



Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 p, 2

Zgłoszono: 06.VII.1966 (P 115 451)

Pierwszeństwo: 14.VII.1965 Stany
Zjednoczone
Ameryki

MKP C 07 d, 27/56

Opublikowano: 15.IX.1970

UKD

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

Sposób wytwarzania pochodnych niższych kwasów α -(3-indolilo)-alifatycznych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych niższych kwasów α -(3-indolilo)-alifatycznych o ogólnym wzorze 1, w którym R^2 oznacza atom wodoru lub rodnik węglowodorowy o mniej niż 9 atomach węgla, na przykład niższy rodnik alkilowy lub alkenylowy, rodnik cykloalkilowy, aryłowy, alkiloaryłowy albo aryloalkilowy; R^3 oznacza atom wodoru albo niższy rodnik alkilowy lub alkenylowy; R^4 oznacza atom wodoru lub chlorowca albo niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy; R^5 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy, grupę nitrową lub cyjanową, rodnik chlorowco-alkilowy, atom chlorowca, grupę hydroksylową, merkaptobenzylomerkapto, podstawioną benzylomerkapto, benzyloksylową, podstawioną benzyloksylową, dwualkilosulfonoamidową, niższy rodnik cykloalifatyczny lub niższy, cykliczny rodnik alkiloalkoksylowy, zaś A oznacza grupę aroilową, podstawioną grupę aroilową, grupę heteroaroilową lub podstawioną grupę heteroaroilową, zawierającą mniej niż 3 pierścienie skondensowane.

Typowymi przedstawicielami związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są: kwas 1-(p-chlorobenzoił)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo-2-octowy, kwas α -[1-(p-metylotiobenzoił)-2-metylo-5-chloro-3-indolilo]-propionowy oraz kwas 1-(p-chlorobenzoił)-2-metylo-5-etylo-3-indolilo-2-octowy.

Związki te w wysokim stopniu działają przeciwpalnie i mają właściwości skutecznego zapobie-

2

gania oraz powstrzymywania rozwoju tkanki zarostowej. Cenne są również w leczeniu zaburzeń artretycznych i skórnych oraz podobnych stanów, podatnych do leczenia środkami przeciwzapalnymi.

Związki o wzorze 1, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się zgodnie z wynalazkiem na drodze kwasowej hydrolizy estrów alkilowych lub ftalidometylowych tych związków.

Jedną z dogodnych metod otrzymywania tych estrów polega na tym, że fenylhydrazynę lub podstawioną fenylhydrazynę poddaje się reakcji z estrem kwasu lewulinowego albo z podstawionym związkiem lewulinowym, w kwaśnym środowisku niższego alkanolu lub niepolarnego rozpuszczalnika takiego jak benzen. Reakcję tę wyjaśnia schemat podany na rysunku, przedstawiający otrzymywanie estru metylowego kwasu 2-metylo-5-metoksy-3-indolilo-2-octowego.

Odpowiedni kwas otrzymuje się w podobny sposób stosując kwas lewulinowy zamiast estru metylowego. Również w podobny sposób otrzymuje się związki z rodnikami innymi niż grupa metylowa w pozycji 2 i atom wodoru przy atomie węgla w pozycji α w octanie, stosując w reakcji cyklizacji odpowiednio podstawiony związek lewulinowy.

Stwierdzono, że jeśli reagent fenylhydrazynowy jest podstawiony silnie elektroujemną grupą ta-

ką jak grupa nitrowa, na przykład jeżeli reagentem jest p-nitrofenylohydrazyna, wówczas przedstawiona wyżej reakcja cyklizacji przebiega najkorzystniej przy użyciu kwasu, ponieważ mogą występować komplikacje, jeżeli obecne są grupy wrażliwe na kwas, wprowadzone za pośrednictwem trzeciorzędowego alkanolu lub rodnika ftalimidometylowego.

W następnym etapie syntezy, otrzymane związki indolilowe acyluje się w pozycji 1. Reakcję tę zwykle prowadzi się działając na związek indolilowy wodorkiem metalu, takim jak wodorek sodu, a następnie halogenkiem aroilu lub heteroaroiłu w chemicznie obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak benzen, toluen, ksylen lub dwumetyloformamid. Aczkolwiek acylowaniu można poddawać zarówno kwasy jak i estry, korzystniej jest acylować raczej estry niż kwasy, bowiem kwasy są bardziej podatne do reakcji ubocznych, co prowadzi do obniżenia wydajności i związanym z tym utrudnieniom w oczyszczaniu produktu. Otrzymane w ten sposób kwasy indolilowe przeprowadza się korzystnie w estry w znany przez się sposób.

