

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

**O P I S P A T E N T O W Y
PATENTU TYMCZASOWEGO**

70 161

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p, 2

Zgłoszono: 02.05.1972 (P. 155 077)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07d 27/56

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 20.05.1974



Twórcy wynalazku: Paweł Nantka-Namirski, Zofia Ozdowska

Uprawniony z patentu tymczasowego: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa (Polska)

**Sposób wytwarzania estrów dwualkiloaminoalkilowych
kwasu 5-metoksyindolilo-2-karboksylowego**

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania estrów dwualkiloaminoalkilowych kwasu 5-metoksyindolilo-2-karboksylowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza łańcuch alkilenowy, zawierający 2—4 atomów węgla, a R_2 i R_3 oznaczają grupy alkilowe, zawierające 1—4 atomów węgla, lub łącznie z atomem azotu tworzą pierścień heterocykliczny, zawierający ewentualnie dodatkowo atom tlenu.

Pochodne te są związkami nowymi, nie opisanymi w literaturze i wykazują działanie przeciwhistaminowe oraz mogą być stosowane jako produkty pośrednie w syntezie nowych związków o działaniu leczniczym.

Sposobem według wynalazku kwas 5-metoksyindolilo-2-karboksylowy poddaje się działaniu halogenku dwualkiloaminoalkilowego o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają podane wyżej znaczenie, a X oznacza chlorowec, w obecności akceptora chlorowcowodoru.

Reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku bezwodnego dwumetylosulfotlenku lub bezwodnego dwu-alkilamidu kwasu alifatycznego, takiego jak N, N-dwumetyloformamid lub N, N-dwumetyloacetamid, albo eteru cyklicznego, takiego jak dioksan lub czterowodorfuran, w temperaturze podwyższonej, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Jako środek wiążący kwasy stosuje się, np. węglan metalu alkalicznego, taki jak węglan potasowy lub węglan sodowy. Z mieszaniny reakcyjnej produkt wyodrębnia się przez wytrącenie wodą lub przez odsączenie soli nieorganicznych i następnie oddestylowanie rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem oraz krystalizację suchej pozostałości np. z eteru naftowego lub benzenu, albo przez wydzielenie związku z mieszaniny poreakcyjnej za pomocą gazowego chlorowodoru w postaci chlorowodoru.

Kwas 5-metoksyindolilo-2-karboksylowy, stosowany jako produkt wyjściowy, może być otrzymany według Kralt'a i współprac., Rec. Trav. Chim. Pays Bas, 80 313 (1961). Budowę otrzymanych estrów kwasu 5-metyloksyindolilo-2-karboksylowego potwierdzono widmami NMR i IR.

P r z y k ł a d I. 1,91 g (0,01 mola) kwasu 5-metoksyindolilo-2-karboksylowego, 2 g bezwodnego węglanu potasowego i 10 ml bezwodnego dwumetylosulfotlenku ogrzewano w temperaturze wrzenia w ciągu 1 godziny. Następnie dodano 1,89 g (0,011 mola) chlorowodoru dwumetyloamino- β -chloroetanu i ogrzewano mieszaninę jeszcze 30 minut w temperaturze wrzenia. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej wlewo do mieszaniny reakcyjnej 40 ml wody i pozostawiono w zamrażalniku przez 12 godzin. Warstwę wodną zdekantowano, zaś pozostały ciemnobrązowy zakrzepły olej oczyszczono przez krystalizację z eteru naftowego. Otrzymano 2,08 g

bezbarnego estru β -dwuetyloaminoetylowego kwasu 5-metoksyindolilo-2-karboksylowego o temperaturze topnienia $83-87^{\circ}\text{C}$ (72% wydajności). Czysty związek wykazuje temperaturę topnienia 87°C , i ma postać bezbarwnych igieł, nierozpuszczalnych w wodzie. Chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 166°C i jest łatwo rozpuszczalny w wodzie.

