

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 19.V.1966 (P 114 663)

Pierwszeństwo: 30.VI.1965 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 25.III.1970

Kl. 12 p, 2

MKP C 07 d 27/56

UKD

Współtwórcy wynalazku: George Gal, Raymond Armond Firestone

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

Sposób wytwarzania estru III-rzęd. butylowego kwasu
2-metylo-5-alkoksy-3-indolilooctowego i jego pochodnych
 α -alkilowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania estru III-rzęd. butylowego kwasu 2-metylo-5-alkoksy-3-indolilooctowego i jego pochodnych α -alkilowych o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku w którym R^1 oznacza rodnik alkilowy o nie więcej niż 4 atomach węgla, zaś R^2 oznacza niższą grupę alkoksylową, korzystnie grupę metoksylową lub etoksylową.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są cennymi produktami pośrednimi, przy wytwarzaniu znanych związków niestereoidowych działających przeciwzapalnie i należących do grupy reprezentowanej przez kwas 1-(p-chlorobenzoiło)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-(p-fluorobenzoiło)-2-metylo-5-metoksy-indolilo- α -propionowy oraz ich estry, amidy i bezwodniki. Związki tego typu w wysokim stopniu działają przeciwzapalnie i są znane ze skutecznego zapobiegania oraz powstrzymywania formowania się ziarniniaków. Znajdują one zastosowanie w leczeniu zaburzeń artretycznych i skórnych oraz podobnych stanów, które wymagają leczenia środkami przeciwzapalnymi.

Znany sposób wytwarzania związków o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie polega na tym, że chlorowodorek 5-alkoksyfenylohydrazyny poddaje się reakcji z lewulinianem III-rzęd. butylowym lub jego odpowiednio podstawioną pochodną α -alkilową w środowisku III-rzęd. butanolu, otrzymując

2

pośrednio fenylohydrazon, który ulega cyklizacji w warunkach reakcji, tworząc żądany związek indolowy.

Chlorowodorek fenylohydrazyny otrzymuje się na drodze hydrolizy kwasem chlorowodorowym p-alkoksyfenylohydrazynosulfonianu metalu alkalicznego, korzystnie soli sodowej, w środowisku metanolu, etanolu lub innego pierwszo- lub drugorzędowego niższego alkoholu. Chlorowodorek fenylohydrazyny wytrąca się z roztworu razem z siarczanem etylo-jednosodowym lub podobnym półestrem, a ponadto jest zanieczyszczony rozpuszczalnikiem alkoholowym. Fenylohydrazynę należy specjalnie oczyszczać w celu usunięcia choćby śladów rozpuszczalnika, aby uniknąć transestryfikacji podczas reakcji z lewulinianem III-rzęd. butylowym. Stwierdzono bowiem, że w rozpuszczalnikach najbardziej odpowiednich do przeprowadzania acylowania to jest w benzenie, toluenie lub ksylenie, nawet śladowe ilości, rzędu 0,1% wagowych produktu transestryfikacji, poważnie przeszkadzają reakcji, a przy 3—4% wagowych tego produktu reakcja może ulec całkowitemu zahamowaniu.

Istotną wadą tej metody jest konieczność wyodrębniania chlorowodoru p-alkoksyfenylohydrazyny przed poddaniem go reakcji z lewulinianem III-rzęd. butylu. W rezultacie uzyskuje się wydajności niższe od optymalnych nie tylko z powodu prowadzenia dodatkowych operacji, lecz

również i dlatego, że wyodrębniany związek jest nietrwały i czasami samorzutnie ulega rozkładowi paląc się i wydzielając szkodliwe dymy.

W sposobie według wynalazku tworzenie indolu odbywa się in situ, bez wyodrębniania związku pośredniego, dzięki czemu uzyskuje się większe wydajności, niż w metodzie dotychczas znanej oraz unika się niebezpieczeństwa rozkładu tego związku.

