

2

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

67917

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 12.X.1967 (P 122 989)

Pierwszeństwo: 13.X.1966 dla zastrz. 1, 3—6
14.VIII.1967 dla zastrz. 2 i 7

Stany
Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 10.XII.1973

KL. 12p,2

MKP C07d 27/56

UKD

Właściciel patentu: Merck and Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-3-indoliloctowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych kwasu 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-3-indoliloctowego.

Pochodne kwasu 3-indoliloctowego, wytworzone sposobem według wynalazku, są dobrze znanymi środkami przeciwzapalnymi i są skuteczne przy zapobieganiu i hamowaniu tworzenia się ziarniny. Mają one również znaczenie w leczeniu dolegliwości artretycznych i dermatologicznych, jak również podobnych stanów, które nadają się do leczenia przy pomocy środków przeciwzapalnych. Dla tych celów związki te podaje się w tabletkach, kapsułkach i podobnych postaciach w dawkach rzędu 10—100 mg dziennie.

Dotychczas, kwas 1-acylo-3-indoliloctowy otrzymywano w wyniku kondensacji acylofenylohydrazyny z kwasem lewulinowym. Acylofenylohydrazynę otrzymywano w dwóch etapach, najpierw przez poddanie reakcji fenylohydrazyny z aldehydem lub ketonem w celu wytworzenia odpowiedniego hydrazoneu. Wytworzenie hydrazoneu było konieczne dla umożliwienia w drugim etapie selektywnego acylowania α -azotu pochodnej hydrazynowej. Po zacylowaniu selektywnie regenerowano aldehyd lub keton ochronny przez hydrolizę hydrazoneu. W ten sposób wytworzoną acylofenylohydrazynę następnie kondensowano z kwasem lewulinowym i poddawano cyklizacji w celu otrzymania pożądanego 1-acyloindolu.

Sposób według wynalazku wytwarzania pochod-

2

nych kwasu 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-3-indoliloctowego, polega na bezpośrednim acylowaniu podstawionej fenylohydrazyny lub soli addycyjnych kwasu mineralnego i podstawionej fenylohydrazyny, zwłaszcza sulfonianów fenylohydrazyny i na następnej kondensacji i cyklizacji otrzymanej acylofenylohydrazyny z kwasem lewulinowym lub też jego estrami. W takich warunkach wytwarzanie N-(α)-acylofenylohydrazyny prowadzi się łatwą i bezpośrednią metodą acylowania. Poprzednie próby bezpośredniego acylowania prowadziły do otrzymywania N-(β)-fenylohydrazynów i N-(α), N-(β)-dwuacylohydrazynów. Stwierdzono także, że całkowity proces można prowadzić w wodnym środowisku przez acylowanie fenylohydrazyny, przy czym w przypadku stosowania jako substratu sulfonianu hydrazyny, otrzymuje się acylową pochodną fenylohydrazyny o wyjątkowej czystości z wysoką wydajnością, a następnie kondensację i cyklizację.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na utworzeniu hydrazoneu podstawionej fenylohydrazyny i kwasu lewulinowego, który następnie acyluje się za pomocą halogenku benzoilu, a następnie poddaje cyklizacji.

W przypadku stosowania sulfonianu fenylohydrazyny jako substratu w sposobie według wynalazku, pochodne kwasu 1-acylo-3-indoliloctowego otrzymuje się jako wynik dwóch etapów procesu, przy czym najpierw prowadzi się acylowanie sulfonianu fenylohydrazyny w środowisku rozpusz-

czalnika takiego jak woda, mieszanina wody i rozpuszczalnika mieszającego się z wodą, niższe alkanole, na przykład metanol, izopropanol, III-rzęd. butanol i podobne, dioksan, dwumetyloformamid i podobne, lub rozpuszczalniki nie mieszające się z wodą, na przykład benzyn, toluen i podobne, korzystnie acylowanie prowadzi się za pomocą halogenku p-chlorobenzoilu w obecności układu wodno-alkoholowego, na przykład woda — izopropanol lub woda — III-rzęd. butanol, po czym wytworzoną acylowaną pochodną fenylohydrazyny kondensuje się z kwasem lewulinowym i cyklizuje przez ogrzewanie produktu tej kondensacji. O ile acylowanie prowadzi się w środowisku zawierającym znaczne ilości wody, to przed reakcją kondensacji z kwasem lewulinowym, korzystne jest wyodrębnienie lub wydzielenie zacylowanego związku, jeśli jednak zachodzi konieczność, to kondensację i cyklizację można prowadzić też w środowisku wodnym.

