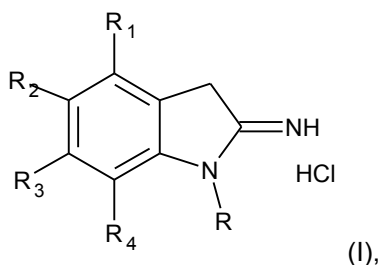


Корисна модель належить до органічної хімії, а саме до способу синтезу похідних гідрохлоридів 1,3-дигідро-2H-індол-2-імінів загальної формули:



де (a) $R=R_1=R_2=R_3=R_4=H$,
 (b) $R=CH_3$, $R_1=R_2=R_3=R_4=H$,
 (c) $R_2=CH_3$, $R=R_1=R_3=R_4=H$,
 (d) $R_1=Br$, $R=R_2=R_3=R_4=H$,
 (e) $R_3=Br$, $R=R_1=R_2=R_4=H$,
 (f) $R_4=Br$, $R=R_1=R_2=R_3=H$,
 (g) $R_3=Br$, $R=CH_3$, $R_1=R_2=R_4=H$,
 (h) $R_2=F$, $R=R_1=R_3=R_4=H$,
 (i) $R_3=F$, $R=R_1=R_2=R_4=H$,
 (j) $R_2=Cl$, $R=R_1=R_3=R_4=H$,
 (k) $R_2=Cl$, $R=CH_3$, $R_1=R_3=R_4=H$,
 (l) $R_2=Br$, $R=R_1=R_3=R_4=H$.

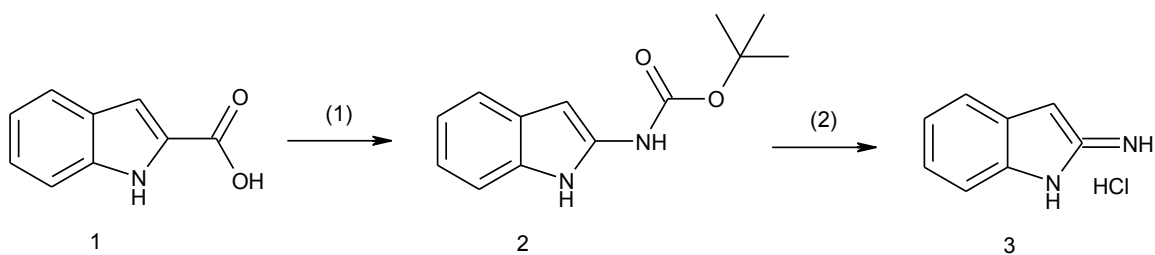
У природі похідні 1,3-дигідро-2H-індол-2-імінів (таутомер 2-аміноіндолу) є основною структурною одиницею або важливим компонентом багатьох природних алкалоїдів [1]. Вони також мають значення у розробці потенційно корисних біоактивних сполук - α -карболінів [1]. Синтези α -карболінів засновані на конденсаціях 1,3-дигідро-2H-індол-2-імінів з 1,3-діелектрофілами [2-5]. Структура α -карболінів зустрічається у природних сполуках, але інтерес становлять і синтетичні похідні. Деякі вивчалися як потенційні ліки проти епілепсії, хвороби Паркінсона та протитривожні засоби. Для деяких α -карболінів була виявлена протипухлинна активність [1].

У літературі описано способи одержання похідних гідрохлоридів 1,3-дигідро-2H-індол-2-імінів [6, 7]. Проте виходи цільових продуктів за відомими способами низькі: 26,2 % [6] і 36 % [7] при використанні трифтороцтової кислоти як гідролізуючого агента.

Найближчим за технічною суттю та досягнутим результатом до заявленого способу вибрано відомий спосіб одержання незаміщеного гідрохлориду 1,3-дигідро-2H-індол-2-іміну [8]. Спосіб прийнято за найближчий аналог.

Схема 1 реакції відомого способу за найближчим аналогом:

Схема 1



В результаті реалізації відомого способу (найближчого аналога) [8], який включає двостадійне перетворення індол-2-карбоної кислоти 1 на карбамат 2 (стадія 1) з використанням дифенілфосфорилазиду, а далі гідроліз карбамату 2 з використанням 36 %-го водного розчину соляної кислоти як гідролізуючого агента з одержанням кінцевого продукту 3 (стадія 2). В результаті реалізації найближчого аналога одержують продукт 3 - гідрохлорид 1,3-дигідро-2H-індол-2-іміну формули (I) незаміщений, де R, R₁, R₂, R₃, R₄=H.

