

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p,2

Zgłoszono: 25.11.1968 (P. 130 227)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07d 27/74

Opublikowano: 25.05.1974

Twórca wynalazku: Michel Leon Thominet

Właściciel patentu: Société d'Études Scientifiques et Industrielles de
l'Île-de-France, Paryż (Francja)**Sposób wytwarzania nowych N-(1-alkilo-2-pirolidylometylo)-ami-
dów kwasu 3-alkoksy/lub hydroksy-indolokarboksylowego-2**

1

Przedmiot wynalazku jest sposób wytwarzania nowych N-(1-alkilo-2-pirolidylometylo)-amidów kwasu 3-alkoksy-(lub hydroksy)-indolokarboksylowego-2 o wzorze ogólnym 1, ewentualnie w postaci soli addycyjnych z kwasami alifatycznymi lub aromatycznymi, i czwartorzędowych soli amoniowych. We wzorze 1 podstawniki W, X, Y, i Z oznaczają wodór lub chlorowiec, taki jak Cl, Br, F albo rodnik alkoksylowy, zawierający 1-5 atomów węgla, przy czym co najmniej dwa z podstawników X, W, Y i Z muszą oznaczać atom wodoru, A i R oznaczają wodór albo rozgałęziony lub nierozgałęziony rodnik alkilowy, zawierający 1-5 atomów węgla, R_i oznacza rodnik alkilowy, zawierający 1-2 atomów węgla.

Sposobem według wynalazku związki powyższe wytwarza się z estru alkilowego kwasu 3-alkoksy-(lub hydroksy)-indolokarboksylowego-2 o wzorze 2, w którym R' oznacza rodnik alkilowy, a W, X, Y, Z, A i R mają wyżej podane znaczenie, który traktuje się N-(1-alkilo-2-pirolidylometylo)-aminą, przy czym otrzymuje się odpowiedni amid kwasu indolokarboksylowego, albo też kwas 3-alkoksy-(lub hydroksy)-indolokarboksylowy-2 o wzorze 3, w którym W, X, Y, Z, A i R mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z 1,1'-sulfinyldwuimidazolem (Angew. Chem. 7326, 435 (1964) lub 1,1'-karbonyldwuimidazolem (J. Am. Chem. Soc. 82,4596 (1966), przy czym otrzymuje się odpowiedni N-acyloimidazol, który nastę-

2

pnie wprowadza się w reakcję z N-(1-alkilo-2-pirolidylometylo)-aminą, przy czym otrzymuje się odpowiedni amid kwasu indolokarboksylowego. Wytwarzany amid ewentualnie przeprowadza się 5 w sposób addycyjną z kwasami lub sól czwartorzędową przez dodanie w środowisku rozpuszczalnika roztworu kwasu organicznego lub nieorganicznego, takiego, jak kwas solny lub szczawiowy, albo roztworu środka alkilującego, na przykład jodku 10 metylu.

Związki, wytwarzane sposobem według wynalazku, wykazują działanie farmakologiczne i interesujące właściwości jako leki przeciw wymiotom oraz leki działające uspokajająco na central- 15 ny układ nerwowy.

W badaniach toksyczności ostrej prowadzonej na myszach stwierdzono, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku charakteryzują się 20 taką toksycznością, która umożliwia terapeutyczne ich stosowanie.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Związki	LD ₅₀ w mg/kg (związku w postaci zasady) I.V.
N-(1-etylo - 2-pirolidylometylo)- amid kwasu 3-metoksy-indolo- karboksylowego-2	23,5

N-(1-etylo - 2-pirolidylometylo)-amid kwasu 3-metoksy-5-chloroindolokarboksylowego-2	33,4
N-(1-etylo - 2-pirolidylometylo)-amid kwasu 1-metylo-3-metoksy-indolokarboksylowego-2	11,3
N-(1-etylo - 2-pirolidylometylo)-amid kwasu 1-etylo-3-metoksy-indolokarboksylowego-2	15
N-(1-etylo - 2-pirolidylometylo)-amid kwasu 1-propylo-3-metoksy-indolokarboksylowego-2	18,7
N-(1-etylo - 2-pirolidylometylo)-amid kwasu 1-butylo-3-metoksy-indolokarboksylowego-2	13,5

Działanie przeciwwymiotne tych związków badane było na psach za pomocą apomorfiny, według metody Chena i Ensora przejętej przez Ducrot i P. Decourt. Ocenę prowadzono na grupie czterech psów. Apomorfine podawano podskórnie w dawkach 0,10 mg/kg. Związki poddawane ocenie podawano również podskórnie na 30 minut przed podaniem apomorfiny.

Ilość wymiotów obliczano w ciągu 30 minut po podaniu apomorfiny.

Działanie farmakologiczne tych związków na centralny układ nerwowy zilustrowano niżej dla czterech związków wytwarzanych sposobem według wynalazku.

Związek 1 = N-(1-etylo-2-pirolidylometylo) - amid kwasu 3-metoksyindolokarboksylowego-2

Związek 2 = N-(1-etylo-2-pirolidylometylo) - amid

Dane podane w poniższej tabeli dotyczą wyników doświadczeń, uzyskanych dla kilku badanych związków.

	Związki	Stopień skuteczności dla dawki 2,5 mg/kg (zasady)
5		
10	N-(1-etylo - 2-pirolidylometylo)-amid kwasu 3-metoksy-indolokarboksylowego-2	100%
15	N-(1-etylo - 2-pirolidylometylo)-amid kwasu 3-metoksy-5-chloroindolokarboksylowego-2	100%
20	N-(1-etylo - 2-pirolidylometylo)-amid kwasu 1-metylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2	100%
25	N-(1-etylo - 2-pirolidylometylo)-amid kwasu 1-etylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2	100%
30	N-(1-etylo - 2-pirolidylometylo)-amid kwasu 1-propylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2	100%
	N-(1-etylo - 2-pirolidylometylo)-amid kwasu 1-butylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2	100%

kwasu 1-metylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2

Związek 3 = N-(1-etylo-2-pirolidylometylo) - amid kwasu 1-etylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2

Związek 4 = N-(1-etylo-2-pirolidylometylo) - amid kwasu 1-propylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2.

Próba	Związek 1	Związek 2	Związek 3	Związek 4
Działanie kataleptyczne DE 50 mg/S.C. (zasady) szczury	0% skuteczności przy 20 mg/kg	17,2	9,1	2,1

Badanie wyciągu DE 50 mg/kg/S.C. (zasady) myszy	20% skuteczności dla dawki 60 mg/kg	23,7	30,8-33,9	35-31,5
Wzmagające działanie nasenne barbituranów DE 50 mg/kg/I.P. (zasady) mysz	Współczynnik umiędzynienia = 0,93 dla dawki 40 mg/kg	współczynnik = 1,23 dla dawki 40 mg/kg	Współczynnik 1,65 dla dawki 40 mg/kg	39

Samoistna ruchliwość DE 50 mg/kg/I.P. mysz	Próba Wintera i Flatakera	25,7	6,3	2,6-1,36	1,75 1,35
	Aktywógraf	18,7	3,4	0,66	0,96
Działanie przeciwmorfino- we DE 50 mg/kg/P.O. (zasady) mysz	unieczynnienie w 14% dla dawki 200 mg/kg		15% skuteczności dla dawki 80 mg/kg	31% skuteczności dla dawki 80 mg/kg	18% skuteczności dla dawki 150 mg/kg
Działanie hamujące drżenie DE 50 mg/kg/I.P. (zasady) mysz		2,9	30	2,8	20% skuteczności dla dawki 30 mg/kg
„Revolwing shaft test” DE 50 mg/kg/I.P. (zasady) mysz		42,8	16,8	17,7	24,9

