

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

EGZ. SŁUŻBOWY

OPIS PATENTOWY

65781

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 18.IX.1968 (P 129 119)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 20.VI.1972

Kl. 12p, 2

MKP C07d 27/56

UKD

Współtwórcy wynalazku: Halina Poślińska, Ryszard Pakuła, Jan Wojciechowski, Lidia Pichnej

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania kwasów 3-indoliloctowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasów 3-indoliloctowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową, a R_2 oznacza rodnik aryłowy ewentualnie podstawiony niższymi grupami alkilowymi oraz/lub atomami chlorowca. Są to związki nowe o działaniu przeciwwzapalnym, przeciwwgorączkowym i przeciwbólowym.

Według wynalazku 2-formylo-1-/p-alkoksy-fenyl-/hydrazynę o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma podane wyżej znaczenie, acyluje się chlorkami kwasów sulfonowych o wzorze ogólnym R_2SO_2Cl , w którym R_2 ma podane wyżej znaczenie, a następnie otrzymaną 1-arylosulfonylo-1-/p-alkoksy-fenyl-/2-formylohydrazynę o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, kondensuje się z kwasem lewulinowym przy równoczesnej cyklizacji do pochodnej indolu w obecności kwasów nieorganicznych.

Acylowanie chlorkiem kwasowym prowadzi się w temperaturze podwyższonej, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, w środowisku obojętnych dla reakcji rozpuszczalników organicznych, takich jak benzen i jego homologi, czterowodorofuran, chloroform i inne, aż do zaprzestania wydzielania się chlorowodoru, albo też w temperaturze 0–40°C w obecności środków wiążących chlorowódor takich jak pirydyna, N,N-dwumetyloanilina i inne aminy trzeciorzędowe, w środowisku obojętnych w warunkach reakcji rozpusz-

2

czalników organicznych, takich jak benzen i jego homologi, czterowodorofuran, chloroform, lub w nadmiarze stosowanej aminy.

Pochodne 1-arylosulfonylo-1-/p-alkoksy-fenyl-/2-formylohydrazyny o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, otrzymane jako produkty pośrednie, są również związkami nowymi, dotychczas nieopisanymi w literaturze.

Kondensację z kwasem lewulinowym z równoczesną cyklizacją prowadzi się w środowisku obojętnych w warunkach reakcji kwasów organicznych, takich jak kwas octowy, lub rozpuszczalników organicznych, takich jak benzen i jego homologi, w temperaturze podwyższonej, korzystnie nie przekraczającej 80°C, w obecności kwasów nieorganicznych, zwłaszcza chlorowcowodoru, kwasu siarkowego lub kwasu fosforowego. Produkt reakcji wyodrębnia się przez odsączenie po ewentualnym zateżeniu mieszaniny poreakcyjnej lub po wytrąceniu wodą lub innym rozpuszczalnikiem, po czym oczyszcza się przez krystalizację z rozpuszczalników organicznych.

Przykład I. Do 8,3 g 1-/p-metoksyfenyl-/2-formylohydrazyny rozpuszczonej w 20 ml bezwodnej pirydyny, dodano w ciągu 0,5 godziny 9,5 g chlorku kwasu p-toluenosulfonowego w temperaturze pokojowej przy jednoczesnym mieszaniu. Temperatura w czasie reakcji wzrosła do 30°C. Mieszaninę mieszano przez dalsze 3 godziny w temperaturze pokojowej i pozostawiono na noc.

Na następny dzień mieszaninę poreakcyjną wylano do 250 ml wody i odsączono wytrącony osad. Produkt przekrystalizowano na gorąco z metanolu z dodatkiem węgla aktywnego. Po przekrystalizowaniu otrzymano 13,5 g 1-/p-toluenosulfonylo/-1-/p-metoksyfenylo/-2-formylohydrazyny o temperaturze topnienia 150—151°C.