Trudność związana z acylowaniem estrów powstaje wówczas, gdy końcowym związkiem jest nie acylowany ester lecz wolny kwas, inny ester lub inne pochodne o szczególnych właściwościach, na przykład łatwiej rozpuszczalne w nośniku, bardziej trwałe lub bardziej wydajnie absorbowane, gdy związek stosuje się w lecznictwie. Mianowicie hydrolizę wyjściowego estru, w celu otrzymania kwasu służącego jako produkt ostateczny lub jako związek pośredni, komplikuje jednoczesna hydroliza grupy 1-acylowej. Z tego względu każda metoda, w której ester może podlegać hydrolizie bez takiej reakcji ubocznej ma duże znaczenie praktyczne.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że niektóre estry, mianowicie estry dostatecznie niskiego alkilu jak estry metylowe, etylowe, propylowe i butylowe oraz estry ftalimidometylowe opisanych powyżej kwasów 1-acylo-3-indoliloalifatycznych, mogą ulegać hydrolizie w kontrolowanym środowisku kwasowym, podczas gdy grupa 1-acylowa pozostaje zasadniczo bez zmiany.

Zgodnie z wynalazkiem estry o pierwszo- lub drugorzędowym alkilowym rodniku alkoholowym rozszczepia się na drodze hydrolizy kwasowej przez traktowanie niższym kwasem alkanosulfonowym, w podwyższonej temperaturze, w środowisku niższego kwasu alkanokarboksylowego, który jest ciekły w temperaturze pokojowej, na przykład takiego jak kwas mrówkowy lub octowy. Szczególnie odpowiedni jest kwas metanosulfonowy, ponieważ jest łatwo dostępny i daje dobre wydajności. Temperatura nie ma decydującego znaczenia dla przebiegu reakcji, ale ogólnie biorąc, reakcję prowadzi się w ten sposób, że ester dodaje się do kwasu alifatycznego zawierającego równomolową ilość kwasu sulfonowego i ogrzewa do temperatury 90–130°C w ciągu 2–8 godz.

Na przykład, hydrolizę estru metylowego niższego kwasu α -(3-indolilo)-alifatycznego prowadzi się korzystnie za pomocą kwasu metanosulfono-

wego w środowisku kwasu mrówkowego, w temperaturze około 100°C w ciągu około 5 godzin. Ze względów praktycznych najkorzystniej jest po prostu ogrzewać mieszaninę reakcyjną pod chłodnicą zwrotną do temperatury wrzenia pod ciśnieniem atmosferycznym. Korzystnie stosuje się kwas o stężeniu 90%, ale można też stosować kwas o stężeniu 100% wagowych. Produkt wyosabia się w dowolny sposób, przy czym ponieważ większość produktów jest nierozpuszczalna w rozcieńczonym kwasie, przeto korzystnie wytrąca się je przez rozcieńczenie mieszaniny poreakcyjnej wodą.

W wielu przypadkach szczególnie dobre wyniki otrzymuje się stosując jako produkty wyjściowe niższe estry alkilowe niższych kwasów α -(3-indolilo)-alifatycznych, na przykład w celu otrzymania kwasu 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-3-indoliloctowego korzystnie poddaje się hydrolizie ester metylowy tego kwasu.

Estry ftalimidometylowe oraz estry o trzeciorzędowym rodniku alkilowym rozszczepia się sposobem według wynalazku za pomocą chlorowodoru. Acylowany ester rozpuszcza się korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku, zwłaszcza w benzenie lub toluenie i roztwór nasycą gazowym chlorowodorem. Reakcję prowadzi się w temperaturze 0–30°C w ciągu 15–30 godzin, przy czym temperatura nie ma decydującego wpływu na przebieg reakcji, a jedynie wpływa na jej prędkość. Na przykład, hydroliza estru ftalimidometylowego niższego kwasu α -(3-indolilo)-alifatycznego za pomocą chlorowodoru w środowisku benzenu, prowadzona w temperaturze 10–25°C, trwa około 24 godzin. Produkty reakcji wyosabia się i oczyszcza znanymi sposobami.