Skuteczność przeciw- konwulsyjna	wstrząs elektryczny	S.C.	25,9	10,5	17,3	19,8-21
	DE 50 mg/kg mysz	P.O.	125	51- 52,6	78,6- 84,8	30% skuteczności dla dawki 100 mg/kg
	wstrząs chemiczny	I.P.	Skuteczność zerowa dla 60 mg/kg	10% skuteczności dla 40 mg/kg	Zerowa skuteczność dla 40 mg/kg	Zerowa skuteczność dla 40 mg/kg
	DE 50 mg/kg mysz	P.O.	30% skuteczności dla 200 mg/kg	Skuteczność zerowa dla 100 mg/kg	Skuteczność zerowa dla 100 mg/kg	Skuteczność dla 100 mg/kg
Działanie znieczulające	Bodziec mechaniczny DE 50 mg/kg I.P. mysz		20% skuteczności dla 40 mg/kg	16,8	20% skuteczności dla 40 mg/kg	40% skuteczności dla 50 mg/kg
	Bodziec chemiczny DE 50 mg/kg I.P. mysz		22% skuteczności dla 80 mg/kg	29	33% skuteczności dla 60 mg/kg	40% skuteczności dla 40 mg/kg

Wyniki doświadczalne potwierdzone zostały w klinikach, gdzie badane związki podawane były w formie sprasowanych tabletek lub fiolek, zawierających właściwą z punktu widzenia farmakologicznego sól.

W odpowiednich farmakologicznie warunkach klinicznych związki te nie powodowały biologicznej nietolerancji; wymioty szybko ustawały i nie pojawiały się ponownie po wstrzymaniu dawkowania.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku, mogą być podawane w postaci farmakologicznie dopuszczalnej soli i w formie pokrytych cukrem pigułek, fiolek do iniekcji lub aerozolowania, czopków, preparatów granulowanych z cukrem lub słodzonego syropu.

Okresy działania i stosowane dawki różnią się w zależności od charakteru dolegliwości. Dawki te będą każdorazowo ustalane przez lekarza w oparciu o przytoczone wyżej wyniki.

5 Poniższe przykłady ilustrują sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

10 Przykład I. Wytwarzanie N-(1-etylo-2-pirolidylometylo)-amidu kwasu 3-metoksyindolokarboksyłowego-2. Otrzymywanie estru metylowego N-(2-karbometoksyfenylo)-glicyny.

Do 1-litrowej okrągłodennej kolby, zaopatrzonej w szczelne mieszkadło, chłodnicę zwrotną i termometr, wprowadza się 109 g (1 mol) antranilanu metylu, 302 g (2 mole) chlorooctanu metylu i 140 g (1 mol) węglanu potasowego. Zawartość kolby

ogrzewa się następnie w temperaturze 80°C w ciągu 154 godzin.

Po tym czasie, widoczny jest na dnie kolby wytrącony osad soli mineralnych, a nad nim wydzielony lepki ester. W celu rozpuszczenia soli mineralnych dodaje się do kolby 1 litr wody i następnie roztwór wodny dekantuje. Lepką pozostałość, zawierającą mieszaninę wyjściowego antranilanu i wytworzonego w reakcji estru, rozpuszcza się w mieszaninie 250 ml wody i 200 ml stężonego kwasu solnego. Nadmiar antranilanu rozpuszcza się wówczas, a ester wykrystalizowuje. Suszy się go i następnie przemywa, najpierw 200 ml 1% wodnego roztworu kwasu solnego, a następnie 500 ml wody.

Otrzymany produkt natychmiast ponownie rozcieńcza się 60 ml 95% alkoholu, suszy, przemywa 60 ml 95% alkoholu i suszy w temperaturze 40°C.

Otrzymuje się 148 g (wydajność 66%) estru metylowego N-(2-karbometoksyfenilo)-glicyny o temperaturze topnienia 95–96°C.

Otrzymywanie estru metylowego kwasu indoksyłowego. 23 g (1 mol) sodu rozpuszcza się szybko w 630 ml alkoholu metylowego, znajdującego się w 2-litrowej okrągłodennej kolbie zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną. W przypadku zbyt gwałtownie przebiegającej reakcji mieszaninę oziębia się. Następnie dodaje się do kolby 224 g (1 mol) estru metylowego N-(2-karbometoksyfenilo)-glicyny i całość ogrzewa na łaźni wodnej. Osad rozpuszcza się całkowicie w ciągu 20 minut.

Po dwóch godzinach wytrąca się powoli pochodna sodowa indoksyłanu. Następnie ogrzewa się ją pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin. Po oziębieniu rozpuszcza się ją w 4,5 l wody, a część nierozpuszczalną pozostawia do krystalizacji i następnie odsąca.

Ester metylowy kwasu indoksyłowego wytrąca się następnie kwasem octowym. Suszy się go bez ogrzewania, przemywa wodą i suszy w temperaturze 40°C.

Otrzymuje się 153 g produktu (wydajność 80%) o temperaturze topnienia 157°C.

Otrzymywanie estru metylowego kwasu 3-metoksyindolokarboksylowego-2.

85 g (0,445 mola) estru metylowego kwasu indoksyłowego, 500 ml acetonu i 50 g (0,445 mola + % nadmiaru) siarczanu metylu wprowadza się do 2-litrowej okrągłodennej kolby zaopatrzonej w szczelne mieszadło, chłodnicę zwrotną i termometr, i następnie ogrzewa w temperaturze 40°C. Następnie dodaje się powoli, w ciągu 1 godziny, 61 g (0,445 mola) węglanu sodowego i ogrzewa masę reakcyjną, pod chłodnicą zwrotną, jeszcze w ciągu 3 godzin.

Mieszając oddestylowuje się z masy reakcyjnej 350–400 ml acetonu, po czym oziębia się i dodaje 1500 ml wody. Wytrąca się wówczas ester metylowy kwasu 3-metoksyindolokarboksylowego-2. Suszy się go bez ogrzewania, przemywa 120 ml 10% roztworu sody oraz 350 ml wody i ponownie suszy.

Otrzymuje się 88 g produktu (wydajność 97%) o temperaturze topnienia 107°C.

Otrzymywanie N-(1-etylo-2-pirolidylometylo)-

amidu kwasu 3-metoksy-indolokarboksylowego-2.

75 g (0,365 mola) estru metylowego kwasu 3-metoksyindolokarboksylowego-2, 130 ml suchego ksylenu i 94 g (0,365 mola $\times$ 2) 1-etylo-2-amino-etylopirolidyny wprowadza się do 500 ml okrągłodennej kolby, zaopatrzonej w deflegmator Vigreux o długości 30 cm. Mieszaninę lekko się ogrzewa w temperaturze 63–64°C, bardzo powoli, oddestylowuje azeotrop metanolowo-ksylenowy.

Czas reakcji wynosi 3 godziny i 30 minut. W tym czasie oddestylowuje cały wytworzony metanol, po czym temperatura wzrasta do 135°C, w temperaturze tej destyluje jeszcze trochę cieczy. Pozostałość w kolbie chłodzi się oraz rozpuszcza w 500 ml wody i 100 ml stężonego kwasu solnego (do zakwaszania wobec czerwieni-Kongo). Powstają dwie ciekłe warstwy.