Найближчий аналог і корисна модель мають спільні суттєві ознаки:

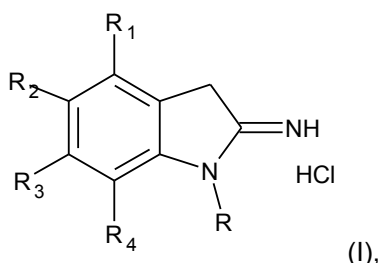
- призначення - синтез похідних гідрохлоридів 1,3-дигідро-2H-індол-2-імінів;
- вихідні сполуки - похідні індол-2-карбонової кислоти;
- однаковий гідролізуючий агент - водний розчин соляної кислоти.

Відомий спосіб [8] має низку суттєвих недоліків:

- низька економічність технології через низький сумарний вихід кінцевого продукту на стадіях (1) і (2) (36 %);
- небезпечність технології для персоналу, бо передбачено використання вибухонебезпечного дифенілфосфорилазиду на стадії (1);
- вузький асортимент кінцевих похідних сполук, оскільки за відомим способом одержують тільки 1 незаміщену цільову сполуку;
- недостатня екологічність відомої технології, оскільки як реагент застосовується концентрований розчин соляної кислоти (36 %).

В основу корисної моделі поставлено задачу в способі одержання похідних гідрохлоридів 1,3-дигідро-2H-індол-2-імінів шляхом заміни вихідної сполуки на речовину, вибрану з ряду похідних етил 2-аміноіндол-3-карбоксилатів і зниження концентрації гідролізуючого агента (соляної кислоти) з 36 % до 20 %, що дозволило синтезувати в одну стадію цільові продукти, а саме 12 різнозаміщених гідрохлоридів 1,3-дигідро-2H-індол-2-імінів, з високими виходами (76-86 %) і чистотою кінцевих продуктів, простим способом виділення. Вихідні сполуки - етил 2-аміноіндол-3-карбоксилати - доступні речовини, методи синтезу яких прості та добре відпрацьовані [9].

Поставлена задача вирішується тим, що запропоновано спосіб одержання похідних гідрохлоридів 1,3-дигідро-2H-індол-2-імінів загальної формули (I):



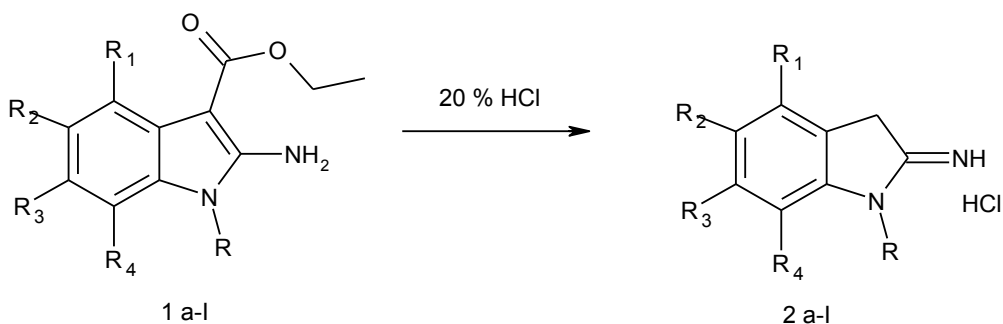
- де (a) $R=R_1=R_2=R_3=R_4=H$,
 (b) $R=CH_3$, $R_1=R_2=R_3=R_4=H$,
 (c) $R_2=CH_3$, $R=R_1=R_3=R_4=H$,
 (d) $R_1=Br$, $R=R_2=R_3=R_4=H$,
 (e) $R_3=Br$, $R=R_1=R_2=R_4=H$,
 (f) $R_4=Br$, $R=R_1=R_2=R_3=H$,
 (g) $R_3=Br$, $R=CH_3$, $R_1=R_2=R_4=H$,
 (h) $R_2=F$, $R=R_1=R_3=R_4=H$,
 (i) $R_3=F$, $R=R_1=R_2=R_4=H$,
 (j) $R_2=Cl$, $R=R_1=R_3=R_4=H$,
 (k) $R_2=Cl$, $R=CH_3$, $R_1=R_3=R_4=H$,
 (l) $R_2=Br$, $R=R_1=R_3=R_4=H$,

шляхом гідролізу похідної сполуки індолкарбонової кислоти водним розчином соляної кислоти.