Przebieg reakcji zachodzących przy stosowaniu sposobu według wynalazku przedstawia schemat podany na rysunku. Reakcje prowadzi się w III-rzęd. butanolu jako rozpuszczalniku, który aczkolwiek jest reaktywnym alkoholem trzeciorzędowym, to jednak wbrew oczekiwaniom nie reaguje w warunkach procesu z chlorowodorem, to jest nie tworzy chlorku butylu i nie ulega odwodnieniu do związku olefinowego. Dzięki temu nie powstają zanieczyszczenia obniżające całkowitą wydajność produktu i umożliwia się wytwarzanie żądanych indoli w warunkach procesu, z uniknięciem reakcji ubocznych. W przeciwieństwie do tego, prowadzenie reakcji w innych alkoholach jako rozpuszczalnika powoduje obniżenie wydajności na skutek transestryfikacji.

Reakcję można prowadzić w środowisku bezwodnym lub prawie całkowicie bezwodnym. Ponieważ jednak uzyskanie takich warunków w dużej skali jest dość trudne, przeto proces prowadzi się korzystnie w środowisku reakcyjnym zawierającym ograniczoną ilość wody. Zbyt duża ilość wody podczas reakcji powoduje znaczne obniżenie wydajności produktu końcowego, to też na ogół utrzymuje się takie warunki, aby ilość wody pochodzącej z jakichkolwiek źródeł wynosiła 3–20 moli na 1 mol p-alkoksifynylohydrazynosulfonianu metalu alkalicznego. Jako p-alkoksifynylohydrazynosulfonian metalu alkalicznego korzystnie stosuje się p-metoksy- lub p-etoksyfenilosulfonian potasowy.

W pierwszym etapie sulfonian poddaje się reakcji z co najmniej 2 molami chlorowodoru na 1 mol sulfonianu, w środowisku trzeciorzędowego butanolu, w temperaturze około 20–55°C w ciągu około 10–50 godzin, a korzystnie w temperaturze 20–30°C w ciągu 16–24 godzin. Chlorowódor można również stosować w nadmiarze, lecz nie jest to zbyt korzystne, ponieważ w następnym etapie należy go zubożyc. Cały proces prowadzi się w atmosferze gazu obojętnego, takiego jak azot, argon lub hel, ponieważ zarówno związek pośredni, jak i związek końcowy są podatne na utlenienie tlenem z powietrza. Pożądane jest, aczkolwiek nie konieczne, kilkakrotnie przedmuchiwanie azotem wyjściowej mieszaniny reakcyjnej oraz poddawanie jej działaniu ciśnienia niższego od ciśnienia atmosferycznego w celu usunięcia tlenu.

Jako źródło chlorowodoru korzystnie jest stosować stężony kwas solny, na przykład 8–10 normalny. W razie potrzeby można również przepuszczać gazowy chlorowódor przez mieszaninę reakcyjną zawierającą sulfonian w butanolu, który z kolei zawiera wyliczoną ilość wody.

Pod koniec reakcji, kwasowość środowiska reakcyjnego doprowadza się za pomocą stężonej zasady do wartości pH = 3–4 tak, aby pozostał

tylko chlorowódor związany z fenylohydrazyną. Jako stężona zasada odpowiedni jest wodorotlenek amonowy, lecz można stosować również i inne zasady organiczne lub nieorganiczne, rozpuszczalne w środowisku reakcyjnym w stopniu wystarczającym dla przereagowania z chlorowodorem. Przydatne są również wodorotlenki metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych. Korzystnie jest prowadzić proces przy wartości pH 3,3–3,5, ponieważ w obecności nadmiaru kwasu może nastąpić częściowe odszczepienie trzeciorzędowej grupy butylowej, co może wpłynąć niekorzystnie na wydajność czystego produktu. Natomiast, jeśli kwasu jest zbyt mało, fenylohydrazyna, powstająca jako produkt pośredni, nie ulega cyklizacji.

Następnie dodaje się lewulinian III-rzęd. butylu, najkorzystniej w nadmiarze 10% w stosunku molowym, w celu zapewnienia możliwie całkowitego przereagowania i otrzymuje się indol przez ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej do temperatury 70–80°C w ciągu 4–7 godzin. Korzystnie jest ogrzewać mieszaninę reakcyjną pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 82–83°C w ciągu 5–6 godzin.