Analiza dla wzoru $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (c.cz. 290,37);

Obliczono: 66,2% C 7,6% H 9,65% N

oznaczono: 66,32% C 7,5% H 9,4% N

Przykład II. 1,91 g (0,01 mola) kwasu 5-metoksyindolilo-2-karboksylowego, 1 g bezwodnego węglanu potasowego i 5 ml bezwodnego dwumetylosulfotlenku ogrzewano w temperaturze wrzenia w ciągu 1 godziny, po czym dodano mieszaninę 2 g chlorowodoru piperydino- β -chloroetanu (0,011 mola) zobojętnionego 1 g węglanu potasowego w 5 ml bezwodnego dwumetylosulfotlenku. Otrzymaną mieszaninę ogrzewano przez 30 minut w temperaturze jej wrzenia. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej dodano 40 ml wody i pozostawiono w zamrażalniku przez 12 godzin. Następnie odsączono wydzielony ester β -piperydinoetylowy kwasu 5-metoksyindolilo-2-karboksylowego i oczyszczono go przez krystalizację z mieszaniny benzenu i eteru naftowego (1 : 1). Otrzymano 1,47 g produktu w postaci kremowych słupków o temperaturze topnienia $126-129^{\circ}\text{C}$ (wydajność 49%). Czysty związek nie rozpuszcza się w wodzie, wykazuje temperaturę topnienia $129-131^{\circ}\text{C}$, tworzy chlorowodorek o temperaturze topnienia $208-210^{\circ}\text{C}$ trudno rozpuszczalny w wodzie.

Analiza dla wzoru $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (c.cz. 302, 38);

Obliczono: 67,55% C, 7,28% H, 9,27% N,

oznaczono: 67,83% C, 7,8% H, 9,33% N,

Przykład III. 1,91 g (0,01 mola) kwasu 5-metoksyindolilo-2-karboksylowego, 2 g bezwodnego węglanu potasowego i 5 ml dwumetylosulfotlenku bezwodnego ogrzewano w ciągu 1 godziny w temperaturze wrzenia. Następnie dodano 2 g (0,011 mola) chlorowodoru morfolino- β -chloroetanu i ogrzewano mieszaninę jeszcze 30 minut w temperaturze wrzenia. Oddestylowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostały osad oczyszczono przez krystalizację z mieszaniny benzenu i eteru naftowego (1 : 1). Otrzymano 1,3 g estru β -morfolinoetylowego kwasu 5-metoksyindolilo-2-karboksylowego o zabarwieniu żółtokremowym i temperaturze topnienia $158-161^{\circ}\text{C}$ (wydajności 42,7%). Czysty związek wykazuje temperaturę topnienia 161°C i tworzy rozpuszczalny w wodzie chlorowodorek o temperaturze topnienia $210-212^{\circ}\text{C}$.

Analiza dla wzoru $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (c.cz. 304, 35);

Obliczono: 63,12% C 6,56% H 9,21% N

oznaczono: 63,12% C 6,65% H 9,39% N

Przykład IV. 1,91 g (0,01 mola) kwasu 5-metoksyindolilo-2-karboksylowego, 1 g bezwodnego węglanu potasowego i 5 ml bezwodnego dwumetyloformamidu ogrzewano w ciągu 1 godziny w temperaturze wrzenia, po czym dodano mieszaninę 1,74 g (0,011 mola) chlorowodoru dwumetyloamino- γ -chloropropanu zobojętnionego 1 g bezwodnego węglanu potasowego w 5 ml bezwodnego dwumetyloformamidu. Otrzymaną mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 2,5 godziny. Po oziębieniu do temperatury pokojowej oddzielono wydzielone sole nieorganiczne i oddestylowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały osad oczyszczono przez krystalizację z mieszaniny benzenu i eteru naftowego (5 : 1). Otrzymano 1,93 g bezbarwnego krystalicznego estru β -dwumetyloaminopropylowego kwasu 5-metoksyindolilo-2-karboksylowego o temperaturze topnienia $93-95^{\circ}\text{C}$ (70% wydajności). Czysty związek wykazuje temperaturę topnienia 95°C , nie rozpuszcza się w wodzie, tworzy łatwo rozpuszczalny w wodzie chlorowodorek.