Warstwę ksylenową dekantuje się i ponownie ekstrahuje mieszaniną 100 ml wody i 10 ml stężonego kwasu solnego. Połączone roztwory wodne miesza się z 2 g węgla aktywnego, odsąca i wytrąca z roztworu, za pomocą 105 ml amoniaku, N-(1-etylo-2-pirolidylometylo)-amid kwasu 3-metoksyindolokarboksylowego-2. Początkowo wytrąca się lepka ciecz, która później się zestala. Osad suszy się bez ogrzewania i myje wodą aż do zaniku jonów C, a następnie przekrystalizowuje z 300 ml izopropanolu. Po oziębieniu roztworu osad odsąca się i przemywa na sączku 70 ml izopropanolu.

Otrzymuje się 82 g produktu (wydajność 74%) o temperaturze topnienia 143–144°C.

Przykład II. Wytwarzanie N-(1-etylo-2-pirolidylometylo) amidu kwasu 3-metoksyindolokarboksylowego-2.

Otrzymywanie estru metylowego N-(2-karbometoksy-4-chlorofenilo)-glicyny.

89 g (0,4 mola) estru metylowego N-(2-karbometoksyfenilo)-glicyny i 500 ml kwasu octowego wprowadza się do 1-litrowej okrągłodennej kolby, zaopatrzonej w mieszadło oraz termometr i załadunek ogrzewa się do temperatury 40°C, aż do całkowitego rozpuszczenia składników. Po oziębieniu roztworu do temperatury 27°C wprowadza się porcjami 53,5 g (0,4 mola) imidu kwasu chlorobursztynowego, w temperaturze 25–30°C, miesza masę reakcyjną w ciągu 4 godzin i 30 minut i pozostawia w celu przereagowania na 40 godzin w temperaturze 30°C. Po tym czasie pozostają w roztworze jedynie ślady imidu kwasu chlorobursztynowego.

Przez wlanie roztworu do 5 l wody wytrąca się ester metylowy N-(2-karbometoksy-4-chlorofenilo) glicyny. Suszy się bez ogrzewania, przemywa wodą i suszy ponownie w temperaturze 35°C.

Otrzymuje się 95 g produktu (wydajność 92%) o temperaturze topnienia 100–104°C.

Otrzymywanie estru metylowego kwasu 5-chloroindoksyłowego.

9,5 g (0,415 mola) sodu rozpuszcza się w 190 ml alkoholu metylowego, znajdującego się w 1-litrowej kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną. Następnie dodaje się N-(2-karbometoksy-4-chlorofenilo)-glicyny i umieszcza kolbę na gotującej łaźni wodnej. Przed całkowitym rozpu-

szczeniem estru zaczyna się wydzielać pochodna sodowa. Po 10-godzinnyim ogrzewaniu, masę reakcyjną się chłodzi i następnie rozcieńcza 1700 mililitrami wody. Dość pokąźną ilość części nierozpuszczonej odsąca się z 3 g węgla aktywnego i następnie wytrąca się z przesączu, za pomocą 70 ml kwasu octowego, ester metylowy kwasu 5-chloroindoloksyłowego. Suszy się go bez ogrzewania, myje wodą i ponownie suszy. Tak otrzymany produkt rozpuszcza się na zimno w mieszaninie 800 ml wody i 29 ml ługu sodowego i odsąca od części nierozpuszczalnych, które się przemywa. Ester metylowy kwasu 5-chloroindoloksyłowego wytrąca się za pomocą 60 ml kwasu octowego. Suszy się go bez ogrzewania, przemywa wodą i ponownie suszy. Otrzymuje się 40 g produktu (wydajność 62%) o temperaturze topnienia 202–203°C.

Otrzymywanie estru metylowego kwasu 3-metoksy-5-chloroindolokarboksylowego-2

43 g (0,19 mola) 5-chloroindoksyłanu metylu, 310 ml acetonu i 25 g (0,19 mola + 4% nadmiaru) siarczanu metylu wprowadza się do 1-litrowej okrągłodennej kolby, zaopatrzonej w szczelne mieszadło, chłodnicę zwrotną, termometr oraz wkraplacz i ogrzewa zawartość kolby do 40°C. Jedynie część indoksyłanu ulega wówczas rozpuszczeniu. Następnie dodaje się, w jednej porcji, cienkim strumieniem 26 g (0,19 mola) węglanu potasowego i załadunek ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin i 30 minut. W czasie tym oddestylowuje część acetonu (w przybliżeniu 250 ml). Następnie zawartość kolby oziębia się i rozcieńcza 350 ml wody. Wytrąca się wówczas ester metylowy kwasu 3-metoksy-5-chloroindolokarboksylowego-2. Suszy się go bez ogrzewania, przemywa najpierw 120 ml 2% roztworu sody, a następnie wodą i ponownie suszy.

Otrzymuje się 45 g produktu (wydajność 99%) o temperaturze topnienia 144°C.

Otrzymywanie N-(1-etylo-2-pirolidylometylo)-amid kwasu 3-metoksy-5-chloroindolokarboksylowego-2.

33 g estru metylowego kwasu 3-metoksy-5-chloroindolokarboksylowego, 57 ml ksylenu i 35 g 1-etylo-2-pirolidylometylo aminy wprowadza się do 250-mililitrowej okrągłodennej kolby, zaopatrzonej w deflegmator Vigreux. Następnie masę reakcyjną ogrzewa się w celu oddestylowania azeotropu metanolowo-ksylenowego, który destyluje w temperaturze 64°C. W okresie od 3 godzin i 30 minut do 4 godzin cały metanol zostaje oddestylowany. Oddestylowuje również trochę ksylenu. Roztwór ksylenowy oziębia się i rozpuszcza w 400 ml wody i 40 ml stężonego kwasu solnego. Chlorowodorek, który jest mało rozpuszczalny w zimnej wodzie, krystalizuje. Dlatego ksylenu musi być odmywany wodą. Otrzymany roztwór gotuje się z 2 g węgla aktywnego i następnie strąca na gorąco zasadę za pomocą 48 ml amoniaku. Zasada ta, początkowo lepka, później się zestala. Suszy ją bez ogrzewania, przemywa wodą i ponownie suszy. Następnie rozpuszcza się ją w 500 ml wody i 22 ml stężonego kwasu solnego, a roztwór traktuje przez kilka godzin 5 milimetrkami kwaśnego siarczynu sodowego. Po wykrystalizowaniu chloro-

wodorku; roztwór gotuje się z 2 g węgla aktywnego, a następnie wytrąca zasadę za pomocą 35 ml amoniaku. Wytrącony produkt, który jest początkowo lepki, zestala się. Po oziębieniu suszy się go bez ogrzewania i przemywa wodą, aż do zaniku jonów Cl⁻. Otrzymuje się 34 g N-(1-etylo-2-pirolidylometylo)-amidu kwasu 3-metoksy-5-chloroindolokarboksylowego-2 (wydajność 74%) o temperaturze topnienia 178–179°C.

Otrzymywanie chlorowodorku N-(1-etylo-2-pirolidylometylo)-amidu kwasu 3-metoksy-5-chloroindolokarboksylowego-2.

34 g (0,1 mola) N-(1-etylo-2-pirolidylometylo)-amidu kwasu 3-metoksy-5-chloroindolokarboksylowego-2 rozpuszcza się w 150 ml alkoholu metylowego i następnie dodaje roztworu 3,6 g suchego chlorowodoru w 50 ml metanolu. Wytrąca się utworzony chlorowodorek, a następnie suszy go bez ogrzewania i przemywa na sączku, najpierw 30 ml metanolu, a następnie 30 ml acetonu i ponownie suszy. Produkt jest białym ciałem stałym o temperaturze topnienia 229–233°C.