Niewątpliwą zaletą sposobu według wynalazku jest to, że fenylohydrazynę tym sposobem można bezpośrednio acylować przy α -azocie bez wytworzenia znacznej ilości produktów ubocznych, jakie zazwyczaj powstają przy bezpośrednim acylowaniu fenylohydrazyny. Dzięki bezpośredniemu acylowaniu fenylohydrazyny sposobem według wynalazku, eliminuje się etapy procesu występujące w znanym stanie techniki, a polegające na uprzednim zablokowaniu β -azotu fenylohydrazyny za pomocą aldehydu w wytworzonym hydrazone acylowaniu hydrazone i następnie selektywnym rozszczepianiu acylohydrazonu w celu otrzymania acylohydrazyny. W przypadku stosowania jako substratu sulfonianu fenylohydrazyny, po acylowaniu sposobem według wynalazku w środowisku wodnym, otrzymuje się acylowaną fenylohydrazynę o wysokiej czystości z wysoką wydajnością.

Oczywistym jest fakt, że wyeliminowano w ten sposób dwa etapy w procesie otrzymywania acylofenylohydrazyny oraz tworzenia kwasów indolowych, ponadto całkowity proces może być prowadzony w obecności wody bez wyodrębniania półproduktów. Inne zalety wynikają z opisu sposobu według wynalazku.

Kolejność etapów 1 i 2 sposobu według wynalazku, przedstawiono na załączonym schemacie, na którym we wzorach 1, 2 i 3, X oznacza rodnik metoksyłowy lub dwumetyloaminowy, R_1 oznacza atom wodoru lub grupę soli addycyjnej z kwasem, na przykład grupę soli addycyjnej z kwasem mineralnym takim jak HCl, a zwłaszcza grupę sulfonową, grupę sulfonianu metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, korzystnie grupę sulfonianu sodowego lub grupę sulfonianu amonowego i organiczne pochodne tych grup sulfonowych, z takimi związkami jak benzyloamina, cykloheksyloamina, dwubenzyloamina, N-benzylo- β -fenyloetyloamina i podobne.

Pierwszym etapem w sposobie według wynalazku (etap 1) jest acylowanie związku o wzorze 1 przy użyciu środków acylujących takich jak halogenek p-chlorobenzoilu, azydek, ester nitrofenylowy lub bezwodnik kwasu p-chlorobenzoowego. Etap 2 dopiero w połączeniu z etapem 1 wykazuje istot-

ne cechy sposobu według wynalazku. Po zakończeniu etapu 1, związek o wzorze 2, ewentualnie hydrolizuje się, po czym kondensuje z kwasem lewulinowym albo jego estrami, a następnie cyklizuje się w celu otrzymania odpowiedniej pochodnej kwasu 3-indolilooctowego.

W odmianie sposobu według wynalazku pochodną fenylohydrazyny o ogólnym wzorze 1 poddaje się najpierw reakcji z kwasem lewulinowym w środowisku wodnym w obecności zasady, po czym wytworzony N-acylofenylohydrazon cyklizuje się w środowisku kwaśnym w podwyższonej temperaturze.

Poniżej, szczegółowo wyjaśniono przebieg każdego etapu sposobu według wynalazku.

