

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

92 391

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07d 27/56

Zgłoszono: 06.10.72 (P. 175264)

Int. Cl². C07D 209/04

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.06.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Warszawa

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Imperial Chemical Industries Limited,
Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu heterocykloindolilo-3-karboksylowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu heterocykloindolilo-3-karboksylowego, wykazującego właściwości przeciwzapalne, znieczulające i przeciwbólowe, o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik cynolinyowy lub chinazolinowy, przyłączony do atomu azotu pierścienia indolowego poprzez atom węgla sprzężony w pierścieniu z atomem azotu rodnika heterocyklicznego ewentualnie zawierającego nie więcej niż dwa podstawniki, takie jak rodnik alkilowy, alkoksylowy lub tioalkilowy, każdy o 1–5 atomach węgla, rodnik aminowy ($-NH_2$), chlorowec, rodnik trójsfluorometylowy, trójschlorometylowy lub fenyłowy, R^2 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, R^3 i R^4 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik metylowy, R^5 oznacza rodnik o ogólnym wzorze $-COR^7$ lub o wzorze CH_2OR^8 , w których to wzorach R^7 oznacza rodnik alkoksylowy o 1–5 atomach węgla, benzyloksylowy, fenoksylowy, dwualkiloaminoalkoksylowy, w którym grupa alkilowa i grupa alkoksylowa, każda zawiera nie więcej niż 5 atomów węgla, cykloalkilometoksylowy, w którym grupa cykloalkilowa zawiera 3–6 atomów węgla, aminowy, alkiloaminowy lub dwualkiloaminowy, w których grupa alkilowa zawiera 1–5 atomów węgla, anilinowy, lub N-1,3-dwucykloheksyloureidowy, R^8 oznacza rodnik alkanoilowy o 2–6 atomach węgla, a symbol R^6 we wzorze 1 oznacza atom wodoru lub rodnik metylenodwuoksylowy lub etylenodwuoksylowy lub nie więcej niż dwa podstawniki, takie jak rodniki alkoksylowe, alkilowe lub cykloalkilowe, każdy o nie więcej niż 5 atomach węgla, lub rodniki dwualkiloaminowe, w których grupa alkilowa zawiera nie więcej niż 5 atomów węgla, lub atomy chlorowca, oraz farmaceutycznie dozwolonych soli addycyjnych tych związków z kwasami, polegający na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze R^1Y , dla uzyskania związku o ogólnym wzorze 3, w których to związkach R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom chloru, bromu lub jodu lub rodnik fenoksylowy, i otrzymany związek poddaje się cyklizacji do uzyskania związku o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie.

Powyższy proces prowadzi się dogodnie w suchym, odpowiednio wysokowrzącym, obojętnym rozpuszczalniku organicznym, np. o temperaturze wrzenia 50–200°C, takim jak 1,2-dwumetoksyetan, eter dwumetylowy dwuetylenoglikolu, dioksan, eter dwufenyloowy lub dwumetyloformamid.

Pierwszy etap procesu dogodnie prowadzi się w temperaturze 20–100°C, a zwłaszcza 60–80°C.

Etap cyklizacji prowadzi się przez ogrzewanie związku o ogólnym wzorze 3, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, w podwyższonej temperaturze, np. 40–150°C, zazwyczaj w temperaturze wrzenia środowiska reakcji, korzystnie w warunkach kwasowych, w obecności halogenowodoru (HHal), przy czym jeśli Y we wzorze R¹Y, oznacza atom chloru, bromu lub jodu, wówczas odpowiednim dla uzyskania warunków kwasowych jest produkt reakcji z pierwszego etapu procesu tj. przemiany związku o wzorze 2 na związek o wzorze 3. Można również do mieszaniny reakcyjnej wprowadzić odpowiednio mocny kwas, taki jak kwas chlorowodorowy, siarkowy, nadchlorowy lub polifosforowy lub kwas Lewisa, np. trójfluorku boru w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego, np. eteru dwumetylowego lub tetrahydrofuranu lub kwas lewulinowy albo octowy.