Przykład III. Wytwarzanie N-(1-etylo-2-pirolidylometylo) amidu kwasu 3-metoksy-indolokarboksylowego-2.

Otrzymywanie kwasu N-metyloantranilowego.

Do 2-litrowej kolby okrągłodennej, zaopatrzonej w mieszadło, termometr i wkraplacz, wprowadza się najpierw 137 g (1 mol) kwasu antranilowego i 400 ml wody, a następnie 101 ml ługu sodowego, aż do zmiany barwy fenoloftaleiny. Po ogrzaniu otrzymanego roztworu do 32°C wkrapla się 126 g (1 mol) siarczanu metylu. Z uwagi na egzotermiczność reakcji może zajść potrzeba chłodzenia masy reakcyjnej, aby nie dopuścić do temperatury wyższej od 45°C. Kwas N-metyloantranilowy wytrąca się od początku reakcji. Po zakończeniu dodawania składników, miesza się jeszcze zawartość kolby w ciągu 1 godziny. Następnie roztwór się oziębia, a osad suszy bez ogrzewania i przemywa wodą, aż do usunięcia jonów SO₄⁻. Otrzymany kwas przekrystalizowuje się z kwasu octowego (115 ml). Po oziębieniu suszy się go bez ogrzewania, przemywa najpierw 10 mililitrami kwasu octowego, a następnie wodą i znów suszy.

Otrzymuje się 91 g kwasu N-metyloantranilowego (wydajność 80%) o temperaturze topnienia 176–177°C.

Otrzymywanie N-metylo-(2-karboksyfenylo)-glicyny.

Do 2-litrowej okrągłodennej kolby, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, wprowadza się 91 g (0,60 mola) kwasu N-metyloantranilowego, 260 ml wody i 61 ml sody, aż do zmiany barwy fenoloftaleiny.

W oddzielnej kolbie rozpuszcza się 85 g (0,60 mola + 5% nadmiaru) kwasu monochlorooctowego w mieszaninie 180 ml wody i 48 g węglanu sodowego i obydwa roztwory razem miesza. Mieszaninę tę ogrzewa się następnie pod chłodnicą zwrotną przez 6 godzin i 30 minut. Otrzymany roztwór chłodzi się i przesącza z 2 g węgla aktywnego, a przesącz zakwasza 50 mililitrami stężonego kwasu solnego. Po pewnym czasie wydziela się kwas.

Suszy się go bez ogrzewania i przemywa wodą, aż do usunięcia jonów Cl^- , a następnie suszy w temperaturze 40°C .

Kwas ten ponownie przekrystalizowuje się z kwasu octowego (250 ml). Po oziębieniu suszy się go bez ogrzewania, przemywa kwasem octowym i wodą, a następnie suszy w temperaturze 40°C .

Otrzymuje się 71 g N-metylo-N-(2-karboksyfenylo)-glicyny (wydajność 84%) o temperaturze topnienia $190-191^\circ\text{C}$.

Otrzymywanie estru metylowego N-metylo-N-(2-karbometoksyfenylo)-glicyny.

Do 1-litrowej kolby okrągłodennej, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, wprowadza się 395 alkoholu metylowego, a następnie wkrapla, przy równoczesnym chłodzeniu, 170 g oleum ($20\% \text{SO}_3$) i w końcu 110 g N-metylo-N-(2-karboksyfenylo)-glicyny. Następnie ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin.

Po oddestylowaniu części alkoholu (150 ml), pozostałość wlewa się do roztworu 200 g węgla sodowego w 2 litrach wody. Wydzielający się w formie oleju ester dekantuje się. Po sprawdzeniu, czy roztwór jest lekko alkaliczny, ekstrahuje się go eterem. Roztwór esterowy suszy się nad węglanem potasowym, a po usunięciu eteru ester oddestylowuje się pod próżnią.

Otrzymuje się 86 g esteru metylowego N-metylo-N-(2-karbometoksyfenylo)-glicyny (wydajność 69%) o temperaturze topnienia $172-173^\circ\text{C}$.

Otrzymywanie N-metyloindoksydanu metylu.

W 500 ml kolbie okrągłodennej, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, rozpuszcza się 8,35 g sodu (0,363 mola) w 230 ml metanolu. Następnie do kolby dodaje się 86 g (0,363 mola) N-metylo-N-(2-karbometoksyfenylo)-glicyny i mieszaninę ogrzewa na łaźni wodnej. Od początku reakcji zaczyna się wydzielać sodowa pochodna indoksydanu. Ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną prowadzi się w ciągu 6 godzin i 30 minut. Mieszaninę następnie ochładza się i rozcieńcza 2.300 ml wody. Część nierozpuszczalną odsącza się i przemywa. W celu otrzymania klarowanego roztworu przesącza ekstrahuje się eterem. Z takiego roztworu wytrąca się indoksydan przez dodanie kwasu octowego. Wytrącony produkt suszy się bez ogrzewania, przemywa wodą, aż do usunięcia kwasu i suszy w temperaturze 40°C . Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 148°C z wydajnością 77%.

Otrzymywanie esteru metylowego kwasu 1-metylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2.

57 g (0,278 mola) estru metylowego kwasu N-metyloindoksylogowego, 400 ml acetonu i 39 g (0,278 mola + 1% nadmiaru) siarczanu dwumetylu, wprowadza się do 500 mililitrowej kolby okrągłodennej, zaopatrzonej w szczelne mieszadło, chłodnicę zwrotną oraz termometr i ogrzewa masę reakcyjną do temperatury 40°C . Następnie dodaje się powoli, w jednej porcji, 38 g (0,278 mola) węgla potasowego i pozostawia masę reakcyjną pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin.

Po oddestylowaniu 150 ml acetonu rozpuszcza się pozostałość w 1600 mililitrach wody. Po pewnym czasie krystalizuje ester metylowy, który su-

szy się bez ogrzewania, przemywa wodą i ponownie suszy na powietrzu.

Otrzymuje się 57 g produktu (wydajność 94%) o temperaturze topnienia $42-43^\circ\text{C}$.

5 Otrzymywanie kwasu 1-metylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2.

57 g (0,26 mola) estru metylowego kwasu 1-metylo-3-metoksy-indolokarboksylowego-2, 73 ml alkoholu i 27 ml 30% roztworu sodu, wprowadza się do 500 mililitrowej kolby okrągłodennej, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną i ogrzewa masę reakcyjną na łaźni wodnej. Natychmiast wytrąca się sól sodowa, która wypełnia całą masę reakcyjną.

15 Po 1 godzinie 30 minut — 2 godzin dodaje się stopniowo, przy ciągłym ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną, 250 ml wody, sól sodowa się rozpuszcza. Następnie rozcieńcza się masę reakcyjną 500 ml wody, roztwór oziębia i po wymieszaniu z 1 g węgla aktywnego, odsącza. Kwas wytrąca się z przesącza za pomocą 29 ml stężonego kwasu solnego. Po oziębieniu suszy się go bez ogrzewania, przemywa wodą, aż do usunięcia jonów Cl^- i następnie suszy w temperaturze 40°C .

25 Otrzymuje się 51 g (wydajność 95%) kwasu 1-metylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia $109-110^\circ\text{C}$.

Otrzymywanie N-(1-etylo-2-pirolidylometylo)-amidu kwasu 1-metylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2.