Wskazane jest stosować lewulinian III-rzęd. butylu świeżo destylowany, zwykle o czystości około 99%, lecz można również używać produkt o niższej czystości, na przykład o czystości 90–95%, wprowadzając odpowiednie ilościowe poprawki na zawarte zanieczyszczenia.

Po zakończeniu reakcji wyodrębnia się produkt, zwykle z wydajnością około 70–80% lub nawet większą. Jedną z dogodnych metod wyodrębniania, bardziej szczegółowo przedstawiona w przykładach, polega na ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej tak jednak, aby produkt nie wykrystalizował z roztworu oraz na dodaniu około 10% objętościowych wody. Składniki nieorganiczne ulegają rozpuszczeniu w wodzie i tworzą się dwie warstwy, ponieważ III-rzęd. butanol nie rozpuszcza się w wodzie zawierającej większe ilości soli nieorganicznych. Górną warstwę butanолоwą, która zawiera żądany produkt, oddziela się i dodaje do niej około 30% objętościowych wody. Początkowo obie warstwy nie mieszają się, lecz w miarę wydzielania się produktu stają się wzajemnie rozpuszczalne. Krystalizację można doprowadzić do końca stosując oziębianie i dojrzewanie w ciągu kilku godzin.

Poniższe przykłady objaśniają sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 2,5 g (0,01 mola) jednowodnego p-metoksifynylohydrazynosulfonianu sodowego miesza się z 10 g III-rzęd. butanolu, ochładza w atmosferze azotu do temperatury poniżej 10°C i starannie miesza, wkrapla się 1,7 ml stężonego kwasu chlorowodorowego. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury pokojowej i miesza w ciągu 25 godzin, po czym dodaje się stężonego wodorotlenku amonowego do uzyskania wartości pH = 3,3–3,5.

Z kolei do mieszaniny reakcyjnej, w atmosferze azotu, dodaje się 1,99 g lewulinianu III-rzęd. bu-

tylu i mieszając ogrzewa pod chłodnicą zwrotną (82–83°C) w ciągu 5 godzin. Całkowita ilość wody w tej reakcji wynosi około 15 moli na 1 mol fenylhydrozyny sulfonianu.

Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury 70°C dodaje się 3 ml wody, oddziela fazę wodną, a fazę organiczną rozcieńcza dodatkową ilością 12,5 ml wody. Otrzymaną mieszaninę szczepi się zarodnikami kryształów, oziębia, pozostawia w lodówce na okres 9 godzin i filtruje. Produkt przemawia się zimnym 50% III-rzęd. butanolem (0,2 ml), wodą i następnie suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany ester

III-rzęd. butylowy kwasu 2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowego identyfikuje się na drodze analizy oraz przez porównanie z próbką wzorca.

Postępując w opisany sposób, lecz stosując sól potasową p-etoksyfenylhydrozyny oraz lewulinian III-rzęd. butylo- α -metylu otrzymuje się ester III-rzęd. butylowy kwasu (α ,2-dwumetylo-5-etoksy-3-indolilo)-octowego.

Przykład II—VI. Poniższa tablica podaje warunki syntezy związków o wzorze ogólnym, podanym na rysunku, prowadzonej sposobem według wynalazku.

Przykład	R ¹	R ²	¹⁾ Sól	²⁾ HCl	⁴⁾ H ₂ O	⁵⁾ t (°C)	⁶⁾ czas w godzi- nach	⁷⁾ pH	⁸⁾ Zasada	⁹⁾ t (°C)	¹⁰⁾ czas w godzi- nach
II	H	C ₂ H ₅ O	Na	stężony	20	20	50	3,0	NaOH	70	7
III	CH ₃	CH ₃ O	Na	stężony	5	55	10	5,0	NH ₄ OH	80	4
IV	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ O	Na	stężony	3	25	16	3,3	(CH ₃) ₂ NH	wrzenia	5
V	C ₃ H ₇	CH ₃ O	Na ²⁾	stężony	16	25	20	3,4	KOH	wrzenia	5
VI	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅ O	K ²⁾	bezwodny	5	25	24	3,5	NH ₄ OH	wrzenia	6