Związki wyjściowe o ogólnym wzorze 2, otrzymuje się przez poddanie reakcji pochodnej fenylohydrazyny o ogólnym wzorze 4, w którym R⁶ ma wyżej podane znaczenie, ze związkiem o ogólnym wzorze R²COCH₂CR³R⁴R⁵, w którym R², R³, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie. Reakcję można prowadzić w temperaturze 0–100°C, korzystnie 25–50°C, w odpowiednim rozpuszczalniku organicznym, np. alkanolu o 1–4 atomach węgla, takim jak etanol lub w benzynie, 1,2-dwumetoksyetanie albo w eterze dwuetylowym, przy czym reakcja przebiega korzystnie przy udziale katalitycznej ilości kwasu, np. kwasu octowego, siarkowego lub nadchlorowego.

Jest oczywiste, że w związkach o wzorze 1 wytworzonych sposobem według wynalazku, jeśli R¹ oznacza rodnik cynolinowy, ewentualnie podstawiony, to rodnik ten jest związany tylko poprzez pozycję 4, a jeśli R¹ oznacza rodnik chinazolinowy, ewentualnie podstawiony, to jest on przyłączony poprzez pozycję 2 lub 4. Podobnie, w związku wyjściowym o wzorze R¹Y, rodnik oznaczony symbolem Y jest przyłączony odpowiednio albo tylko w pozycji 4 lub w pozycji 2 albo 4.

Wiadomo jest, że niektóre związki o wzorze 1 zawierają co najmniej jeden asymetryczny atom węgla, np. jeśli R³ i R⁴ są różne. Związki te mogą być rozszczerpione na odpowiednie izomery optycznie czynne (enancjomery), w znany sposób. Jest również oczywiste, że racematy o wzorze 1 wykazują właściwości przeciwwzapalne, znieczulające i przeciwwgorączkowe, a ponadto co najmniej niektóre ze związków optycznie czynnych o wzorze 1 wykazują właściwości przeciwwzapalne, znieczulające i/lub przeciwwgorączkowe. Również jest oczywiste, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku są racematami, które w znany sposób można rozszczepiać na związki optycznie czynne o wzorze 1, wykazujące wyżej podane właściwości.

Odpowiednimi podstawnikami ewentualnie występującymi przy rodniku heterocyklicznym R¹ są np.: rodnik metylowy, etylowy, izopropylowy, metoksylowy, tiometylowy, aminowy, fluorowy, chlorowy, bromowy, trójfluorometylowy, trójchlorometylowy i fenylowy.

Odpowiednim rodnikiem alkilowym o 1–3 atomach węgla, oznaczonym symbolem R² jest np. rodnik metylowy, a odpowiednim podstawnikiem oznaczonym symbolem R⁶ jest np. atom wodoru, rodnik metylenodwuoksylowy lub etylenodwuoksylowy, lub nie więcej niż dwa podstawniki, takie jak rodnik metoksylowy, etoksylowy, propoksylowy, metylowy, etylowy, propylowy, butylowy i dwumetyloaminowy, a także atomy fluoru, chloru i bromu.

Odpowiednim rodnikiem o symbolu R⁷ jest np. rodnik hydroksylowy, metoksylowy, etoksylowy, propoksylowy, butoksylowy, 2-dwumetyloaminoetoksylowy, benzyloksylowy, fenoksylowy, cykloheksyloetoksylowy, aminowy, metyloaminowy, dwumetyloaminowy, anilinowy i N-1,3-dwucykloheksyloureidowy.

Odpowiednim rodnikiem o symbolu R⁸ jest np. acetylowy lub propionylowy.

Odpowiednimi solami addycyjnymi z kwasem, które można wytworzyć zgodnie z wynalazkiem są np. chlorowodorki, bromowodorki lub cytryniany.

Szczególnie aktywnymi związkami wytworzonymi sposobem według wynalazku jest ester metylowy kwasu 1-(7-chlorochinazolinyl-4)-5-metoksy-2-metyloindolilo-3-octowego i farmaceutycznie dozwolone sole addycyjne tego związku z kwasami.

Wynalazek objaśnia ale nie ogranicza jego zakresu następujący przykład.