13,5 g 1-/p-toluenosulfonylo/-1-/p-metoksyfenylo/-2-formylohydrazyny dodano do 40 ml kwasu lewulinowego i mieszaninę nasycano około 2 g gazowego chlorowodoru. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono na noc. Następnego dnia mieszaninę ogrzewano w temperaturze nie przekraczającej 70°C w ciągu 3,5 godzin, po czym po ochłodzeniu do temperatury pokojowej wylano do 200 ml wody. Wytrącił się oleisty produkt, który stopniowo skrzepł. Osad odsączono i wysuszono. Otrzymano 14,1 g produktu o temperaturze topnienia 164—166°C. Produkt przekrystalizowano na gorąco z metanolu z dodatkiem węgla aktywnego. Po odsączeniu i wysuszeniu otrzymano 11,8 g kwasu 1-/p-toluenosulfonylo/-2-metylo-5-metoksyindolilo/-3/-octowego o temperaturze topnienia 172—174°C.

Przykład II. Do 8,3 g 2-formylo-1-/p-metoksyfenylo/-hydrazyny rozpuszczonej w 25 ml bezwodnej pirydyny dodano w ciągu 0,5 godziny 10,6 g chlorku kwasu p-chlorobenzenosulfonowego w temperaturze nie przekraczającej 30°C, przy jednoczesnym mieszaniu. Następnie mieszaninę reakcyjną mieszano przez dalsze 3 godziny w temperaturze pokojowej i pozostawiono na noc. Następnego dnia roztwór poreakcyjny wylano do 150 ml wody. Wytrącił się produkt w postaci oleju, który stopniowo zestalił się. Osad odsączono i przemyto kilkakrotnie wodą. Po wysuszeniu otrzymano 15,3 g produktu o temperaturze topnienia 126—130°C. Produkt przekrystalizowano z około 30 ml etanolu z dodatkiem węgla aktywnego. Po wysuszeniu otrzymano 13,8 g 1-/p-metoksyfenylo/-1-/p-chlorobenzenosulfonylo/-2-formylohydrazyny o temperaturze topnienia 134—135°C.

13,8 g 1-/p-metoksyfenylo/-1-/p-chlorobenzenosulfonylo/-2-formylohydrazyny zawieszono w 20 ml kwasu lewulinowego. Mieszaninę nasycano w ciągu 10 minut gazowym chlorowodorem, po czym pozostawiono w temperaturze pokojowej na 2 godziny. Następnie mieszaninę ogrzewano na łaźni wodnej w temperaturze 65—70°C w ciągu 4 godzin, po czym ochłodzono i wylano do 200 ml wody. Odsączono wytrącony osad i przemyto wodą. Po wysuszeniu otrzymano 14,3 g kwasu 1-/p-chlorobenzenosulfonylo/-2-metylo-5-metoksyindolilo/-3/-octowego o temperaturze topnienia 155—158°C. Po przekrystalizowaniu z wody produkt wykazywał temperaturę topnienia 164—165°C.

Przykład III. Do 8,3 g 2-formylo-1-/p-metoksyfenylo/-hydrazyny rozpuszczonej w 25 ml bezwodnej pirydyny dodano w temperaturze pokojowej w ciągu 40 minut 11,2 g chlorku kwasu 3-chloro-4-metylo-benzenosulfonowego. Temperatura w czasie dodawania wzrosła do 32°C. Następnie mieszaninę mieszano przez dalsze 2 godziny w temperaturze pokojowej i pozostawiono na noc. Następnego dnia mieszaninę poreakcyjną wylano do 150 ml wody. Wypadł ciemnoczerwony olej, który stopniowo się zestalił. Osad odsączono, dobrze, do-

brze odmyto wodą i wysuszono; po wysuszeniu otrzymano 17,2 g produktu o temperaturze topnienia 132—138°C. Produkt przekrystalizowano z etanolu z dodatkiem węgla aktywnego. Po wysuszeniu otrzymano 12,4 g 1-/p-metoksyfenylo/-1-/3'-chloro-4'-metylobenzenosulfonylo/-2-formylohydrazyny o temperaturze topnienia 143—144°C.