Kwasy wytwarzane sposobem według wynalazku można stosować bezpośrednio lub przeprowadzać znanymi sposobami w inne, przydatne związki.

Wynalazek jest bliżej wyjaśniony w niżej podanych przykładach.

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

A. Kwas 2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy. Roztwór 0,05 mola kwasu lewulinowego w 50 ml gorącej wody dodaje się mieszając do roztworu 0,04 mola chlorowodoru p-metoksyfenylohydrazyny w 100 ml gorącej wody, zawierającego 0,05 mola octanu sodu. Po upływie 1/2 godziny odsącza się otrzymaną pochodną hydrazonową, przemycza wodą i suszy w temperaturze 110°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany produkt miesza się z roztworem 20 g stopionego chlorku cynku w 20 ml bezwodnego alkoholu i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin, a następnie chłodzi i mieszając wlewa do rozcieńczonego kwasu solnego. Wytrącony osad odsącza się, ekstrahuje eterem i wyciąg eterowy ekstrahuje kilkakrotnie 10% roztworem węglanu sodowego, po czym zakwasza, otrzymując kwas 2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy.

B. Ester metylowy kwasu (2-metylo-5-metoksy-3-indolilo)-octowego. 0,1 mola kwasu 2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego i 300 ml metanolu zawierającego 10 ml stężonego kwasu siarkowego

utrzymuje się w ciągu 6 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, w atmosferze azotu. Następnie oddestylowuje się metanol pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostałości dodaje 500 ml eteru i wyciąg eterowy płucze wodą, a następnie nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego. Po odparowaniu eteru pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymuje się ester metylowy kwasu (2-metylo-5-metoksy)-indoliloctowego.

C. Ester metylowy kwasu [1-(p-chlorobenzoiło)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]-octowego. Roztwór 0,02 mola estru metylowego kwasu (2-metylo-5-metoksy-3-indolilo)-octowego w 20 ml dwumetyloformamidu wkrapla się do zimnej zawiesiny 1,0 g (0,022 mola) wodoru sodowego (52% zawiesina w oleju mineralnym) w 25 ml dwumetyloformamidu, po czym miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 20 minut, chłodzi i traktuje 0,022 mola chlorku p-chlorobenzoiłu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu około 16 godzin, wlewa do 260 ml lodowatej wody i ekstrahuje 3 porcjami po 250 ml eteru. Połączony wyciąg eterowy płucze się 100 ml roztworu wodorowęglanu potasowego i 3 porcjami po 100 ml wody, a następnie suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując ester metylowy kwasu [1-(p-chlorobenzoiło)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]-octowego.

D. Kwas (1-p-chlorobenzoiło-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo)-octowy. 0,01 mola estru metylowego kwasu 1-p-chlorobenzoiło-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego rozpuszcza się w 15 ml 90% kwasu mrówkowego zawierającego 0,01 mola kwasu metanosulfonowego. Roztwór utrzymuje się następnie w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, chłodzi do temperatury pokojowej i rozcieńcza 30 ml wody. Powstały osad odsącza się, przemywa wodą i przekrystalizowuje z III-rzęd. butanolu, otrzymując kwas 1-p-chlorobenzoiło-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy.

Przykład II. Kwas 1-p-chlorobenzoiło-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy. Roztwór 0,004 mola estru ftalimidometylowego kwasu 1-p-chlorobenzoiło-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego w 20 ml toluenu nasycy się bezwodnym chlorowodorem w temperaturze 10°C i po odstaniu mieszaniny reakcyjnej w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej odsącza otrzymany stały produkt i przekrystalizowuje go z III-rzęd. butanolu, otrzymując czysty kwas 1-p-chlorobenzoiło-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy.

Przykład III. Kwas 1-p-chlorobenzoiło-2-metylo-5-nitro-3-indoliloctowy. Roztwór 0,008 mola estru III-rzęd. butylowego kwasu 1-p-chlorobenzoiło-2-metylo-5-nitro-3-indoliloctowego w 25 ml bezwodnego benzenu chłodzi się do temperatury 10° i nasycy bezwodnym chlorowodorem. Mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej w ciągu około 12 godzin, po czym odsącza się wydzielony pólisolwat benzenowy kwasu 1-p-chlorobenzoiło-2-metylo-5-nitro-3-indoliloctowego, przemywa 5 ml zimnego benzenu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C.