Analiza dla wzoru $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (c.cz. 276, 34);

Obliczono: 65,2% C 7,24% H 10,14% N

oznaczono: 65,46% C 7,74% H 10,45% N

Przykład V. 1,91 g (0,01 mola) kwasu 5-metoksyindolilo-2-karboksylowego, 1 g bezwodnego węglanu potasowego i 5 ml bezwodnego dioksanu ogrzewano w ciągu 1 godziny w temperaturze wrzenia, po czym dodano mieszaninę 1,58 g (0,011 mola) chlorowodoru dwumetyloamino- β -chloroetanu zobojętnionego 1 g bezwodnego węglanu potasowego w 5 ml bezwodnego dioksanu. Otrzymaną mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 2 godziny. Następnie oddestylowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, dodano do pozostałości 60 ml wody i ekstrahowano produkt 60 ml chloroformu. Ekstrakt osuszone bezwodnym siarczanem magnezu, oczyszczono za pomocą węgla aktywnego i oddestylowano chloroform. Dodano 5 ml etanolu nasyconego chlorowodorem oraz 7 ml acetonu, mieszaninę oziębiono w zamrażalniku w ciągu 3 godzin i odsączono chlorowodorek estru β -dwumetyloaminoetylowego kwasu 5-metoksyindolilo-2-karboksylowego o temperaturze topnienia 195°C . Otrzymano 1,86 g (wydajność 62,5%). Czysty związek jest bezbarwny i wykazuje temperaturę topnienia 198°C , rozpuszcza się łatwo w wodzie.

Analiza dla wzoru $C_{14}H_{19}N_2O_3Cl$ (c.c.z. 298, 78):

Obliczono:	56,3% C	6,4% H	9,4% N	11,8% Cl
oznaczono:	56,04% C	6,6% H	9,85% N	12,16% Cl

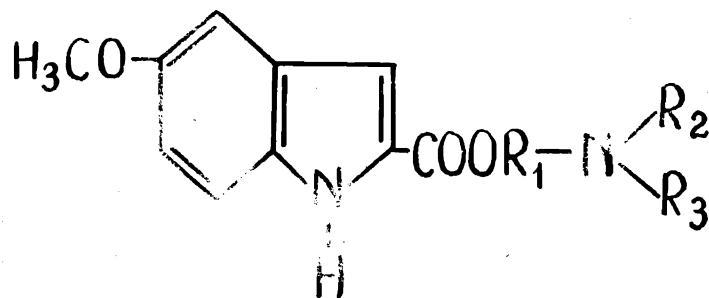
Wolną zasadę wydzielono za pomocą węgla sodowego w roztworze wodnym; temperatura topnienia wolnej zasady wynosi $155^{\circ}C$.

Zastrzeżenia patentowe

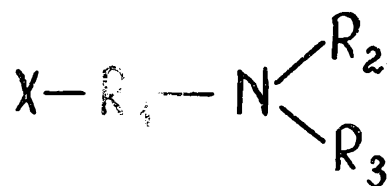
1. Sposób wytwarzania estrów dwualkiloaminoalkilowych kwasu 5-metoksyindolilo-2-karboksyłowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza łańcuch alkilenowy, zawierający 2—4 atomów węgla, a R_2 i R_3 oznaczają grupy alkilowe, zawierające 1—4 atomów węgla, lub łącznie z atomem azotu tworzą pierścień heterocykliczny, zawierający ewentualnie dodatkowo atom tlenu, **znamienny tym**, że kwas 5-metoksyindolilo-2-karboksyłowy poddaje się działaniu halogenku dwualkiloaminoalkilowego o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają podane wyżej znaczenie, a X oznacza chlorowec, w obecności akceptora chlorowcowodoru.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku bezwodnego rozpuszczalnika organicznego.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako bezwodny rozpuszczalnik organiczny stosuje się dwumetylosulfotlenek, dwualkiloamid kwasu alifatycznego, taki jak N, N-dwumetyloformamid i dwuetyloacetamid, albo eter cykliczny taki jak dioksan i czterowodorofuran.



Wzór 1



Wzór 2