W etapie 1, prowadzi się acylowanie fenylohydrazyny o ogólnym wzorze 1, za pomocą środka acylującego takiego jak halogenek p-chlorobenzoilu lub azydek, ester nitrofenylowy lub bezwodnik kwasu p-chlorobenzoowego, korzystnie halogenek, a zwłaszcza chlorek p-chlorobenzoilu. Układ rozpuszczalników nie ma istotnego znaczenia, może to być woda, organiczne rozpuszczalniki takie jak alkohole, na przykład niższe alkanole, metanol, etanol, izopropanol, III-rzędowy butanol i podobne, benzen, toluen, dioksan, czterowodorofuran i podobne, lub też mieszanina organicznych rozpuszczalników, lub mieszanina mieszających się z wodą rozpuszczalników organicznych i wody, taka jak układ woda — alkanole, na przykład woda — metanol, woda — III-rzędowy butanol i podobne, lub też woda — dioksan. W korzystnych postaciach wykonania sposobu według wynalazku układem rozpuszczalników może być toluen, woda lub woda — alkanole, ale zwłaszcza woda.

Acylowanie prowadzi się ewentualnie w obecności zasady. Można stosować organiczne zasady, korzystnie trzeciorzędowe zasady organiczne, takie jak niższe trójalkilaminy, na przykład trójetylamina, pirydyna, chinolina i podobne, zwłaszcza trójetylamina. Albo też w warunkach reakcji Schotten — Baumanna acylowanie prowadzi się w obecności zasad nieorganicznych, takich jak wodorotlenek sodowy, wodorotlenek potasowy, kwaśny węglan sodowy, węglan litowy i podobne, w środowisku wodnym lub w mieszaninie wody i mieszającego się obojętnego rozpuszczalnika organicznego, takiego jak dioksan. Można też acylowanie prowadzić w obecności kwasu, jednak w przypadku stosowania sulfonianu fenylohydrazyny jako substratu, acylowanie prowadzi się korzystnie bez dodatku zasady lub kwasu. Temperatura reakcji również nie ma istotnego znaczenia, dlatego też można stosować temperaturę od 0°C do temperatury wrzenia rozpuszczalnika, korzystnie temperaturę od 15 do 45°C. Chociaż korzystniejsze jest przekształcenie wolnej zasady acylofenylohydrazyny w jej sól addycyjną z kwasem przed kondensacją i cyklizacją etapu 2, to jednak wolną zasadę acylofenylohydrazyny można ewentualnie stosować w etapie 2 bez dodawania kwasu podczas tego etapu.

W etapie 2 wolną zasadę acylofenylohydrazyny lub jej sole addycyjne z kwasem poddaje się kondensacji i cyklizacji z kwasem lewulinowym lub z jego estrami, korzystnie w kwaśnym środowisku,

zwłaszcza w mocnym organicznym lub nieorganicznym kwasie takim jak kwas solny, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas tróchlorooctowy lub w mieszaninach kwasów takich jak mieszanina kwasu octowego z kwasem mineralnym, zwłaszcza z kwasami nieorganicznymi, szczególnie z kwasem fosforowym, w temperaturze 40—150°C, korzystnie w temperaturze 70—90°C lub jeśli nie stosuje się kwasu w temperaturze 100—150°C. Mimo, iż to nie jest konieczne, to można stosować rozpuszczalniki takie jak niższe kwasy alkanokarboksylowe, na przykład kwas octowy, kwas propionowy, dioksan, acetonitryl, dwumetoksyetan, toluen, benzen, glikol etylenowy, a też kwas stosowany jako katalizator reakcji lub woda. Kwas lewulinowy lub jego estry lub mieszaniny innych rozpuszczalników z kwasem lewulinowym można też ewentualnie stosować jako rozpuszczalnik. Jednakże w etapie tym, korzystne jest stosowanie jako rozpuszczalników, rozpuszczalników aromatycznych, na przykład toluenu, benzenu, ksylenu, niższych kwasów alkanokarboksylowych.

