



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 13.X.1965 (P 111 199)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 15.III.1968

Kl. 12 p, 2

MKP C 07 d 27/56

MS

UKD

Współtwórcy wynalazku: Jerzy Wrotek, Stefan Sabiniewicz,
Zofia Łukasiewicz

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

**Sposób otrzymywania pochodnych kwasu
(2-metylo-3-karboksy-5-hydroksyindolilo-1)-octowego**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania pochodnych kwasu (2-metylo-3-karboksy-5-hydroksyindolilo-1)-octowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają jednakowe lub różne rodniki alkilowe lub jeden z podstawników R_1 i R_2 oznacza rodnik alkilowy, a drugi oznacza atom wodoru. Pochodne te są związkami fizjologicznie czynnymi o działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym i nie zostały dotychczas opisane w literaturze.

Według wynalazku pochodne kwasu (2-metylo-3-karboksy-5-hydroksyindolilo-1)-octowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 mają podane wyżej znaczenie, otrzymuje się z estrów kwasu (2-metylo-3-karboalkoksy-5-hydroksyindolilo-1)-octowego o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy, a R_2 oznacza rodnik alkilowy lub aryloalkilowy.

Estry o wzorze 2 zmydla się za pomocą wodorotlenku metalu alkalicznego, np. potasowego w ciągu kilkudziesięciu minut w temperaturze pokojowej lub w temperaturze podwyższonej np. w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. W tych warunkach zmydleniu ulega grupa estrowa w położeniu 1, natomiast grupa karboalkoksylowa w położeniu 3 pozostaje praktycznie nienaruszona. W rezultacie otrzymuje się pochodne o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy, a R_2 oznacza atom wodoru, czyli kwa-

2

sy (2-metylo-3-karboalkoksy-5-hydroksyindolilo-1)-octowe.

Estry o wzorze 2 można również poddawać alkilowaniu za pomocą środków alkilujących w środowisku zasadowym, np. za pomocą siarczanu dwualkilowego. W tych warunkach zachodzi równocześnie alkilowanie grupy hydroksylowej w położeniu 5 i zmydlenie w grupie karboalkoksylowej w położeniu 1, natomiast ugrupowanie estrowe w położeniu 3 pozostaje nienaruszone.

W rezultacie otrzymuje się pochodne o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają rodniki alkilowe, czyli kwasy (2-metylo-3-karboalkoksy-5-alkoksyindolilo-1)-octowe.

W wyniku zmydlenia otrzymanych produktów alkilowania estrów o wzorze 2 za pomocą wodorotlenku metalu alkalicznego, np. potasowego w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej w ciągu kilkunastu godzin otrzymuje się pochodne o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, a R_2 oznacza rodnik alkilowy, czyli kwasy (2-metylo-3-karboksy-5-alkoksyindolilo-1)-octowe.

Produkty reakcji zmydlenia, alkilowania oraz alkilowania i zmywania estrów o wzorze 2 wyodrębnia się przez rozcieńczenie mieszaniny po reakcyjnej wodą, ewentualne odsączenie, zakwaszenie roztworu do reakcji kwaśnej wobec Kongo i pozostawienie na kilka godzin w temperatu-

rze 0°, a następnie odsączenie wytrąconego osadu, przemycie i wysuszenie.

Przykład I. Do roztworu 1,6 g (0,005 mola) estru n-propylowego kwasu (2-metylo-3-karboetoksy-5-hydroksyindolilo-1)-octowego w 10 ml dioksanu dodano ostrożnie 3,1 g (0,025 mola) 45% roztworu wodorotlenku potasowego i ogrzewano w ciągu 1 godziny w temperaturze wrzenia. Następnie dodano 40 ml wody i po oziębieniu odsączono około 0,2 g produktu wyjściowego. Przesącz zakwaszono 2 n kwasem solnym do kwaśnej reakcji wobec Kongo i pozostawiono na kilka godzin w temperaturze 0°. Wydzielony produkt odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 1,1 g kwasu (2-metylo-3-karboetoksy-5-hydroksyindolilo-1)-octowego. Po krystalizacji z mieszaniny etanol-woda temperatura topnienia związku wynosiła 246° (rozkład).

Dla wzoru $C_{14}H_{15}O_5N$

Obliczono: 60,64% C, 5,45% H, 5,05% N, równoważnik 277,28

Otrzymano: 60,79% C, 5,67% H, 5,16% N, równoważnik 277,46.

Przykład II. Do roztworu 6,6 g (0,0216 mola) estru etylowego kwasu (2-metylo-3-karboetoksy-5-hydroksyindolilo-1)-octowego w 30 ml etanolu dodano ostrożnie 13,2 g (0,106 mola) 45% roztworu wodorotlenku potasowego. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono na 1,5 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie dodano 100 ml wody i przesączono z węglem aktywnym. Przesącz zakwaszono 2 n kwasem solnym do kwaśnej reakcji wobec Kongo i pozostawiono na kilka godzin w temperaturze 0°. Wydzielony produkt odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 5,5 g kwasu (2-metylo-3-karboetoksy-5-hydroksyindolilo-1)-octowego.

Przykład III. Do roztworu 0,55 g (0,0015 mola) estru benzylowego kwasu (2-metylo-3-karboetoksy-5-hydroksyindolilo-1)-octowego w 3 ml etanolu dodano 4 ml 2 n roztworu wodorotlenku sodowego. Mieszaninę pozostawiono na 45 minut w temperaturze pokojowej. Następnie dodano 50 ml wody i zakwaszono 2 n kwasem solnym do kwaśnej reakcji wobec Kongo i pozostawiono na kilka godzin w temperaturze 0°. Wydzielony produkt odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 0,35 g kwasu (2-metylo-3-karboetoksy-5-hydroksyindolilo-1)-octowego.