30 84 g (0,245 mola $\times 5$) imidazolu rozpuszcza się w 540 ml czterowodorofuranu, znajdującego się w 2-litrowej kolbie okrągłodennej, zaopatrzonej w szczelne mieszadło, chłodnicę zwrotną, termometr i wkraplacz.

35 W temperaturze, nie wyższej od 10°C wprowadza się do kolby 37 g chlorku tionylu. Od początku reakcji wydziela się chlorowodorek imidazolu. Po osiągnięciu przez masę reakcyjną temperatury 20°C , utrzymuje się ją na tym poziomie w ciągu pół godziny.

Następnie wprowadza się do kolby subtelnie sproszkowany kwas 1-metylo-3-metoksyindolokarboksylowy-2. Wraz ze wzrostem temperatury masy reakcyjnej zmienia się wygląd osadu. Po oziębieniu mieszaniny do 20°C dodaje się 50 g trójetylu-aminu. Temperatura wzrasta do 33°C , a osad znowu zmienia wygląd. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 50°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 45 minut. Po oziębieniu do temperatury 20°C wkrapla się 63 g (0,245 mola $\times 2$) 1-etylo-2-pirolidylometylo-aminu. Temperatura wzrasta do 35°C . W tej temperaturze utrzymuje się mieszaninę reakcyjną w ciągu 1 godziny, a następnie w ciągu 2 godzin i 30 minut w temperaturze 50°C . Następnie osad suszy się bez ogrzewania i przemywa 150 mililitrami czterowodorofuranu. Główną część rozpuszczalnika oddestylowuje się pod próżnią, a pozostałość rozpuszcza w 520 ml wody. Następuje częściowe wytrącenie się zasady. Całkowite jej wydzielenie uzyskuje się po dodaniu 80 ml amoniaku. Otrzymana zasada jest cieczą. Dekantuje się ją i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się 500 mililitrami wody i 50 mililitrami stężonego kwasu solnego. Eter de-

kantuje się i ponownie przemywa zakwaszoną wodą. Roztwory wodne łączy się i doprowadza ich pH do 6. Następnie traktuje się je 7 ml wodorosiarczyny sodowego. Widoczne jest znaczne odbarwienie. Za pomocą 90 ml amoniaku wytrąca się ponownie zasadę. Dekantuje się ją, a roztwór wody ekstrahuje eterem, po czym roztwór eterowy przemywa trzy razy 100 ml wody i następnie suszy nad węglanem potasowym. Eter oddestylowuje się pod próżnią, aż do uzyskania stałego ciężaru.

Otrzymuje się 83 g (wydajność 96,5%) N-(1-etylo-2-pirolidylometylo)-amidu kwasu 1-metylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2.

Otrzymywanie fosforanu N-(1-etylo 2-pirolidylometylo)-amidu kwasu 1-metylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2.

Zasadę, opisaną powyżej rozpuszcza się w 300 ml absolutnego alkoholu i następnie dodaje 35 g 85% kwasu fosforowego, rozpuszczonego w 40 ml alkoholu metylowego. Wykryształizowany fosforan suszy się bez ogrzewania, przemywa alkoholem i suszy w temperaturze 40°C. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 164°C.

Przykład IV. Wytwarzanie N-(1-etylo-2-pirolidylometylo)-amidu kwasu 1-etylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2.

Otrzymywanie kwasu N-etyloantranilowego.

Do 3-litrowej okrągłodennej kolby, zaopatrzonej w mieszadło, termometr i wkraplacz, wprowadza się najpierw 247 g (2 mole) kwasu antranilowego i 800 ml wody, a następnie 30% roztworu sodu (200 ml), aż do zmiany barwy fenoloftaleiny. Otrzymany roztwór ogrzewa się do temperatury 35–40°C i następnie wkrapla w tej temperaturze 308 g (2 mole) siarczanu etylu. Od początku reakcji, która trwa około 1 godziny i 15 minut, zaczyna wydzielać się kwas N-etyloantranilowy. Reakcja jest egzotermiczna i dlatego chłodzi się masą reakcyjną, aby temperatura nie przekroczyła 40–49°C.

Mieszanie prowadzi się jeszcze 1 godzinę, po czym mieszaninę oziębia się. Osad po odsączeniu suszy się bez ogrzewania i przemywa wodą, aż do usunięcia jonów SO_4^{2-} i następnie ponownie suszy.

Otrzymuje się 277 g kwasu N-etyloantranilowego (wydajność 84%) o temperaturze topnienia 154°C.

Otrzymywanie N-etylo-N(2-karboksyfenilo)-glicyny.

Do 2-litrowej okrągłodennej kolby, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, wprowadza się 183 g (1,11 mola) kwasu N-etylo-antranilowego i 457 ml wody, a następnie 110 ml 10% roztworu sodu. W kolbie drugiej rozpuszcza się 157 g (1,11 mola + 50% nadmiaru) kwasu monochlorooctowego w 350 ml wody i 89 g węglanu sodowego. Dwa te roztwory miesza się razem i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Otrzymany roztwór miesza się z 2 g węgla aktywnego, odsącza i przesącz zadaje 90 ml stężonego kwasu solnego, aż do zmiany barwy czerwieni Kongo. Po pewnym czasie wydziela się kwas. Suszy się go bez ogrzewania, przemywa wodą, aż do usu-

nięcia jonów Cl^- i suszy w temperaturze 40°C.

Otrzymuje się 180 g N-etylo-N-(2-karboksyfenilo)-glicyny o temperaturze topnienia 190–191°C.

Otrzymywanie estru metylowego N-etylo-N-(2-karbometoksyfenilo)-glicyny.

Do 1-litrowej kolby okrągłodennej, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, wprowadza się najpierw 300 ml alkoholu metylowego i następnie, chłodząc masę reakcyjną, wkrapla się 160 g 20% oleum i w końcu 90 g (0,4 mola) N-etylo-N-(2-karboksyfenilo)-glicyny, która szybko się rozpuszcza.

W ciągu 10 godzin ogrzewa się masę reakcyjną pod chłodnicą zwrotną. Następnie oddestylowuje się część alkoholu, a pozostałość wlewa do roztworu 180 g węglanu sodowego i 2 litrów wody. Ester, który wydziela się w postaci oleju, dekantuje się. Po sprawdzeniu, czy warstwa wodna jest lekko alkaliczna, ekstrahuje się ją eterem. Roztwór eterowy suszy się nad węglanem potasowym. Po usunięciu eteru ester destyluje się pod próżnią. Otrzymuje się 62 g produktu o temperaturze wrzenia 156–157°C/5 mm Hg.

Otrzymywanie estru metylowego kwasu N-etyloindoksyloowego.

W 500 mililitrowej kolbie okrągłodennej, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną rozpuszcza się 5,7 g (0,247 moli) sodu w 110 ml metanolu. Następnie dodaje się 62 g (0,247 mola) esteru metylowego N-etylo-N-(2-karbometoksyfenilo)-glicyny i mieszaninę ogrzewa na gotującej się łaźni wodnej. Otrzymany fluoryzujący roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin i 30 minut. Następnie oziębia się go i rozcieńcza 1 litrem wody. Część się nie rozpuszcza i stopniowo zestala. Jeszcze lekko mętny roztwór odsącza się i ekstrahuje eterem. Indoksyfan wytrąca się przez dodanie 40 ml kwasu octowego. Osad suszy się bez ogrzewania, przemywa wodą, aż do momentu uzyskania obojętnego przesącza i suszy w temperaturze 40°C. Otrzymuje się 42 g produktu o temperaturze topnienia 88–89°C.

Otrzymywanie estru metylowego kwasu 1-etylo-3-metoksyindolokarboksylowego.