W jednej z postaci wykonania sposobu według wynalazku sól kwasu mineralnego p-metoksy- (lub dwumetyloamino)-fenylohydrazyny poddaje się reakcji z kwasem lewulinowym w obecności zasady korzystnie takiej jak octan sodowy lub w obecności innych zasad, które utrzymują odczyn mieszaniny reakcyjnej o wartości pH = 3—6 w odpowiedniej temperaturze, korzystnie w temperaturze 10—40°C, w obecności wody jako rozpuszczalnika, w celu wytworzenia odpowiedniego p-metoksy- (lub dwumetyloamino)-fenylohydrazonu. Następnie powyższy hydrazon acyluje się bez jego wydzielenia, stosując taką dodatkową ilość zasady, aby mieszanina reakcyjna miała odczyn zasadowy. Do tego celu stosuje się odpowiednio zasady takie jak zasady nieorganiczne, na przykład NaOH, Na₂CO₃ i podobne, lub organiczne zasady takie jak pirydyna, trójetylamina i podobne. Srodkami acylującymi mogą być halogenek p-chlorobenzoilu, azydek, bezwodnik albo ester nitrofenyloвого kwasu p-chlorobenzoowego, korzystnie chlorek p-chlorobenzoilu. W wyniku tego acylowania otrzymuje się pochodną N-p-chlorobenzoilofenylohydrazonu. Powyższy związek po zakwaszeniu cykliczuje się następnie w celu otrzymania odpowiedniej pochodnej indolu. Tę ostatnią reakcję prowadzi się w temperaturze 40—100°C, korzystnie w temperaturze 70—90°C w obecności organicznego lub nieorganicznego mocnego kwasu, takiego jak kwas toluenosulfonowy, kwas tróchlorooctowy, kwas solny, kwas fosforowy, kwas siarkowy i podobne, korzystnie kwas solny, kwas siarkowy lub kwas fosforowy.

W korzystnej postaci sposobu według wynalazku sól sodową sulfonianu p-metoksy- (lub dwumetyloamino)-fenylohydrazyny acyluje się w środowisku wodnym halogenkiem p-chlorobenzoilu (zwłaszcza chlorkiem) w celu wytworzenia się acylowanej pochodnej fenylohydrazyny. Reakcję prowadzi się w temperaturze 15—45°C. Wytworzoną w ten sposób acylowaną pochodną fenylohydrazyny, wyodrębnia się z wodnej mieszaniny reakcyjnej, po czym kondensuje się ją w obecności organicznego rozpuszczalnika, z kwasem lewulinowym i z bezwodnym

kwasem, takim jak kwas fosforowy ogrzewając mieszaninę reakcyjną w celu wytworzenia kwasu 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-5-metoksy- (lub dwumetyloamino)-3-indoliloctowego. Tę ostatnią reakcję prowadzi się w temperaturze 70—90°C.

W odmianie sposobu według wynalazku, w przypadku gdy we wzorze 1 podstawnik R₁ oznacza grupę HCl, jako zasadę korzystnie stosuje się octan sodowy, jako środek acylujący chlorek p-chlorobenzoilu, a jako kwas kwas siarkowy.

Przykład I. Kwas 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy.

A. Chlorowodorek N-α-(p-chlorobenzoilo)-p-metoksyfenylohydrazyny.

Do 3,86 g chlorowodoru p-metoksyfenylohydrazyny w 50 ml toluenu dodaje się 6,0 ml trójetylaminy. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do 75°C w ciągu 10 minut, a następnie ogrzewa się dodatkowo w ciągu 1 godziny w temperaturze 78°C. Wówczas mieszaninę chłodzi się do temperatury 0°C, po czym dodaje się 3,68 g chlorku p-chlorobenzoilu. Dopuszcza się ogrzanie mieszaniny reakcyjnej podczas mieszania do temperatury 20°C od której to temperatury ogrzewa się mieszaninę reakcyjną do temperatury 75°C w ciągu 20 minut. Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się, przesącza i osad odsączony na filtrze przemysłowym toluenem. Przesącz toluenowy zateża się następnie pod próżnią, a pozostałość rozpuszcza w 200 ml eteru. Do roztworu eterowego dodaje się następnie kwas solny. Mieszaninę reakcyjną przesącza się i osad na filtrze przemysłowym dwukrotnie porcjami po 10 ml eteru, a następnie suszy w temperaturze 40°C otrzymując chlorowodorek N-α-(p-chlorobenzoilo)-p-metoksyfenylohydrazyny o temperaturze topnienia 179—180°C.

