та синтезу медичних препаратів, а саме, до способу одержання 1,2,3,4-тетрагідро-3,3,6-триметиліндоло/2,3-с/хінолону-1, гідрохлорид якого є субстанцією карбацетаму - ноотропного препарату, що рекомендовано для застосування в медичній практиці. Запропоновано новий спосіб одержання 1,2,3,4-тетрагідро-3,3,6-триметиліндоло/2,3-с/хінолону-1 шляхом взаємодії 2-(індоліл-3)-дімедону з оцтовим ангідридом в присутності фосфорної кислоти та подальшим безпосереднім перетворенням одержаного розчину фосфату 3,3,6-триметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроіндоло/2,3-с/бензо/b/пірилію без його виділення в цільовий продукт дією ацетату амонію в середовищі оцтової кислоти, що утворюється гідролізом оцтового ангідриду.