Do 1-litrowej kolby okrągłodennej, zaopatrzonej w szczelne mieszadło, chłodnicę zwrotną i termometr, wprowadza się 43 g (0,19 mola) estru metylowego kwasu N-etylo-indoksyloowego, 210 ml acetonu i 25 g siarczanu metylu i ogrzewa mieszaninę do temperatury 40°C. Do otrzymanego roztworu dodaje się powoli, w jednej porcji, 26 g węglanu potasowego. Reakcja jest lekko egzotermiczna i temperatura wzrasta od 4 do 5°C. Roztwór następnie ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin.

Po tym czasie oddestylowuje się 190 ml acetonu, a pozostałość chłodzi i dodaje do niej 200 ml wody. Sole mineralne rozpuszczają się wówczas, a pochodna metylowa, początkowo ciekła, zestala się. Suszy się ją bez ogrzewania, przemywa najpierw 120 ml 2% roztworu sodu, następnie wodą i ponownie suszy.

Otrzymuje się 43 g produktu (wydajność 98%) o temperaturze topnienia 57°C.

Otrzymywanie kwasu 1-etylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2.

Do 500 mililitrowej kolby okrągłodennej zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, wprowadza się 47 g (0,18 mola) estru metylowego kwasu 1-etylo-3-metoksyindolokarboksylowego, 55 ml alkoholu etylowego i 20 ml 30% roztworu sodu i ogrzewa mieszaninę na łaźni wodnej. Sól sodowa wytrąca się bardzo szybko i przenika całą masę. Po 1 godzinie i 30 minutach, ogrzewając dalej masę reakcyjną, dodaje się 100 ml wody, a następnie rozcieńcza jeszcze 400 ml wody. Po lekkim schłodzeniu roztwór sączy się z 1 g węgla aktywnego.

Następnie wytrąca się kwas przez dodanie do umiarkowanego ciepłego roztworu 20 ml stężonego kwasu solnego. Kwas ten, początkowo ciekły, zestala się.

Po oziębieniu kwas suszy się bez ogrzewania, przemywa wodą, aż do usunięcia jonów Cl^- i suszy w temperaturze 40°C . Otrzymuje się 37 g produktu (wydajność 95%) o temperaturze topnienia 102°C .

Otrzymywanie N-(1-etylo-2-pirolidylometylo)-amidu kwasu 1-etylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2.

W 2-litrowej okrągłodennej kolbie, zaopatrzonej w szczelne mieszadło, chłodnicę zwrotną i termometr, rozpuszcza się 136 g (0,4 mola $\times 5$) imidazolu w 800 ml czterowodorofuranu. Następnie wkrapla się 61 g chlorku tionylu, chłodząc mieszaninę tak, żeby temperatura jej nie przekroczyła 10°C . Od początku reakcji wydziela się chlorowodorek imidazolu. Mieszając masę reakcyjną, utrzymuje się w ciągu 30 minut temperaturę 20°C . Następnie wprowadza się 88 g (0,4 mola) subtelnie rozdrobnionego kwasu 1-etylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2. Temperatura wzrasta wówczas do 32°C i równocześnie osad znika. Po oziębieniu masy reakcyjnej do 20°C , utrzymuje się tę temperaturę w ciągu 1 godziny, a następnie ogrzewa ją w ciągu 30 minut w temperaturze 30°C .

Roztwór ochładza się do temperatury 20°C i wkrapla doń 81 g (0,4 mola $\times 2$) 1-etylo-2-aminometylo-pirolidyny. Reakcja jest egzotermiczna. Temperatura wzrasta do 38°C i utrzymując ją miesza się roztwór w ciągu 1 godziny, po czym przez 2 godziny w temperaturze 50°C .

Po oziębieniu wydzielony osad suszy się bez ogrzewania i przemywa 300 ml czterowodorofuranu. Następnie główną część rozpuszczalnika oddestylowuje się pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w 1 litrze wody i przez dodanie 130 ml stężonego kwasu solnego doprowadza się wartość pH do około 6. Tak otrzymany roztwór traktuje się w ciągu 1 godziny i 30 minut 10 ml wodorosiarczyny sodowej i następnie po wymieszanu z 2 g węgla aktywnego odsacza. Otrzymany roztwór eterowy przemywa się następnie sześciokrotnie 100 ml wody i suszy nad węglanem potasowym. Następnie eter się oddestylowuje w końcowej fazie pod próżnią, aż do uzyskania stałego ciężaru.

Otrzymuje się 126 g N-(1-etylo-2-pirolidylometylo)-amidu kwasu 1-etylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2.

Otrzymywanie fosforanu N-(1-etylo-2-pirolidylometylo)-

metylo)-amidu kwasu 1-etylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2.

Amid (126 g) rozpuszcza się w 300 ml alkoholu i następnie dodaje się do niego 45 g 85% kwasu fosforowego rozpuszczonego w 50 ml alkoholu. Krystalizacja fosforanu amidu przebiega powoli. Osad suszy się bez ogrzewania, przemywa alkoholem absolutnym (200 ml) i następnie ponownie suszy, najpierw bez ogrzewania, a następnie w temperaturze 40°C .

Otrzymuje się 122 g produktu (wydajność 75%) o temperaturze topnienia $150-152^\circ\text{C}$.

Przykład V. Wytwarzanie N-(1-etylo-2-pirolidylometylo)-amidu kwasu 1-propylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2.

Otrzymywanie kwasu N-propyloantranilowego.

W 3-litrowej kolbie okrągłodennej, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, rozpuszcza się 205 g (1,5 mola) kwasu antranilowego w 600 ml wody. Następnie dodaje się do kolby 150 ml 30% roztworu sodu i 188 g (1,5 mola) bromku propylu, po czym mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin. Po zakończeniu reakcji masę reakcyjną miesza się i chłodzi. Tworzący się kwas N-propyloantranilowy zestala się. Jest on lekko lepki. Suszy się go bez ogrzewania i prze-mywa małą ilością wody.

Osad ponownie rozpuszcza się w mieszaninie 250 ml wody i 200 ml 30% ługu sodowego. Cienką warstwą olejową pokrywającą powierzchnię cieczy odsacza się i prze-mywa 100 ml wody. Po oziębieniu krystalizuje sól sodowa. Suszy się ją bez ogrzewania w temperaturze około 10°C i prze-mywa lodowatą zimną wodą (25 ml). Następnie, natychmiast, rozpuszcza się tę sól w gorącej wodzie. Mętny roztwór sączy się i wytrąca kwas, z gorącego roztworu, za pomocą 60 ml kwasu octowego. Po oziębieniu kwas suszy się bez ogrzewania, prze-mywa wodą i suszy w temperaturze 40°C .

Otrzymuje się 106 g kwasu N-propyloantranilowego (wydajność 39%) o temperaturze topnienia $113-114^\circ\text{C}$.

Otrzymywanie N-propylo-N-(karboksyfenylo)-glicyny.

Do 1-litrowej kolby okrągłodennej, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, wprowadza się 106 g (0,59 mola) kwasu N-propyloantranilowego, 240 ml wody i 62 ml 30% roztworu sodu. W innej kolbie rozpuszcza się 84 g kwasu chlorooctowego w 110 ml wody i 47 g węglanu sodowego i dwa te roztwory miesza się razem. Następnie całość ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin.

Otrzymany mętny roztwór miesza się z 3 g węgla aktywnego i następnie suszy. Jeśli sól sodowa krystalizuje, należy w celu całkowitego jej rozpuszczenia, ogrzać mieszaninę do temperatury, bliskiej temperatury wrzenia. Kwas wytrąca się następnie za pomocą 50 ml kwasu solnego.