B. Kwas 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy.

Zagęszczony roztwór toluenowy wytworzony jak w przykładzie Ia; rozcieńcza się toluenem do objętości 35 ml i traktuje 2,7 ml 100% kwasu fosforowego. Mieszaninę ogrzewa się następnie do temperatury 80°C i dodaje 1,3 ml kwasu lewulinowego. Potem mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze 80°C w ciągu 1,5 godziny. Do gorącej mieszaniny reakcyjnej dodaje się następnie 10 ml wody i oddziela warstwę wodną. Roztwór toluenowy zateża się wówczas do małej objętości, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 160—161°C.

Przykład II. Kwas 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy.

Do 30,9 g chlorowodoru N-α-(p-chlorobenzoilo)-p-metoksyfenylohydrazyny wytworzonego jak w przykładzie Ia) dodaje się 12,5 g kwasu lewulinowego w 120 ml dwuetylowego eteru glikolu etyleowego i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej, mieszaninę reakcyjną wlewa się do 250 ml lodowatej wody. Wytrącony osad odsącza się, przemylwa wodą i surowy produkt przekrystalizowuje się z III-rzędowego butanolu, a następnie suszy, otrzymując kwas 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 160—161°C.

Przykład III. Kwas 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-5-metoksyindolilo-3-octowy.

Do zawiesiny 17,4 g chlorowodoru p-metoksyfenylohydrazyny w 100 ml wody, dodaje się 8,2 g octanu sodowego w 20 ml wody oraz 11,7 g kwasu lewulinowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w atmosferze azotu w pokojowej temperaturze w ciągu 30 minut otrzymując produkt przejściowy w postaci hydrazonu. Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 5°C i dodaje kroplami 19,2 g chlorku p-chlorobenzoilu, jednocześnie silnie mieszając łącznie z 0,2 mola wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Po 20 minutowym pozostawieniu dodaje się 0,3 mola kwasu solnego, a następnie mieszaninę ogrzewa w ciągu 5 godzin w temperaturze 75–80°C w atmosferze azotu. Po ochłodzeniu do temperatury 10°C osad odsąca się, przeemywa wodą, a surowy kwas 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy oczyszcza przekrystalizowując go z III-rzędowego butanolu. Temperatura topnienia otrzymanego produktu wynosi 160–161°C.

Przykład IV. Kwas 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-5-dwumetyloaminoindolo-3-octowy.

Do roztworu 22,42 g dwuchlorowodoru p-dwumetyloaminofenylohydrazyny w 120 ml wody dodaje się 16,4 g octanu sodowego i 11,7 g kwasu lewulinowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 10–15°C w atmosferze azotu w ciągu 30 minut. Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 5°C i silnie mieszając dodaje się kroplami 19,2 g chlorku p-chlorobenzoilu. Po 30 minutowym pozostawieniu dodaje się 0,3 mola kwasu solnego i otrzymaną mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w atmosferze azotu w temperaturze 85–90°C w ciągu 5 godzin.

Roztwór chłodzi się do temperatury 10°C i przesącza się celu usunięcia nierozpuszczalnych zawartych w kwasie śladowych zanieczyszczeń. Podczas energicznego mieszania dodaje się 19,0 g octanu sodowego w 80 ml wody. W celu zakończenia krystalizacji ciągle mieszając utrzymuje się mieszaninę reakcyjną w temperaturze 5°C.

Substancję stałą kwas 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-5-dwumetyloamino-3-indoliloctowy odsąca się, przemywa 100 ml 50% etanolu i suszy pod próżnią. Temperatura topnienia otrzymanego produktu wynosi 176–177°C.

Przykład V. Kwas 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy

a) chlorowodorek N- α -(p-chlorobenzoilo)-p-metoksyfenylohydrazyny.