Przykład IV. Kwas 1-p-chlorobenzoiło-2-metylo-5-fluoro-3-indoliloctowy. 0,01 mola estru metylowego kwasu 1-p-chlorobenzoiło-2-metylo-5-fluoro-3-indoliloctowego rozpuszcza się w 15 ml 90% kwasu mrówkowego zawierającego 0,01 mola kwasu metanosulfonowego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, po czym chłodzi do temperatury pokojowej i rozcieńcza 30 ml wody. Wytrącony osad odsącza się, przemywa wodą i przekrystalizowuje z III-rzęd. butanolu, otrzymując czysty kwas 1-p-chlorobenzoiło-2-metylo-5-fluoro-3-indoliloctowy.

W podobny sposób z estru metylowego kwasu 1-p-chlorobenzoiło-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego otrzymuje się wolny kwas 1-p-chlorobenzoiło-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy.

Przykład V—XXI. Postępując w sposób opisany w przykładach I—IV, przez hydrolizę związków o ogólnym wzorze 2, w którym A, R², R³, R⁴, R⁵ i E mają znaczenie podane w tablicy 1, otrzymuje się odpowiadające tym związkom wolne kwasy.

Poniżej omówiono sposoby wytwarzania produktów wyjściowych, stosowanych zgodnie z wynalazkiem. Ester ftalimidometylowy kwasu 2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego.

A. Ester ftalimidometylowy kwasu lewulinowego. 0,1 mola kwasu lewulinowego rozpuszcza się w 30 ml octanu etylu i do roztworu dodaje 0,1 mola trójetyleaminy i 0,1 mola amidu kwasu N-chlorometyloftalowego, po czym mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 24 godzin w temperaturze 40°C. Następnie odsącza się nierozpuszczalny chlorowodorek trójetyleaminy i po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje ester ftalimidometylowy kwasu lewulinowego.

Jeżeli zamiast kwasu lewulinowego stosuje się α-alkilo-podstawiony kwas lewulinowy, wówczas otrzymuje się odpowiednie α-podstawione lewuliniany ftalimidometylu, na przykład α-metylolewulinian ftalimidometylu. Natomiast jeżeli zamiast kwasu lewulinowego stosuje się kwas 3-benzo-ilopropionowy oraz podobne związki, wówczas otrzymuje się odpowiednie estry podstawione w pozycji γ.

B. Ester ftalimidometylowy kwasu 2-metylo-3-metoksy-3-indoliloctowego. 0,1 mola chlorowodoru p-metoksyfenylohydrazyny i 0,1 mola produktu otrzymanego w ustępie A dodaje się do 200 ml benzenu i miesząc ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 7 godzin. Wytrącony chlorek amonowy odsącza się, a przesącz przemywa trzykrotnie wodą. Następnie roztwór benzenowy suszy się nad siarczanem magnezowym, stęża pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 50 ml i dodaje 100 ml heksanu. Po 2 godzinach odstawiania w temperaturze 10°C odsącza się wytrącony 2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctan ftalimidometylu, przemywa heksanem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°C.

Podobnie, postępując w opisany powyżej sposób i stosując podstawione fenylhydrazyny inne niż chlorowodorek p-metoksyfenylohydrazyny