P r z y k ł a d. Roztwór 2,64 g p-metoksyfenylohydrazonu lewulinianu etylu w 30 ml 1,2-dwumetoksyetanu, wysuszonego glinokrzemianem sodowym (sito molekularne typu 4A BDH Chemicals Ltd, Poole, Anglia) dodano do roztworu 1,7 g 4-chlorochinazoliny w 20 ml suchego 1,2-dwumetoksyetanu i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, następnie odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodano 30 ml nasyconego roztworu wodnego octanu sodu i wyekstrahowano 50 ml octanu etylu, następnie oddzieloną fazę wodną wyekstrahowano trzykrotnie po 50 ml octanu etylu i połączone ekstrakty przemyto

kolejno octanem etylu 50 ml wody, 50 ml nasyconego roztworu wodnego kwaśnego węglanu sodu, 50 ml wody i 50 ml solanki. Warstwę organiczną wysuszono siarczanem magnezu i odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość w postaci syropu oczyszczono chromatograficznie na 300 g żelu krzemionkowego, stosując jako eluent eter naftowy o temperaturze wrzenia 40–60°C, ze wzrastającym dodatkiem eteru po 10% objętościowych eteru, w celu zwiększenia polarności rozpuszczalnika. Otrzymano 5-metoksy-2-metylo-1-(chinazolinyl-4)-indolilo-3-octan etylu o temperaturze topnienia 121–123°C.

W podobny sposób, z odpowiednich związków wyjściowych, otrzymano związki o ogólnym wzorze 5, w którym znaczenie symboli R^1 , R^2 , R^5 i R^6 oraz charakterystykę otrzymanych związków podano w tablicy.

Tablica

R^1	R^2	R^5	R^6	Charakterystyka otrzymanych związków
1	2	3	4	5
chinazolinylowy-4	H	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	H 65–67
7-chlorocynolinylowy-4	CH_3	CO_2CH_3	5- CH_3O	MRJ: τ 6,13
6,8-dwuchlorochinazolinylowy-1	CH_3		„	H 135–137
chinazolinylowy-4	CH_3		„	MRJ: τ 6,1
chinazolinylowy-4	CH_3		5-N(CH_3) ₂	H 142–145
7-chlorochinazolinylowy-4	CH_3		5- CH_3	MRJ: τ 7,6
6-chloro-4-fenylchinazolinylowy-2	CH_3	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	5- CH_3O	H 143–144
7-chlorochinazolinylowy-4	CH_3	$\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$	„	MRJ: τ 6,23
7-chlorochinazolinylowy-4	CH_3	$\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (n)	5- CH_3O	MRJ: τ 6,2
7-chlorochinazolinylowy-4	CH_3	$\text{CO}_2\text{O}_2\text{H}$	„	tt 103–105
7-chlorochinazolinylowy-4	CH_3	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	„	MRJ: τ 6,23
7-chlorochinazolinylowy-4	CH_3	$\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$	„	MRJ: τ 6,15
7-chlorochinazolinylowy-4	CH_3	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$	„	MRJ: τ 6,2
7-chlorochinazolinylowy-4	CH_3	$\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$	5- CH_3	MRJ: τ 7,55
7-chlorochinazolinylowy-4	CH_3		5-F	tt 122–124
7-chlorochinazolinylowy-4	CH_3	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	„	MRJ: τ 7,7
7-chlorochinazolinylowy-4	CH_3	CONHC_6H_5	5- CH_3O	tt 132–133
7-chlorochinazolinylowy-4	CH_3	CONH_2	„	tt 197–198
7-chlorochinazolinylowy-4	CH_3	$\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{CO-NHC}_6\text{H}_{11}$	„	tt 105–107
7-chlorochinazolinylowy-4	CH_3	$\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	„	MRJ: τ 6,18
7-chlorochinazolinylowy-4	CH_3	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	5-n- $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}$	MRJ: τ 7,65
2-metoksychinazolinylowy-4	CH_3	CO_2CH_3	5- CH_3O	tt: 152–154
2-metylotiochinazolinyl-4	CH_3	COCH_3	5- OCH_3	tt: 151–153
7-chlorochinazolinyl-4	CH_3	CO_2CH_3	5- OCH_3	tt: 112–114