A. Sulfonian N- α -(p-chlorobenzoilo)-p-metoksyfenylohydrazyny.

Roztwór 0,2 mola soli sodowej sulfonianu p-metoksyfenylohydrazyny w 10 ml 1 n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i 25 ml dioksanu miesza się w temperaturze pokojowej, dodając w ciągu jednej godziny jednocześnie 6,5 g chlorku p-chlorobenzoilu w 5 ml dioksanu oraz 60 ml 1 n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Mieszaninę chłodzi się w lodzie, produkt odsąca się, przeemywa etanolem, a następnie przekrystalizowuje z etanolu i wody otrzymując sól sodową sulfonianu N- α -(p-chlorobenzoilo)-p-metoksyfenylohydrazyny o

temperaturze topnienia 200°C (z rozkładem) i współczynnikiem R_f 0,8–0,85 w chromatografii cienkowarstwowej w układzie butanol: wodorotlenek amonowy NH_4OH (4 : 1), pojedyncza plamka.

B. Chlorowodorek N- α -(p-chlorobenzoilo)-p-metoksyfenylohydrazyny.

Produkt wytworzony jak w przykładzie Va/A rozpuszcza się w etanolowym roztworze kwasu solnego (10 ml : 0,5 ml), po czym mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Następnie mieszaninę przesącza się, a rozpuszczalnik odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z octanu etylu otrzymując chlorowodorek N- α -(p-chlorobenzoilo)-p-metoksyfenylohydrazyny o temperaturze topnienia 179–180°C.

b) Kwas 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy.

Do zawiesiny 24,25 g sulfonianu sodowego p-metoksyfenylohydrazyny w 150 ml wody i 8,3 ml stężonego kwasu solnego, dodaje się 15 ml chlorku p-chlorobenzoilu. Mieszaninę miesza się w ciągu 1 godziny. Następnie dodaje się kwas lewulinowy (12,3 ml) i ogrzewa mieszaninę w temperaturze 70°C w ciągu 5 godzin. Potem mieszaninę ekstrahuje się 2 razy po 500 ml toluenu o temperaturze 80°C. Gorący roztwór toluenowy traktuje się 5,0 g węgla drzewnego, po czym zateża go do małej objętości. Surowy produkt krystalizuje się i odsąca. Dwukrotne przekrystalizowanie z III-rzędowego butanolu daje czysty kwas 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy.

Przykład VI. Kwas 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy.

a) N-p-chlorobenzoilo-N-p-metoksyfenylohydrazyna.

Do zawiesiny 0,2 mola sulfonianu sodowego p-metoksyfenylohydrazyny w 210 ml wody i 90 ml III-rzęd-butanolu mieszając dodaje się 29,7 ml chlorku p-chlorobenzoilu. Po jednej godzinie mieszanina w pokojowej temperaturze, mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 75–80°C i miesza w tej temperaturze przez następną godzinę, po czym dodaje się 350 ml ogrzanego do temperatury 60°C toluenu, a następnie 76,6 ml roztworu wodorotlenku sodowego. Po oddzieleniu fazy wodnej ekstrahuje się ją 150 ml gorącego toluenu, a warstwę organiczną przemywa się 150 ml gorącej wody. Ekstrakty toluenowe łączy się i zateża pod próżnią w celu usunięcia III-rzędowego butanolu, po czym rozcieńcza toluenem do objętości 700 ml.

b) Kwas 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy.

Do ogrzanego do temperatury 80°C roztworu toluenowego wytworzonego jak w przykładzie VIa) mieszając dodaje się 57,7 ml 100% kwasu fosforowego. Po 15 minutowym wytrząsaniu dodaje się 25,5 ml kwasu lewulinowego i mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny. Następnie mieszaninę chłodzi się do temperatury 80°C i dodaje gorącą wodę. Warstwę wodną usuwa się i ekstrahuje gorącym toluenem. Połączone ekstrakty toluenowe zagęszcza się pod próżnią otrzymując produkt końcowy.

Przykład VII. Kwas 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy.