12,4 g 1-/p-metoksyfenylo/-1-/3'-chloro-4'-metylobenzenosulfonylo/-2-formylohydrazyny zawieszono w 30 ml kwasu lewulinowego i mieszaninę nasycano w ciągu 10 minut gazowym chlorowodorem. Następnie mieszaninę reakcyjną pozostawiono na noc. Następnego dnia mieszaninę ogrzewano na łaźni wodnej w temperaturze 65—70°C w ciągu 4 godzin i pozostawiono na noc. Następnego dnia mieszaninę poreakcyjną wylano do 200 ml wody. Wytrącony osad odsączono. Po wysuszeniu otrzymano 13,3 g produktu o temperaturze topnienia 170—173°C. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymany kwas 1-/3'-chloro-4'-metylobenzenosulfonylo/-2-metylo-5-metoksy-indolilo/-3/-octowy wykazywał temperaturę topnienia 173—174°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwasów 3-indoliloctowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową, a R_2 oznacza rodnik arylo-
wy ewentualnie podstawiony niższymi grupami alkilowymi oraz/lub atomami chlorowca, **znamienny tym**, że 1-/p-alkoksy-fenylo/-2-formylohydrazynę o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma podane wyżej znaczenie, acyluje się chlorkami kwasów sulfonowych o wzorze ogólnym R_2SO_2Cl , w którym R_2 ma podane wyżej znaczenie i otrzymaną 1-arylosulfonylo-1-/p-alkoksy-fenylo/-2-formylohydrazynę o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 mają podane wyżej znaczenie, kondensuje się z kwasem lewulinowym i równocześnie cyklizuje w obecności kwasów nieorganicznych, po czym produkt wyodrębnia się z mieszaniny poreakcyjnej przez za-
tężenie mieszaniny lub zadania jej wodą lub rozpuszczalnikiem organicznym i oczyszcza w znany sposób.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że acylowanie chlorkami kwasów sulfonowych prowadzi się w środowisku rozpuszczalników organicznych w temperaturze podwyższonej, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, do zaprzestania wydzielania się chlorowodoru.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że acylowanie chlorkami kwasów sulfonowych prowadzi się w obecności środków wiążących chlorowódor takich jak aminy trzeciorzędowe np. pirydyna, lub N,N-dwumetyloanilina, w temperaturze 0—40°C, w środowisku rozpuszczalników organicznych lub w nadmiarze stosowanej aminy.

4. Sposób według zastrz. 2 i 3, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się benzen lub jego homologi, czterowodorofuran, chloroform lub inny rozpuszczalnik obojętny w warunkach reakcji.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kondensację z kwasem lewulinowym i równoczesną cyklizację prowadzi się w środowisku obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika organiczne-

5

go, takiego jak benzen i jego homologi, kwas organiczny np. kwas octowy, lub w nadmiarze kwasu lewulinowego.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kondensację z kwasem lewulinowym i równoczes-

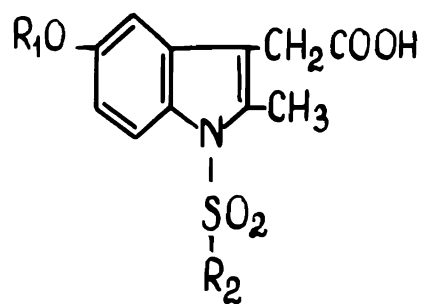
6

ną cyklizację prowadzi się przy ogrzewaniu, korzystnie w temperaturze nie przekraczającej 80°C.

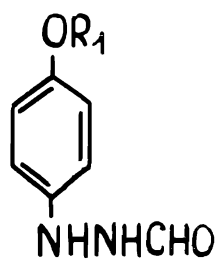
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako kwasy nieorganiczne stosuje się chlorowco-

5

wodór, kwas siarkowy lub kwas ~~fosforowy~~.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3