Новим у заявленому способі є те, що в якості похідної сполуки індолкарбонової кислоти використовують речовину, вибрану з ряду: хлор-, бром-, фтор-, метил-похідні етил 2-аміноіндол-3-карбоксилатів, а розчин соляної кислоти використовують 20 %-ної концентрації з подальшим виділенням цільових продуктів загальноприйнятими методами.

Заявлений спосіб одержання похідних гідрохлоридів 1,3-дигідро-2H-індол-2-імінів ілюструється Схемою 2.

Схема 2



- де 1, 2 (a) $R=R_1=R_2=R_3=R_4=H$, (b) $R=CH_3$, $R_1=R_2=R_3=R_4=H$, (c) $R_2=CH_3$, $R=R_1=R_3=R_4=H$, (d) $R_1=Br$,

R=R₂=R₃=R₄=H, (e) R₃=Br, R=R₁=R₂=R₄=H, (f) R₄=Br, R=R₁=R₂=R₃=H, (g) R₃=Br, R=CH₃, R₁=R₂=R₄=H, (h) R₂=F, R=R₁=R₃=R₄=H, (i) R₃=F, R=R₁=R₂=R₄=H, (j) R₂=Cl, R=R₁=R₃=R₄=H, (k) R₂=Cl, R=CH₃, R₁=R₃=R₄=H, (l) R₂=Br, R=R₁=R₃=R₄=H.

Між сукупністю ознак корисної моделі і технічним результатом, якого досягають при її реалізації, існує причинно-наслідковий зв'язок.

Складові реагенти та режими відомої технології не можуть забезпечити економічність, безпечність, екологічність, широкий асортимент одержаних продуктів.

Недоліки відомої технології усуваються заявленим способом.

Завдяки застосуванню нової вихідної сполуки перевагою запропонованого способу є можливість синтезу 12 різнозаміщених фтор-, хлор-, бром- метилпохідних 2-іміноіндолів.

Заявлений спосіб є також економічно вигідним, бо порівняно з найближчим відомим способом вихід цільових продуктів зростає з 36 до 76-86 %.

Заявлений спосіб є більш екологічним, оскільки передбачає зниження концентрації соляної кислоти з 36 до 20 %, яку після відгону з реакційної суміші можна використовувати повторно. Отримані сполуки не потребують додаткового очищення.

Заявлена технологія одержання гідрохлоридів 1,3-дигідро-2H-індол-2-імінів є більш безпечною для персоналу, оскільки виключає використання вибухонебезпечного дифенілфосфорилазиду.

Будова та склад отриманих сполук встановлені за допомогою елементного аналізу, спектрів ЯМР ¹H, а також мас-спектрів.

Корисну модель ілюструють метод одержання похідних гідрохлоридів 1,3-дигідро-2H-індол-2-імінів та фізико-хімічні характеристики всіх синтезованих сполук, наведені у загальній методиці та прикладах 1-12.

Загальна методика заявленого способу одержання похідних гідрохлоридів 1,3-дигідро-2H-індол-2-імінів (2a-l):

0,1 моль відповідних аміно-ефірів (1a-l) суспендують у 100 мл 20 % соляної кислоти, для змочування додають 10 мл спирту та суміш кип'ятять 40 хвилин до розчинення вихідних сполук (1a-l). Розчин фільтрують і упарюють на 3/4 об'єму. Охолоджують, осад фільтрують. Промивають ацетонітрилом та кип'ятять в ацетонітрилі для видалення залишків соляної кислоти. Відіграну 20 % соляну кислоту можна використовувати вдруге для гідролізу похідних (1a-l).

Приклад 1. Гідрохлорид 1,3-дигідро-2H-індол-2-іміну (2a). Отримують гідролізом етил 2-аміно-індол-3-карбоксилату (1a). Вихід 78 %. Т.т. 217 °C. ¹H NMR (400 MHz DMSO-D₆): 4,17 (2H, c, CH₂), 7,13 (1H, т, J=7,6, H-6), 7,24 (1H, д, J=7,6 Hz, H-7), 7,31 (1H, т, J=7,6, H-5), 7,42 (1H, д, J=7,6 Hz, H-4), 9,92 (1H, c, NH), 10,23 (1H, c, NH), 12,45 (1H, c, HCl). Мас-спектр (LCMS), m/z (I_{відн}, %): 133 (M+1) (100). Знайдено, %: C 72,66; H 6,14; N 21,25. C₈H₈N₂. Обчислено, %: C 72,70; H 6,10; N 21,20.