Do zawiesiny 48,5 g sulfonianu sodowego p-metoksyfenylohydrazyny w 210 ml wody i 90 ml III-rzęd.-butanolu dodaje się w jednej porcji 29,7 ml chlorku p-chlorobenzoilu. Po 1 godzinie mieszania w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 75–80°C i miesza w tej temperaturze w ciągu następnej godziny. Do gorącego roztworu mieszając dodaje się 350 ml gorącego toluenu (80°C), a następnie 76,6 ml 25% roztworu wodorotlenku sodowego. Fazę wodną oddziela się ekstrahuje 150 ml ogrzanego do temperatury 80°C toluenu. Warstwy organiczne przemywa się 150 ml wody ogrzanej do temperatury 80°C. Połączone ekstrakty (około 700 ml) zateża się do objętości 200 ml pod ciśnieniem 252 mm Hg w temperaturze 75°C, w celu odpędzenia III-rzęd.-butanolu, a następnie rozcieńcza toluenem do objętości 700 ml. Do ogrzanego do temperatury 80°C roztworu toluenowego acylohydrazyny, umieszczonego w dwulitrowej trójszyjnej kolbie, wyposażonej w oddzielną wodę typu Dean'a — Stark'a, mieszając dodaje się 57,7 ml (78,4 g) kwasu fosforowego (85–89%). Po 15 minutach mieszania, wprowadza się 25,5 ml (29,0 g) kwasu lewulinowego i mieszaninę ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, w ciągu półtorej godziny, a podczas tego ogrzewania woda zbiera się w łapaczku. Po tym okresie czasu mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 80°C, dodaje 250 ml wody ogrzanej do temperatury 80°C i miesza w ciągu 5 minut. Warstwę wodną oddziela się, ekstrahuje 150 ml ogrzanego do temperatury 80°C toluenu, a ekstrakty przemywa 150 ml wody ogrzanej do temperatury 80°C. Połączone ekstrakty zateża się do objętości 150–200 ml, po czym o ile jest to potrzebne zaczepia wywołując powolną krystalizację przy ochładzaniu w ciągu około 1 godziny do temperatury pokojowej. Po 3 godzinym pozostawieniu w temperaturze 0–5°C, produkt odsącza się i przemywa 4 porcjami po 15 ml toluenu i suszy pod próżnią w temperaturze 40°C do stałej wagi. Otrzymany produkt wykazuje temperaturę topnienia 157–159°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-3-indoliloctowego o ogólnym wzorze 3 w którym X oznacza rodnik metoksyłowy lub dwumetyloaminowy, **znamienny tym**,

że związek o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę soli addycyjnej z kwasem, a X ma wyżej podane znaczenie, acyluje się za pomocą halogenku p-chlorobenzoilu, azydku, bezwodnika lub estru nitrofenylowego kwasu p-chlorobenzoowego, ewentualnie w obecności zasady, a otrzymaną pochodną N-acylohydrazyny o wzorze 2 w którym X i R_1 mają wyżej podane znaczenie, ogrzewa się z kwasem lewulinowym lub z jego estrami w obecności mocnego kwasu.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że acyluje się związek o ogólnym wzorze 1, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, a R_1 oznacza korzystnie grupę sulfonową, grupę sulfonianu metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, grupę sulfonianu amonowego lub organiczne pochodne tych grup sulfonowych.

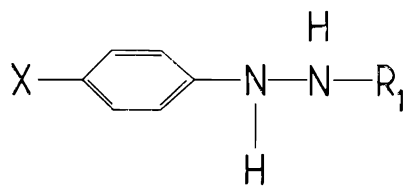
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 1, w którym X i R_1 mają znaczenie podane w zastrz. 1, acyluje się za pomocą halogenku p-chlorobenzoilu w obecności trzeciorzędowej zasady organicznej.

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako środek acylujący stosuje się chlorek p-chlorobenzoilu, a jako zasadę stosuje się trójetyloaminę.