Objaśnienia do tablicy:

- 1) p-alkoksyfenylhydrozyny sulfonian, metalu alkalicznego;
- 2) stosowana w stanie bezwodnym;
- 3) stężony kwas (10 n) lub w stanie bezwodnym;
- 4) całkowita ilość moli wody w mieszaninie reakcyjnej na mol sulfonianu;
- 5) temperatura, w której otrzymuje się chlorowodorek;
- 6) czas, w którym prowadzi się reakcję;
- 7) wartość pH środowiska przed wprowadzeniem lewulinianu;
- 8) stężony wodny roztwór zasady;
- 9) temperatura wrzenia pod chłodnicą zwrotną;
- 10) czas ogrzewania, ewentualnie pod chłodnicą zwrotną.

W przykładach II—IV postępuje się identycznie jak w przykładzie I. W przykładach V i VI pomija się suszenie produktu pod zmniejszonym ciśnieniem.

Przykład VII. 2,58 g (0,01 mola) p-metoksyfenylhydrozyny sulfonianu sodowego miesza się w 10 g bezwodnego III-rzęd. butanolu. Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury około 25°C przepuszcza się przez mieszaninę 2 mole bezwodnego chlorowodoru, ciągle mieszając. Następnie kontynuuje się mieszanie w ciągu 25 godzin, po czym przez mieszaninę reakcyjną przepuszcza się bezwodny gazowy amoniak aż do uzyskania wartości pH = 3,0 (pH mieszaniny sprawdza się pobierając próbki po 0,1 g i rozpuszczając je w wodzie). Następnie w atmosferze azotu, dodaje się 1,98 g lewulinianu III-rzęd. butylu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Otrzymany ester III-rzęd. butylowy kwasu 2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowego wyodrębnia się w sposób opisany w przykładzie I.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania estru III-rzęd. butylowego kwasu 2-metylo-5-alkoksy-3-indolilooctowego i jego pochodnych α -alkilowych o wzorze ogólnym podanym na rysunku, w którym R¹ oznacza rodnik alkilowy zawierający do 4 atomów węgla, a R² oznacza niższą grupę alkoksyłową, korzystnie grupę metoksyłową lub etoksyłową na drodze reakcji p-alkoksyfenylhydrozyny sulfonianu metalu alkalicznego z chlorowadorem i następnie traktowania uzyskanego chlorowodoru p-alkoksyfenylhydrozyny lewulinianem III-rzęd. butylowym **znamienny tym**, że 1 mol p-alkoksyfenylhydrozyny sulfonianu metalu alkalicznego o niższej grupie alkoksyłowej poddaje się reakcji z co najmniej 2 molami chlorowodoru w środowisku trzeciorzędowego butanolu, w temperaturze 20—55°C w ciągu 10—50 godzin, po czym nie wyodrębniając powstałego chlorowodoru, poddaje się go reakcji z co najmniej jednym równoważnikiem wagowym lewulinianu III-rzęd. butylu przy wartości pH = 3,0—4,0, w temperaturze 70°C—80°C, w ciągu 4—7 godzin, przy czym proces prowadzi się w atmosferze gazu obojętnego i w obecności 0—20, korzystnie 3—20 moli wody na 1 mol sulfonianu.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1 mol p-alkoksyfenylhydrozyny sulfonianu sodowego o niższej grupie alkoksyłowej poddaje się reakcji z 2 molami chlorowodoru w środowisku trzeciorzędowego butanolu w temperaturze 20—30°C w ciągu 16—24 godzin, po czym nie wyodrębniając powstałego chlorowodoru, poddaje się go reakcji z najwyżej 1,1 mola lewulinianu III-rzęd. butylu, przy wartości pH = 3,3—3,5, w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 5—6 godzin.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako p-alkoksyfenylo-hydrazynosulfonian metalu alkalicznego stosuje się p-metoksyfenylohydrazynosulfonian metalu alkalicznego, zwłaszcza potasu.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako p-alkoksyfenylohydrozynosulfonian metalu alkalicznego stosuje się p-etoksyfenylohydrazynosulfonian metalu alkalicznego, zwłaszcza potasu.