Приклад 2. Гідрохлорид 1-метил-1,3-дигідро-2H-індол-2-іміну (2b). Отримують гідролізом етил 2-аміно-1-метил-індол-3-карбоксилату (1b). Вихід 76 %. Т.т. 211 °C. ¹H NMR (400 MHz DMSO-D₆): 3,52 (3H, c, CH₃), 4,19 (2H, c, CH₂), 7,21 (1H, т, J=7,6, H-6), 7,29 (1H, д, J=7,6 Hz, H-7), 7,41 (1H, т, J=7,6, H-5), 7,46 (1H, д, J=7,6 Hz, H-4), 10,07 (1H, c, NH), 10,52 (1H, c, NH). Мас-спектр (LCMS), m/z (I_{відн}, %): 147 (M+1) (100). Знайдено, %: C 73,89; H 6,85; N 19,19. C₉H₁₀N₂. Обчислено, %: C 73,94; H 6,89; N 19,16.

Приклад 3. Гідрохлорид 5-метил-1,3-дигідро-2H-індол-2-іміну (2c). Отримують гідролізом етил 2-аміно-5-метиліндол-3-карбоксилату (1c). Вихід 82 %. Т.т. 226 °C. ¹H NMR (400 MHz DMSO-D₆): 2,29 (3H, c, CH₃), 4,13 (2H, c, CH₂), 7,08 (2H, м, H-6, H-7), 7,22 (1H, c, H-4), 9,85 (1H, c, NH), 10,10 (1H, c, NH), 12,31 (1H, c, HCl). Мас-спектр (LCMS), m/z (I_{відн}, %): 147 (M+1) (100). Знайдено, %: C 74,00; H 6,85; N 19,18. C₉H₁₀N₂. Обчислено, %: C 73,94; H 6,89; N 19,16.

Приклад 4. Гідрохлорид 4-бром-1,3-дигідро-2H-індол-2-іміну (2d). Отримують гідролізом етил 2-аміно-4-броміндол-3-карбоксилату (1d). Вихід 83 %. Т.т. 252 °C. ¹H NMR (400 MHz DMSO-D₆): 4,15 (2H, c, CH₂), 7,21 (1H, д, J=7,6 Hz, H-5), 7,28 (1H, т, J=7,6 Hz, H-6), 7,33 (1H, д, J=7,6 Hz, H-7), 10,12 (1H, c, NH), 10,31 (1H, c, NH), 12,57 (1H, c, HCl). Мас-спектр (LCMS), m/z (I_{відн}, %): 211 (M+1) (96), 213 (M+1) (100). Знайдено, %: C 45,50; H 3,39; N 13,22. C₈H₇BrN₂. Обчислено, %: C 45,53; H 3,34; N 13,27.

Приклад 5. Гідрохлорид 6-бром-1,3-дигідро-2H-індол-2-іміну (2e). Отримують гідролізом етил 2-аміно-6-броміндол-3-карбоксилату (1e). Вихід 86 %. Т.р. >200 °C. ¹H NMR (500 MHz DMSO-D₆): 4,15 (2H, c, CH₂), 7,30 (1H, д, J=7,5 Hz, H-5), 7,35 (1H, д, J=7,5 Hz, H-4), 7,40 (1H, c, H-7), 10,20 (1H, c, NH), 10,38 (1H, c, NH), 12,51 (1H, c, HCl). Мас-спектр (LCMS), m/z (I_{відн}, %): 211 (M+1) (100), 213 (M+1) (83). Знайдено, %: C 45,57; H 3,36; N 13,24. C₈H₇BrN₂. Обчислено, %: C 45,53; H 3,34; N 13,27.