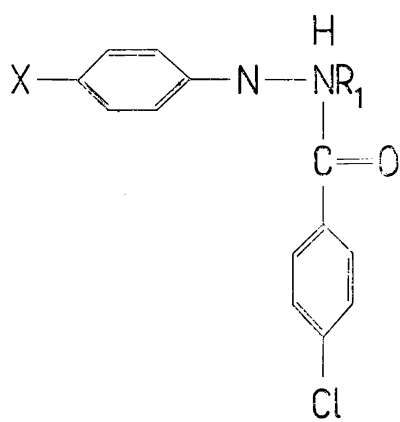
5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że pochodną fenylohydrazyny o ogólnym wzorze 1, w którym X i R_1 mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się najpierw reakcji z kwasem lewulinowym w środowisku wodnym w obecności zasady, a otrzymaną pochodną fenylohydrazonu acyluje się w obecności zasady, po czym wytworzony N-acylofenylohydrazon cyklizuje się w środowisku kwaśnym w podwyższonej temperaturze.

6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że w przypadku, gdy we wzorze 1 podstawnik R_1 oznacza grupę HCl, wówczas jako zasadę stosuje się octan sodowy, jako środek acylujący stosuje się chlorek p-chlorobenzoilu, a jako kwas stosuje się kwas siarkowy.

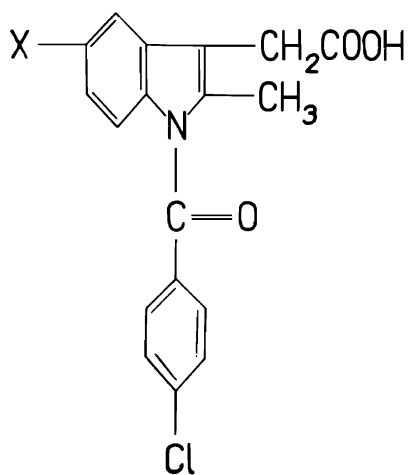
7. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 1, w którym X i R_1 mają znaczenie podane w zastrz. 2, acyluje się za pomocą halogenku p-chlorobenzoilu w obecności układu woda — alkanol.



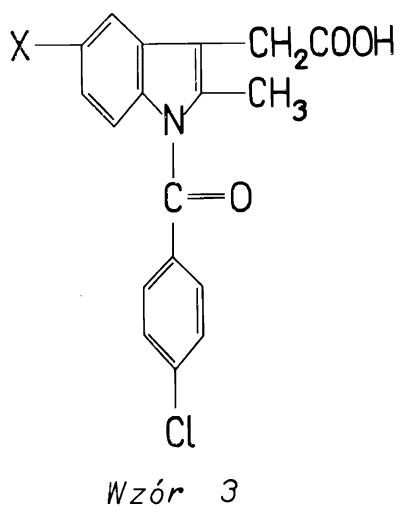
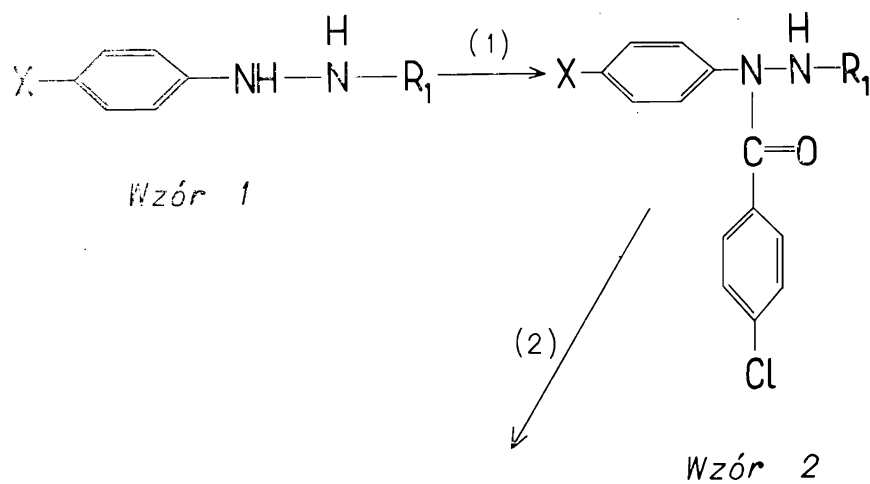
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Schemat