Tablica 1

Przy- kład	E	R ²	R ⁴	R ⁵	A	Rozpuszczalnik	Tempe- ratura (°C)	Czas (godzin)	Kwas alkano- sulfonowy
V	etyl	etyl	III-rzęd. -butyl. metyl	H	CH ₃ O	benzoil	118	4	metano-
VI	III-rzęd. butyl.	cyklopropyl	metyl	F	C ₆ H ₅ O	p-chloro- benzoil	20	15	—
VII	ftalimidometyl	metyl	etyl	H	CH ₃	3,4,5-trójmetoksy- benzoil	25	24	—
VIII	1-metylo-propyl	H	1-metylo-propyl	H	CF ₃	5-nitro-2- furoil	101	5	etano-
IX	izopropyl	n-butyl	2-metylo-pentyl	Cl	C ₆ H ₅ CH ₂ O	p-acetylobenzoil	118	6	metano-
X	ftalimidometyl	fenyl	n-heksyl	H	F	p-karbome- toksybenzoil	10	30	—
XI	metyl	izopropyl	metyl	CH ₃	5H	p-merkaptio- benzoil	101	4	metano-
XII	pentyl	2-alkil	izopropyl	H	cyklopropyl	2-fenylotia- zolo-4-karbo- ksy	118	5	etano-
XIII	trójetylometyl	benzyl	n-pentyl	H	NO ₂	p-karbometoksy- benzoil	25	20	—
XIV	n-propyl	o-tolil	n-propyl	CH ₃ O	cyklopropyloetoksy	p-metylosul- fonylobenzoilo	101	7	metano-
XV	ftalimidometyl	cyklobutyl	2,2-dwumetylobutyl	CF ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ S	1-metylobenz- imidazolo-2- -karboksy	20	16	—
XVI	heksyl	metyl	t-butyl	H	dwumetylosulfon- amido	5-fluoro-2- -fenoil	101	5	metano-
XVII	metyloetylo-izobu- tylometyl	izobutyl	H	H	C ₆ H ₅	p-trójfluoro- acetylobenzoil	15	24	—
XVIII	III-rzęd. butyl	p-tolil	etyl	H	CH ₃ O	p-fenoksy- benzoil	25	20	—
XIX	izopropyl	n-propyl	1-metylo propyl	H	p-etylo- benzyloksy	p-N,N-dwume- tylosulfa-	118	5	etano-
XX	metyl	H	2,3-dwumetylobutyl	H	cyklobutyl	mylobenzoil	118	6	etano-
XXI	ftalimidometyl	n-pentyl	n-pentyl	CH ₃ O	H	1-metylobenz- imidazolo-2- -karboksy	100% kwas octowy	15	—
						3-furoil	ksylen		

otrzymuje się estry ftalimidometylowe następujących kwasów:

kwasu 2-etylo-5-izopropoksy-3-indoliloctowego;

kwasu 2-fenilo-5-hydroksy-3-indoliloctowego;

kwasu 2,5-dwumetylo-3-indoliloctowego;

kwasu α -(2-n-propylo-5-cyklobutylo-3-indolilo)-propionowego;

kwasu α -(2-n-izobutylo-5-etoksy-3-indolilo)-n-masłowego;

kwasu α -(2-n-butylo-5-benzoksy-3-indolilo)-izopropyloctowego;

kwasu α -(2-metylo-5-cyklopropylo-3-indolilo)-kapronowego;

kwasu α -(2-cyklopropylo-5-benzylomerkapto-3-indolilo)-walerianowego;

C. Gdy 0,1 mola produktu otrzymanego według ustępu A zmiesza się z 0,1 mola 3-metoksyfenylohydrazyny, postępując w sposób opisany w ustępie B, otrzymuje się dwa izomery: 2-metylo-4-metoksy-3-indoliloctan ftalimidometylu i 2-metylo-6-metoksy-3-indoliloctan ftalimidometylu, które można następnie rozdzielić chromatograficznie.

Jeżeli zamiast 3-metoksyfenylohydrazyny zastosuje się równoważne ilości 3-metylo-4-metoksyfenylohydrazyny lub 3-metoksy-4-etylofenylohydrazyny, otrzymuje się odpowiednie izomery, mianowicie:

ester metylowy kwasu 2,4-dwumetylo-5-metoksy-3-indoliloctowego, ester ftalimidometylowy kwasu 2,6-dwumetylo-5-metoksy-3-indoliloctowego, ester ftalimidometylowy kwasu 2-metylo-4-metoksy-5-etylo-3-indoliloctowego i ester ftalimidometylowy kwasu 2-metylo-5-etylo-6-metoksy-3-indoliloctowego.

Ester ftalimidometylowy kwasu 2-metylo-5-nitro-3-indoliloctowego otrzymuje się w sposób następujący:

A. Kwas 2-metylo-5-nitro-3-indoliloctowy. Do roztworu 0,04 mola chlorowodoru p-nitrofenylohydrazyny i 0,05 mola octanu sodowego w 100 ml gorącej wody dodaje się mieszając roztwór 0,05 mola kwasu lewulinowego w 50 ml gorącej wody. Po upływie 1,5 godziny odsącza się powstałą pochodną hydrazynową, przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 110°C. Z kolei dodaje się roztwór 20 g stopionego chlorku cynku w 20 ml absolutnego etanolu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Ochłodzony roztwór wlewa się mieszając do rozcieńczonego kwasu chlorowodorowego i wydzielony nierozpuszczalny produkt ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy ekstrahuje się kilkakrotnie 10% roztworem węgla sodowego i po zakwaszeniu wyciągu otrzymuje kwas 2-metylo-5-nitro-3-indoliloctowy.