Przykład IV. Do roztworu 1,3 g (0,004 mola) estru n-propylowego kwasu (2-metylo-3-karboetoksy-5-hydroksyindolilo-1)-octowego w 8 ml etanolu dodano 1,5 g (0,012 mola) siarczanu dwumetylu i 8 ml (0,016 mola) 2 n roztworu wodorotlenku sodowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia w ciągu 1,5 godziny, ochłodzono, dodano 120 ml wody i sączono. Przesącz zakwaszono 2 n kwasem solnym do kwaśnej reakcji wobec Kongo. Wydzielony produkt odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 1 g kwasu (2-metylo-3-karboetoksy-5-metoksyindolilo-1)-octowego. Po krystalizacji z mieszaniny etanol-woda temperatura topnienia związku wynosiła 176—178° (rozkład).

Dla wzoru $C_{14}H_{17}O_5N$

Obliczono: 61,85% C, 5,88% H, 4,81% N, równoważnik 291,30

Otrzymano: 62,10% C, 6,15% H, 4,85% N, równoważnik 292,07.

Przykład V. Postępując podobnie jak w poprzednim przykładzie z 9,2 g (0,03 mola) estru etylowego kwasu (2-metylo-3-karboetoksy-5-hydroksyindolilo-1)-octowego, 11,3 g (0,09 mola) siarczanu dwumetylu oraz 60 ml (0,12 mola) 2 n roztworu wodorotlenku sodowego otrzymano 7,8 g kwasu (2-metylo-3-karboetoksy-5-metoksyindolilo-1)-octowego.

Przykład VI. Do roztworu 2,9 g (0,01 mola) kwasu (2-metylo-3-karboetoksy-5-metoksyindolilo-1)-octowego w 40 ml etanolu dodano 6,2 g (0,05 mola) 45% roztworu wodorotlenku potasowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w ciągu 16 godzin w temperaturze wrzenia, po czym oddestylowano etanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w 120 ml wody i przesączono. Przesącz zakwaszono 2 n kwasem solnym do kwaśnej reakcji wobec Kongo i pozostawiono na kilka godzin w temperaturze 0°. Wydzielony produkt odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 2,5 g kwasu (2-metylo-3-karboetoksy-5-metoksyindolilo-1)-octowego. Po rozpuszczeniu otrzymanego kwasu w acetonie w temperaturze pokojowej i ostrożnym wytrąceniu wodą temperatura topnienia związku wynosiła 152° (rozkład — CO_2).

Dla wzoru $C_{14}H_{15}O_5N$

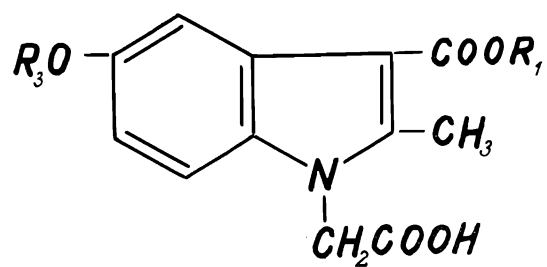
Obliczono: 59,31% C, 4,98% H, 5,32% N, równoważnik 131,63

Otrzymano: 58,94% C, 5,35% H, 5,27% N, równoważnik 132,3.

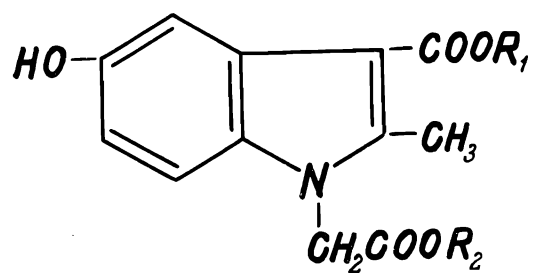
W podobny sposób można otrzymać inne pochodne kwasu (2-metylo-3-karboetoksy-5-hydroksyindolilo-1)-octowego.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania pochodnych kwasu (2-metylo-3-karboetoksy-5-hydroksyindolilo-1)-octowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają jednakowe lub różne rodniki alkilowe lub jeden z podstawników R_1 i R_2 oznacza rodnik alkilowy, a drugi oznacza atom wodoru, znamienny tym, że ester kwasu (2-metylo-3-karboetoksy-5-hydroksyindolilo-1)-octowego o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy, a R_2 oznacza rodnik alkilowy lub aryloalkilowy, zmydla się za pomocą wodorotlenku metalu alkalicznego w ciągu kilkunastu minut w temperaturze pokojowej lub w temperaturze podwyższonej, np. w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, przy czym otrzymuje się kwas (2-metylo-3-karboetoksy-5-hydroksyindolilo-1)-octowy, albo ester o wzorze 2 alkiluje się, np. za pomocą siarczanu dwualkilowego w środowisku zasadowym, przy czym otrzymuje się kwas (2-metylo-3-karboetoksy-5-alkoksyindolilo-1)-octowy, który ewentualnie zmydla się za pomocą wodorotlenku metalu alkalicznego w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej w ciągu kilkunastu godzin, przy czym otrzymuje się kwas (2-metylo-3-karboetoksy-5-alkoksyindolilo-1)-octowy.



Wzór 1



Wzór 2