Zastrzeżenia patentowe

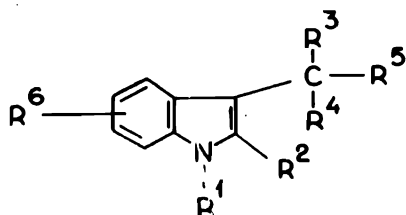
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu heterocykloindolilo-3-karboksylowego, o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik cynolinylowy lub chinazolinylowy, benzolilowy i benzoksazolilowy, przyłączony do atomu azotu pierścienia indolowego poprzez atom węgla sprzężony w pierścieniu z atomem rodnika heterocyklicznego, ewentualnie zawierającego nie więcej niż dwa podstawniki, takie jak rodnik alkilowy, alkoksylowy lub tioalkilowy, każdy o 1–5 atomach węgla, rodnik aminowy lub (NH_2), chlorowiec, rodnik trójfluorometylowy, trójchlorometylowy lub fenylowy, R^2 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, R^3 i R^4 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik metylowy, R^5 oznacza rodnik o ogólnym wzorze $-\text{COR}^7$ lub o wzorze $-\text{CH}_2\text{OR}^8$, w których to wzorach R^7 oznacza rodnik alkoksylowy o 1–5 atomach węgla, benzyloksylowy, fenoksylowy, dwualkiloaminoalkoksylowy, w którym grupa alkilowa i alkoksylowa każda zawiera nie więcej niż 5 atomów węgla, cykloalkilometoksylowy, w którym grupa cykloalkilowa zawiera 3–6 atomów węgla, aminowy, alkiloaminowy lub dwualkiloaminowy, w których grupa alkilowa zawiera 1–5 atomów węgla, anilinowy lub N-1,3-dwucykloheksyloureidowy, R^8 oznacza rodnik alkanolowy o 2–6 atomach węgla, a symbol R^6 we wzorze 1 oznacza atom wodoru lub rodnik metylenodwukoksylowy lub etylenodwukoksylowy lub nie więcej niż dwa podstawniki, takie jak rodniki alkoksylowe, alkilowe lub cykloalkilowe, każdy nie więcej niż 5 atomów węgla lub rodniki dwualkiloaminowe, w których alkil zawiera nie więcej niż 5 atomów węgla, lub atomy chlorowca oraz farmaceutycznie dozwolonych soli addycyjnych tych

związków z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze R^1Y , dla uzyskania związku o ogólnym wzorze 3, w których to wzorach R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom chloru, bromu lub jodu lub rodnik fenoksyłowy i otrzymany związek poddaje się cyklizacji do uzyskania związku o wzorze 1, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie.

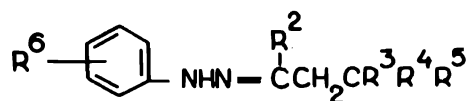
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w obojętnym, suchym rozpuszczalniku organicznym o temperaturze wrzenia 50–200°C.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w pierwszym etapie reakcję prowadzi się w temperaturze 60–80°C.

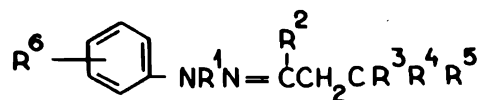
4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że etap cyklizacji prowadzi się przez ogrzewanie związku o ogólnym wzorze 3, w którym wszystkie symbole mają znaczenie, jak w zastrz. 1, w temperaturze 40–150°C w warunkach kwasowych.



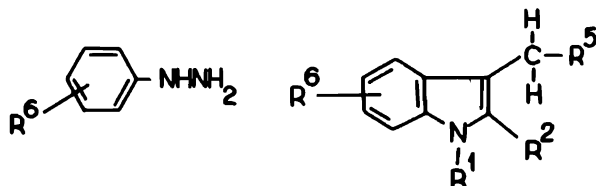
WZÓR 1



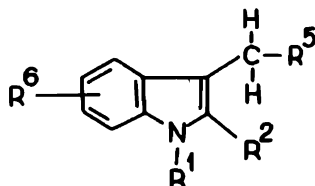
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5