Po oziębieniu powstałą N-propylo-N-(2-karboksyfenylo)-glicynę suszy się bez ogrzewania, prze-mywa wodą aż do usunięcia jonów Cl^- i następnie suszy w temperaturze 50°C .

Otrzymuje się 101 g produktu (wydajność 72%) o temperaturze topnienia $205-206^\circ\text{C}$.

Otrzymywanie estru metylowego N-propylo-N-(2-karbometoksyfenylo)-glicyny.

Do 1-litrowej kolby okrągłodennej, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, wprowadza się najpierw 320 g alkoholu metylowego i następnie wkrapla, w czasie oziębiania, 168 g oleum (20% SO_3) i w końcu dodaje 99 g (0,42 mola) N-propylo-N-(karboksyfenylo)-glicyny. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin.

Następnie oddestylowuje się część alkoholu, a pozostałość wlewa do roztworu 168 g węglanu sodowego w 1500 ml wody. Po sprawdzeniu, czy roztwór wodny jest lekko alkaliczny ekstrahuje się go eterem. Roztwór eterowy przemywa się 100 ml wody zawierającej 10 ml kwasu octowego, a następnie suszy nad chlorkiem wapniowym. Po usunięciu eteru, ester oddestylowuje się pod próżnią.

Otrzymuje się 73 g esteru metylowego N-propylo-N-(2-karbometoksyfenylo)-glicyny (wydajność 66%) o temperaturze wrzenia 184–185°C/13–14 mm Hg.

Otrzymywanie N-propyloindoksydanu metylu.

W kolbie okrągłodennej, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, rozpuszcza się najpierw 6 g (0,273 mola, sodu w 125 ml etanolu, a następnie dodaje się 73 g (0,275 mola) estru metylowego N-propylo-N-(2-karbometoksyfenylo)-glicyny. Otrzymany roztwór ogrzewa się następnie na łaźni wodnej, pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 12 godzin.

Roztwór oziębia się i dodaje 1250 ml wody. Część nierozpuszczalną odsącza się. Ponieważ roztwór jest jeszcze mętny, ekstrahuje się go niewielką ilością eteru. Indoksydan wytrąca się następnie za pomocą 30 ml kwasu octowego.

Ester początkowo ciekły, zestala się po przepuszczeniu przez niego powietrza. Suszy się go bez ogrzewania, przemywa wodą, aż do chwili, gdy przesącz staje się obojętny i ponownie suszy na powietrzu.

Otrzymuje się 38 g produktu (wydajność 59%) o temperaturze topnienia 65–66°C.

Otrzymywanie estru metylowego kwasu 1-propylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2.

Do 1-litrowej kolby okrągłodennej, zaopatrzonej w szczelne mieszadło, chłodnicę zwrotną i termometr, wprowadza się 38 g N-propyloindoksydanu metylu, 200 ml acetonu, 22 g siarczanu metylu i mieszaninę ogrzewa do temperatury 40°C. Po dowolnym wprowadzeniu do mieszaniny w jednej porcji 22 g węglanu potasowego, roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin i 30 minut.

Po oddestylowaniu części acetonu, mieszaninę oziębia się i dodaje do niej, w czasie mieszania, 500 ml wody. Sole mineralne rozpuszczają się, a ester wydziela w formie ciekłej. Dekantuje się go, a roztwór wody ekstrahuje chlorkiem metylenu. Roztwór organiczny, wytworzony tym sposobem, przemywa się 3 razy 100 ml 2% roztworu sody, po czym suszy nad węglanem potasowym. Następnie oddestylowuje się chlorek metylenu.

Otrzymuje się 39 g (wydajności 100%) estru metylowego kwasu 1-propylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2.

Kwas 1-propylo-3-metoksyindolokarboksylowy-2.

Do 500 ml okrągłodennej kolby zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, wprowadza się 39 g (0,16 mola) 1-propylo-3-metoksyindolokarboksylanu metylu, 50 ml alkoholu i 18 ml 30% sody i mieszaninę ogrzewa na łaźni wodnej. Wytrącająca się sól sodowa przenika szybko całą masę.

Po dwóch godzinach dodaje się stopniowo, ciągle ogrzewając 500 ml wody. Sól rozpuszcza się i otrzymuje się mętny roztwór, który przesącza się z 3 g węgla aktywnego. Z przesącza wytrąca się kwas za pomocą 20 ml kwasu solnego. Po oziębieniu kwas suszy się bez ogrzewania, przemywa wodą, aż do usunięcia jonów Cl^- i suszy w temperaturze 40°C.

Otrzymuje się 33 g kwasu 1-propylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2 (wydajność 89%) o temperaturze topnienia 91–92°C.

Otrzymywanie N-(1-etylo-2-pirolidylometylo)-amidu kwasu 1-propylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2.

W 2-litrowej kolbie okrągłodennej, zaopatrzonej w szczelne mieszadło, chłodnicę zwrotną i termometr, rozpuszcza się 85 g (0,25 mola $\times 5$) imidazolu w 520 ml czterowodofuranu, po czym, chłodząc masę reakcyjną poniżej 10°C, wlewa się 38 g chlorku tionylu. Chlorowodorek imidazolu wytrąca się od początku reakcji. Następnie temperatura wzrasta do 20°C i na tym poziomie utrzymuje się ją w ciągu pół godziny. Następnie dodaje się 59 g subtelnie rozdrobnionego kwasu 1-propylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2. Temperatura wzrasta do 35–36°C i mieszanina staje się bardziej ciekła. Mieszaninę chłodzi się następnie do 20°C, po czym ogrzewa do temperatury 50°C w ciągu 30 minut. Po oziębieniu do 20°C, wkrapla się 51 g trójetyloaminy. W tym samym czasie, gdy temperatura wzrasta do 34°C, osad zmienia wygląd. W ciągu 1 godziny utrzymuje się temperaturę 50°C, a następnie obniża ją, przez chłodzenie do 20°C.

Po tych operacjach wkrapla się 64 g (0,25 mola $\times 2$) 1-etylo-2-aminometylopirolidyny. W ciągu 10 minut temperatura wzrasta do 36–37°C. Masę reakcyjną miesza się najpierw w tej temperaturze w ciągu 1 godziny, a następnie w ciągu 3 godzin w temperaturze 50°C.

Po oziębieniu, wydzielony osad suszy się bez ogrzewania i przemywa 300 ml czterowodofuranu. Główną część rozpuszczalnika oddestylowuje się pod próżnią. Pozostałość zadaje się 650 ml wody i rozpuszcza, dodając 80 ml stężonego kwasu solnego, aż do uzyskania wartości $\text{pH} = 6-7$. Roztwór, który jest mętny, miesza się z 2 g węgla aktywnego i przesącza. Zasadę wytrąca się z przesącza za pomocą 160 ml amoniaku. Dekantuje się ją, a roztwór wodny ekstrahuje eterem.

Roztwór eterowy, wytworzony w ten sposób, miesza się z 500 ml wody i 50 ml stężonego kwasu solnego. Chlorowodorek zasady rozpuszcza się w wodzie, a eter dekantuje. Za pomocą 90 ml amoniaku wytrąca się ponownie zasadę. Dekantuje się ją, a roztwór wodny ekstrahuje eterem, zaś roztwór eterowy trzykrotnie przemywa 100 ml wody i następnie suszy nad węglanem potasowym, po czym oddestylowuje się eter.