W podobny sposób otrzymuje się kwas α -(2-etylo-5-fluoro-3-indolilo)-octowy i kwas α -(2-izopropilo-5-trójfluorometylo-3-indolilo)-masłowy.

B. Ester ftalimidometylowy kwasu 2-metylo-5-nitro-3-indoliloctowego. 0,01 mola kwasu 2-metylo-5-nitro-3-indoliloctowego miesza się z 25 ml bezwodnego octanu etylu, dodaje 0,01 mola trójetyloaminy i miesza aż do otrzymania klarownego roztworu. Następnie dodaje się 0,01 mola N-chlorometyloftalimidu i mieszaninę reakcyjną pozostawia w ciągu około 12 godzin w temperaturze 35°C. Wytrącony chlorowodorek trójetyloaminy odsącza się, a przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując jako pozostałość ester ftalimidometylowy kwasu 2-metylo-5-nitro-3-indoliloctowego.

W podobny sposób można estryfikować również inne kwasy otrzymane w sposób opisany w ustępie A.

Ester etylowy kwasu 2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego otrzymuje się w następujący sposób: 0,1 mola kwasu 2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego w 300 ml absolutnego etanolu, zawierającego 10 ml stężonego kwasu siarkowego, ogrzewa się w atmosferze azotu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Następnie odparowuje się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje 500 ml eteru i otrzymany roztwór eterowy przemywa wodą i nasyconym roztworem kwaśnego węgla sodowego. Po oddestylowaniu eteru pod zmniejszonym ciśnieniem jako pozostałość otrzymuje się ester etylowy kwasu 2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego. Postępując w podobny sposób można stosować jako materiał wyjściowy inne podstawowe kwasy 3-indoliloctowe.

W analogiczny sposób, lecz stosując zamiast etanolu inne alkohole, otrzymuje się odpowiednie estry kwasu 2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego. Na przykład, gdy użyje się metanolu, otrzymuje się ester metylowy kwasu 2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego. W ten sam sposób w wyniku reakcji kwasu 2-metylo-5-fluoro-3-indoliloctowego z metanolem otrzymuje się ester metylowy tego kwasu.

Ester ftalimidometylowy kwasu 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego. Roztwór 0,02 mola 2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctanu ftalimidometylu w 20 ml dwumetyloformamidu wkrapla się do zimnej zawiesiny 1,0 g (0,022 mola) wodoru sodu (52% zawiesina w oleju mineralnym) w 25 ml dwumetyloformamidu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 20 minut, ochładza, traktuje 0,022 mola chlorku p-chlorobenzoilu i miesza w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie wlewa do 260 ml lodowatej wody. Następnie mieszaninę poddaje się ekstrakcji 3 porcjami eteru po 250 ml i wyciąg eterowy przemywa 100 ml roztworu kwaśnego węgla potasowego oraz 3 porcjami wody po 100 ml, suszy i stęży pod obniżonym ciśnieniem.

Otrzymuje się ester ftalimidometylowy kwasu 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego. Podobnie, gdy ester metylowy kwasu 2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego lub 2-metylo-5-fluoro-3-indoliloctowego zacyluje się chlorkiem p-chlorobenzoilu w sposób opisany powyżej, wówczas otrzymuje się odpowiednio ester metylowy kwasu 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego albo 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-5-fluoro-3-indoliloctowego.

W ten sam sposób, lecz stosując zamiast chlorku benzoilu inne chlorki acylu, otrzymuje się następujące związki:

ester metylowy kwasu α -(1-p-metylotiobenzoilo-2-

-metylo-5-fluoro-3-indolilo)- α -(t-butyl)-octowego;
 ester III-rzęd. butylowy kwasu α -(1-p-fenoksybenzo-
 ilo-2-metylo-5-nitro-3-indolilo)-propionowego;
 ester etylowy kwasu α -(1-benzoilo-2-metylo-5-ben-
 zyloksy-3-indolilo)-(2-etylobutyl)-octowego;
 ester etylowy kwasu α -[1-(tiazolo-4-karboksy)-2-
 -metylo-5-chloro-3-indolilo]-masłowego;
 ester pentylowy kwasu α -[1-(3-tenoilo)-2-metylo-5-
 -cyklopentyl-3-indolilo]-walerianowego;
 ester 1-metylopropylowy kwasu α -[1-(metylo-inda-
 zolo-3-karboksy)-2-metylo-5-) -metylobenzylomer-
 kapto)-3-indolilo]-kaprylowego;
 ester metylowy kwasu α -[1-(oksazolo-4-karboksy)-
 -2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]-propionowego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych niższych kwasów α -(3-indolilo)-alifatycznych o wzorze ogólnym 1, w którym R^2 oznacza atom wodoru lub rodnik węglowodorowy o mniej niż 9 atomach węgla, R^3 oznacza atom wodoru albo niższy rodnik alkilowy lub alkenylowy, R^4 oznacza atom wodoru lub chlorowca, niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy, R^5 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy, grupę nitrową lub cyjanową, rodnik chlorowcoalkilowy, atom chlorowca, grupę hydroksylową, merkapto, benzylo-merkapto, podstawioną grupę benzylomerkapto, grupę benzyloksylową, podstawioną grupę benzyloksylową, grupę dwualkilosulfonamidową, niższy rodnik alkiloalkoksylowy, zaś A oznacza grupę aroilową, podstawioną grupę aroilową, grupę heteroaroilową lub podstawioną grupę heteroaroilową, zawierającą mniej niż 3 pierścienie skondensowane, **znamienny tym**, że ester niższego kwasu α -(3-indolilo)-alifatycznego lub jego podstawioną pochodną o ogólnym wzorze 2, w którym E oznacza niższy rodnik alkilowy lub grupę ftalimidometylową, a pozostałe podstawniki mają wyżej podane znaczenie, poddaje się hydrolizie w kwaśnym środowisku.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że estry niższych kwasów α -(3-indolilo)-alifatycznych i alkoholi pierwszo- lub drugorzędowych poddaje się hydrolizie za pomocą niższego kwasu alkanosulfonowego w środowisku niższego kwasu alkanokarboksylowego.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że estry niższych kwasów α -(3-indolilo)-alifatycznych i ftalimidometylu lub alkoholi trzeciorzędowych poddaje się hydrolizie za pomocą chlorowcowodoru.

4. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się za pomocą kwasu metanosulfonowego i kwasu mrówkowego.

5. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się za pomocą kwasu metanosulfonowego i kwasu octowego.

6. Sposób według zastrz. 1 i 3, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się za pomocą chlorowodoru.

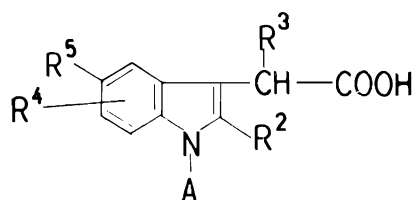
7. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się w temperaturze 90—130°C w ciągu 2—8 godzin.

8. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak benzen, toluen lub ksylen, w temperaturze 0—30°C w ciągu 15—30 godzin.

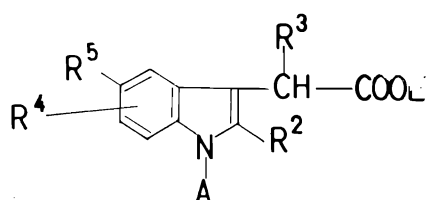
9. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że ester metylowy niższego kwasu α -(3-indolilo)-alifatycznego poddaje się hydrolizie za pomocą kwasu metanosulfonowego w środowisku kwasu mrówkowego w temperaturze około 100°C w ciągu 5 godzin.

10. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że ester ftalimidometylowy niższego kwasu α -(3-indolilo)-alifatycznego w roztworze w benzenie poddaje się hydrolizie za pomocą chlorowodoru w temperaturze około 10—25°C w ciągu około 24 godzin.

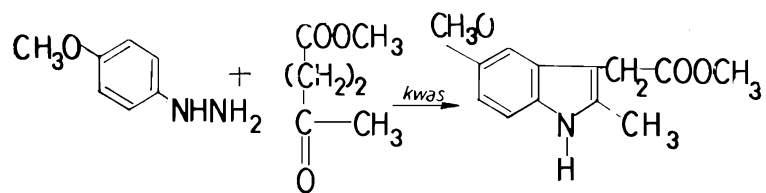
11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w celu otrzymania kwasu 1-p-chlorobenzoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo-octowego poddaje się hydrolizie kwasowej niższy ester alkilowy tego kwasu, korzystnie ester metylowy.



Wzór



Wzór 2



Schemat