Приклад 6. Гідрохлорид 7-бром-1,3-дигідро-2H-індол-2-іміну (2f). Отримують гідролізом етил 2-аміно-7-броміндол-3-карбоксилату (1f). Вихід 80 %. Т.р. 254 °C. ¹H NMR (400 MHz DMSO-D₆): 4,31 (2H, c, CH₂), 7,07 (1H, т, J=7,5 Hz, H-5), 7,40 (1H, д, J=7,5 Hz, H-6), 7,49 (1H, д, J=7,5 Hz, H-4), 9,38 (1H, c, NH), 10,64 (1H, c, NH), 12,60 (1H, c, HCl). Мас-спектр (LCMS), m/z (I_{відн}, %): 211 (M+1) (93), 213 (M+1) (93). Знайдено, %: C 45,57; H 3,36; N 13,24. C₈H₇BrN₂. Обчислено, %: C 45,53; H 3,34; N 13,27.

Приклад 7. Гідрохлорид 6-бром-1-метил-1,3-дигідро-2H-індол-2-іміну (2g). Отримують гідролізом етил 2-аміно-1-метил-6-броміндол-3-карбоксилату (1g). Вихід 79 %. Т.р. 275 °C. ¹H NMR (400 MHz DMSO-D₆): 3,49 (3H, c, CH₃), 4,16 (2H, c, CH₂), 7,40 (2H, м, H-7, H-5), 7,61 (1H, c, H-4), 10,11 (1H, c, NH),

10,58 (1H, c, NH). Мас-спектр (LCMS), m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 225 (M+1) (93), 227 (M+1) (93). Знайдено, %: C 48.08; H 4.00; N 12.41. $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}_2$. Обчислено, %: C 48.03; H 4.03; N 12.45.

Приклад 8. Гідрохлорид 5-фтор-1,3-дигідро-2H-індол-2-іміну (2h). Отримують гідролізом етил 5-фтор-2-аміноіндол-3-карбоксилату (1h). Вихід 81 %. Т.р. 216 °C. ^1H NMR (400 MHz DMSO- D_6): 4,20 (2H, c, CH_2), 7,09 (1H, м, H-6), 7,21 (1H, м, H-4), 7,29 (1H, д, $J=8,0$ Hz, H-7), 10,09 (1H, c, NH), 10,50 (1H, c, NH), 12,50 (1H, c, HCl). ^{19}F ЯМР 376,5 MHz (DMSO- d_6): -120,24. Мас-спектр (LCMS), m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 151 (M+1) (100). Знайдено, %: C 63.91; H 4.72; N 18.60. $\text{C}_8\text{H}_7\text{FN}_2$. Обчислено, %: C 63.99; H 4.70; N 18.66.

Приклад 9. Гідрохлорид 6-фтор-1,3-дигідро-2H-індол-2-іміну (2i). Отримують гідролізом етил 6-фтор-2-аміноіндол-3-карбоксилату (1i). Вихід 82 %. Т.р. 221 °C. ^1H NMR (400 MHz DMSO- D_6): 4,11 (2H, c, CH_2), 6,86 (1H, тд, $J=8,4$ Hz, $J=2,4$ Hz, H-5), 7,04 (1H, дд, $J=8,4$ Hz, $J=2,4$ Hz, H-4), 7,30-7,40 (1H, м, H-7), 10,26 (1H, c, NH), 10,47 (1H, c, NH), 12,50 (1H, c, HCl). ^{19}F ЯМР 376,5 MHz (DMSO- d_6): -114,22. Мас-спектр (LCMS), m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 151 (M+1) (100). Знайдено, %: C 63.95; H 4.74; N 18.62. $\text{C}_8\text{H}_7\text{FN}_2$. Обчислено, %: C 63.99; H 4.70; N 18.66.

Приклад 10. Гідрохлорид 5-хлор-1,3-дигідро-2H-індол-2-іміну (2j). Отримують гідролізом етил 5-хлор-2-аміноіндол-3-карбоксилату (1j). Вихід 84 %. Т.р. 243 °C. ^1H NMR (400 MHz DMSO- D_6): 4,17 (2H, c, CH_2), 7,18 (1H, д, $J=8,0$ Hz, H-7), 7,29 (1H, д, $J=8,4$ Hz, $J=1,6$ Hz, H-6), 7,43 (1H, c, H-5), 10,15 (1H, c, NH), 10,41 (1H, c, NH), 12,55 (1H, c, HCl). Мас-спектр (LCMS), m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 166 (M+1) (100), 168 (M+1) (71). Знайдено, %: C 57.63; H 4.25; N 16.86. $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_2$. Обчислено, %: C 57.67; H 4.23; N 16.81.