Otrzymuje się 83 g (wydajność 96,5%) N-(1-etylo-2-pirolidylometylo)-amidu kwasu 1-propylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2.

Otrzymywanie fosforanu N-(1-etylo-2-pirolidylometylo)-amidu kwasu 1-propylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2.

83 g (0,2 mola) N-(1-etylo-2-pirolidylometylo)-amidu kwasu 1-propylo-3-metoksyindolokarboksylowego-2 rozpuszcza się w 150 ml absolutnego alkoholu i następnie dodaje do tak wytworzonej mieszaniny 25 g 85% kwasu fosforowego rozpuszczonego w 25 ml absolutnego alkoholu. Po krystalizacji i odsączeniu fosforanu suszy się go bez ogrzewania i przemycia alkoholem.

Otrzymuje się 73 g (wydajność 83%) produktu o temperaturze topnienia 145–146°C.

Przykład VI. Wytwarzanie N-(1-etylo-2-pirolidylometylo)-amidu kwasu 3-hydroksyindolokarboksylowego-2.

Do kolby o pojemności 500 ml, zaopatrzonej w deflagmator Vigreux, wprowadza się 70 g (0,365 mola) estru metylowego kwasu indoksylogowego (otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie I), rozpuszczonego w 130 ml suchego ksylenu i 94 g (0,73 mola) 1-etylo-2-aminometylopirolidyny. Mieszaninę ogrzewa się lekko w temperaturze 63–64°C w celu oddestylowania metanolu z azeotropu metanolowo-ksylenowego, a następnie oddestylowuje się ksylenu. Czas reakcji wynosi 3 godziny. Pozostałość w kolbie chłodzi się i dodaje do niej 500 ml wody i 10 ml stężonego kwasu solnego. Warstwę wodną dekantuje się, a warstwę organiczną ekstrahuje mieszaniną 500 ml i 10 ml stężonego kwasu solnego. Roztwory wodne łączy się, dodaje 2 g węgla aktywnego i przesącza. Następnie wytrąca się produkt przez dodanie amoniaku. Wytrącony osad przemycia się wodą, aż do zaniku jonów chloru i przekrystalizowuje z 250 ml alkoholu izopropylowego. Otrzymuje się 73 g N-(1-etylo-2-pirolidylometylo)-amidu kwasu 3-hydroksyindolokarboksylowego. Wydajność 70%.

Przykład VII. Wytwarzanie N-(1-etylo-2-pirolidylometylo)-amidu kwasu 3-hydroksy-6-metoksyindolokarboksylowego-2.

Postępuje się w sposób, opisany w przykładzie VI, poddając reakcji 110,5 g (0,5 mola) estru metylowego kwasu 6-metoksy-3-hydroksyindolokarboksylowego-2, rozpuszczonego w 150 ml suchego ksylenu i 128 g (1 mol) 1-etylo-2-aminometylopirolidyny. Otrzymuje się 17 g produktu. Wydajność 50%.

Przykład VIII. Wytwarzanie N-(1-etylo-2-pirolidylometylo)-amidu kwasu 3-metoksy-5,7-dwuchloroindolokarboksylowego-2.

Do kolby o pojemności 1 litra, zaopatrzonej w deflegmator Vigreux, wprowadza się 96 g estru metylowego kwasu 3-metoksy-5,7-dwuchloroindolokarboksylowego-2, rozpuszczonego w 190 ml suchego ksylenu i 90 g 1-etylo-2-aminometylopirolidyny. Otrzymany roztwór ogrzewa się w celu oddestylowania metanolu z azeotropu metanolowo-ksylenowego. Z pozostałości po oziębieniu wykrystalizowuje produkt, który rozpuszcza się w mieszaninie 500 ml wody i 100 ml stężonego kwasu solnego. Do warstwy wodnej dodaje się węgla

aktywnego, przesącza i wytrąca produkt za pomocą amoniaku. Wytrącony osad odsącza się, przemycia wodą do zaniku jonów chloru i suszy w temperaturze 45°C. Otrzymuje się 122 g N-(1-etylo-2-pirolidylometylo)-amidu kwasu 3-metoksy-5,7-dwuchloroindolokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 156°C. Wydajność 94%.

Produkt ten zawiesza się w alkoholu, do którego następnie dodaje się roztwór suchego chlorowodoru w alkoholu i ogrzewa. W czasie ogrzewania wytworzony chlorowodorek produktu rozpuszcza się. Do roztworu dodaje się 3 g węgla aktywnego i przesącza. Po oziębieniu roztworu wykrystalizowuje chlorowodorek produktu. Przemycia się go absolutnym alkoholem i suszy w temperaturze 50°C. Otrzymuje się 107 g białych kryształów o temperaturze topnienia 172–178°C.

Przykład IX. Wytwarzanie N-(1-etylo-2-pirolidylometylo)-amidu kwasu 3,5-dwumetoksyindolokarboksylowego-2.

Do kolby o pojemności 250 ml, zaopatrzonej w deflegmator Vigreux, wprowadza się 30 g estru metylowego kwasu 3,5-dwumetoksyindolokarboksylowego-2, rozpuszczonego w 50 ml suchego ksylenu, a następnie dodaje 21 g 1-etylo-2-aminometylopirolidyny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się ostrożnie w celu oddestylowania metanolu z azeotropu metanolowo-ksylenowego, a następnie kilku ml czystego ksylenu. Po oziębieniu pozostałości krystalizuje produkt, który oddziela się i przemycia alkoholem w temperaturze 95°C. Otrzymuje się 23 g produktu w postaci jasnożółtych kryształów o temperaturze topnienia 160°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych N-(1-alkilo-2-pirolidylometylo)-amidów kwasu 3-alkoksy-(lub hydroksy)-indolokarboksylowego-2 o wzorze ogólnym 1, ewentualnie w postaci soli addycyjnych, szczególnie z kwasami alifatycznymi lub aromatycznymi i czwartorzędowych soli amoniowych, w którym to wzorze W, X, Y i Z oznaczają atom wodoru lub chlorowca, takiego, jak Cl, Br F lub rodnik alkoksylowy, zawierający 1–5 atomów węgla, przy czym co najmniej dwa z podstawników W, X, Y i Z muszą oznaczać wodór, a i R oznaczają wodór albo rozgałęziony lub nierozgałęziony rodnik alkilowy, zawierający 1–5 atomów węgla, a R₁ oznacza rodnik alkilowy, zawierający 1–2 atomów węgla, **znamienny tym**, że ester alkilowy kwasu 3-alkoksy-(lub hydroksy)-indolokarboksylowego-2 o wzorze 2, w którym R' oznacza rodnik alkilowy, a W, X, Y, Z, A i R mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję z N-(1-alkilo-2-pirolidylometylo)-aminą, przy czym otrzymuje się odpowiedni amid kwasu indolokarboksylowego, albo też kwas 3-alkoksy-(lub hydroksy)-indolokarboksylowy-2 o wzorze 3, w którym W, X, Y, Z, A i R mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z 1,1'-sulfinyldwuimidazolem lub 1,1'-karbonyldwuimidazolem, przy czym otrzymuje się odpowiedni N-acyloimidazol, który następnie wprowadza się w reakcję z N-(1-

alkilo-2-pirolidylometylo)-aminą, przy czym otrzymuje się odpowiedni amid kwasu indolokarboksylowego, a następnie otrzymany amid ewentualnie

przeprowadza się w sól przez dodanie w środowisku rozpuszczalnika roztworu kwasu organicznego albo środka alkilującego.