Приклад 11. Гідрохлорид 1-метил-5-хлор-1,3-дигідро-2H-індол-2-іміну (2k). Отримують гідролізом етил 1-метил-5-хлор-2-аміноіндол-3-карбоксилату (1k). Вихід 80 %. Т.р. 281 °C. ^1H NMR (500 MHz DMSO- D_6): 3,48 (3H, c, CH_3), 4,19 (2H, c, CH_2), 7,30 (1H, д, $J=8,5$ Hz, H-7), 7,46 (1H, д, $J=8,5$ Hz, $J=1,5$ Hz, H-6), 7,54 (1H, c, H-5), 10,09 (1H, c, NH), 10,57 (1H, c, NH). Мас-спектр (LCMS), m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 181 (M+1) (100), 182 (M+1) (36). Знайдено, %: C 59,80; H 5,06; N 15,54. $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_2$. Обчислено, %: C 59,84; H 5,02; N 15,51.

Приклад 12. Гідрохлорид 5-бром-1,3-дигідро-2H-індол-2-іміну (2l). Отримують гідролізом етил 2-аміно-5-броміндол-3-карбоксилату (1l). Вихід 85 %. Т.т. 259 °C. ^1H NMR (400 MHz DMSO- D_6): 4,17 (2H, c, CH_2), 7,00 (1H, д, $J=8,2$ Hz, H-6), 7,08 (1H, д, $J=8,2$ Hz, H-7), 7,62 (1H, c, H-4), 10,12 (1H, c, NH), 10,31 (1H, c, NH), 12,57 (1H, c, HCl). Мас-спектр (LCMS), m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 211 (M+1) (96), 213 (M+1) (100). Знайдено, %: C 45,51; H 3,40; N 13,21. $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrN}_2$. Обчислено, %: C 45,53; H 3,34; N 13,27.

Джерела інформації:

1. A. Palmieri, M. Petrini. 2-Aminoindoles and 2-Iminoindolines as Viable Precursors of Indole-Fused Nitrogenated Polyheterocycles // *Advanced Synthesis & Catalysis* 2025. e202401237.

2. S. Gupta, B. Kumar, B. Kundu. Three-Component Tandem Reaction Involving Acid Chlorides, Terminal Alkynes, and 2-Aminoindole Hydrochlorides: Synthesis of α -Carboline Derivatives in Aqueous Conditions via Regioselective [3+3] Cyclocondensation // *J. Org. Chem.* 2011. - Vol. 76. - P. 10154-10162.

3. A Practical Synthetic Route to Benzofuro[2,3-b]pyridine and Trifluoromethyl- α -carbolines / V.O. Iaroshenko, et.al. // *Synlett* 2008. - № 3. - P. 343-46

4. Facile Synthesis of Fluorinated Benzofuro- and Benzothieno[2,3-b]pyridines, α -Carbolines and Nucleosides Containing the α -Carboline Framework / V.O. Iaroshenko, et.al. // *Synthesis* 2009. - № 14. - P. 2393-2402.

5. Cyclocondensation of 1H-Indol-2-amine with Pentane-2,3,4-trione 3-Arylhydrazones / E.S. Semichenko, E.V. Root, L.M. Pokrovskii, G.A. Suboch // *Z. Org. Khim.*, 2007. - Vol. 43, № 3. - P. 407-409.

6. WO2023107597 (A2) BICYCLIC HETEROAROMATIC AMIDE COMPOUNDS AND USES THEREOF, заявник KINETA INC [US], пріор. US від 08.12.2021, опубл. 15.06.2023.

7. P.-W. Chang, J.-Y. Wang, P. Wan et. al. Analysis of structure-activity relationship of indol-3-yl-N-phenylcarbamic amides as potent STING inhibitors // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2023. - Vol. 95. - art. № 117502.

8. Analysis of structure-activity relationship of indol-3-yl-N-phenylcarbamic amides as potent STING inhibitors / P.-W. Chang et.al. / *Bioorg. Med. Chem.* 2023. - Vol. 95. - art. № 117502.

9. A Simple Copper-Catalyzed Cascade Synthesis of 2-Amino-1H-indole-3-carboxylate Derivatives / Y. Xiaobo, et. al., // *Advanc. Synthesis and Catalysis*. 2010. - Vol. 352, № 6. - P. 1035-1038.