

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

91000

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 04.03.1974 (P. 169242)

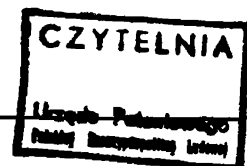
Pierwszeństwo: 06.03.1973 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 01.04.1975

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1977

MKP C07d 27/56
C07d 51/48

Int. Cl.² C07D 209/12
C07D 239/94



Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania pochodnych indolu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych indolu, wykazujących aktywność przeciwpalną, znieczulającą i przeciwgorączkową.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza rodnik chinazolinowy-4 ewentualnie zawierający podstawnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, alkilotiolowy o 1—5 atomach węgla lub halogenowy, R² i R³ są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik metylowy, a R⁴ oznacza atom wodoru lub rodnik alkoksylowy o 1—5 atomach węgla lub rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla oraz farmaceutycznie dozwolonych soli tych związków polegający na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R², R³ i R⁴ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze R¹Y, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom chloru, bromu lub jodu i tworzy w wyniku reakcji związek o ogólnym wzorze 3, w którym R¹, R², R³ i R⁴ mają wyżej podane znaczenie, lub sól tego związku, a następnie zamyka się pierścień w związku o wzorze 3 lub jego soli, tworząc odpowiedni kwas karboksylowy o wzorze 1, który ewentualnie przetwarza się w znany sposób na farmaceutycznie dozwoloną sól tego związku.

Jako podstawnik, który może występować w dowolnej pozycji rodnika heterocyklicznego o symbolu R¹, wymienia się rodnik metylowy, etylowy, propylowy albo metylotiolowy lub atom fluoru, chloru albo bromu.

2

Symbol R⁴ może oznaczać atom wodoru lub rodnik metyloksylowy, etoksylowy, propoksylowy, metylowy, etylowy, propylowy lub butylowy.

Odpowiednimi solami związku o wzorze 3, stosowanymi w drugim etapie reakcji są addycyjne sole tego związku z kwasem, takie jak chlorowodorek.

Odpowiednimi solami otrzymanymi jako końcowy produkt w sposobie według wynalazku są sole, w których anion wywodzi się od związku o wzorze 1, a kationem jest farmaceutycznie dozwolony kation, takie jak sól metalu alkalicznego, sól metalu ziem alkalicznych, sól glinu lub sól amoniaku albo sól z farmaceutycznie dozwoloną zasadą organiczną, taką jak trójetanoloamina.

Związkami, które są otrzymywane sposobem według wynalazku, są na przykład kwas 1-(7-chlorochinazolinyl-4)-5-metoksy-2-metyloindolilo-3-octowy, kwas 1-(7-chlorochinazolinyl-4)-2,5-dwumetyloindolilo-3-octowy, kwas 2-metylo-1-(2-metylochinazolinyl-4)-indolilo-3-octowy, kwas 2-metylo-1-(chinazolinyl-4)-indolilo-3-octowy, kwas 1-(7-chlorochinazolinyl-4)-2-metyloindolilo-3-octowy, kwas 5-metoksy-2-metylo-1-(2-metylochinazolinyl-4)-indolilo-3-octowy i kwas 5-metoksy-2-metylo-1-(2-metylotiochinazolinyl-4)-indolilo-3-octowy oraz farmaceutycznie dozwolone sole tych związków.

W sposobie według wynalazku związek pośredni o wzorze 3 może być wyodrębniony i oczyszczony przed etapem zamknięcia pierścienia, można jednak nie wyodrębniać i nie oczyszczać produktu pośredniego lub przed etapem zamknięcia pierścienia tyl-

ko częściowo oczyścić mieszaninę poreakcyjną z pierwszego etapu reakcji.

Pierwszy etap procesu prowadzi się dogodnie w suchym obojętnym rozpuszczalniku organicznym o odpowiedniej temperaturze wrzenia, szczególnie w zakresie temperatury 50–200°C, takim jak 1,2-dwumetoksyetan, eter dwumetylowy glikolu dwuetylenowego, dioksan, eter dwufenylowy, tetrahydrofuran, lub 1,2-dwuchloroetan albo ich mieszanina. Reakcję w pierwszym etapie dogodnie prowadzi się w temperaturze 0–50°C, zwłaszcza w temperaturze 15–25°C, ewentualnie dodając do mieszaniny reakcyjnej katalitycznej ilości nasyconego roztworu chlorowodoru w alkoholu o 1–4 atomach węgla, np. izopropanolu.

Drugi etap, to jest zamknięcie pierścienia prowadzi się dogodnie w rozpuszczalniku organicznym, na przykład rozpuszczalniku węglowodorowym aromatycznym, takim jak toluen lub ksylen lub dwu(C₆H₅)₂ – alkilofenamidzie, takim jak dwumetyloformamid lub kwasie mrówkowym, octowym, propionowym albo lewulinowym lub mieszaninie tych rozpuszczalników. Zamknięcie pierścienia zachodzi przez ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej w temperaturze 40–160°C, zwykle w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, dogodnie w warunkach kwasowych. Odpowiednie warunki kwasowe tworzy się przez obecność w mieszaninie reakcyjnej kwasu Lewisa, takiego jak bezwodny chlorek cynku lub trójflorek boru w eterze, lub kwas siarkowy, nadchlorowy, lewulinowy, mrówkowy lub polifosforowy albo ich estry alkilowe o 1–5 atomach węgla, takie jak ester etylowy lub halogenowódor, na przykład chlorowódor.

Jeśli związek pośredni o wzorze 3 nie jest wydzielony przed etapem zamknięcia pierścienia, to tworzący się w pierwszym etapie halogenowódor o wzorze HY, w którym Y oznaczają atom chloru, bromu lub jodu może spełniać warunki kwasowe w reakcji zamknięcia pierścienia.

Związek wyjściowy o ogólnym wzorze 2, w którym R², R³ i R⁴ mają wyżej podane znaczenie, można otrzymać przez poddanie reakcji fenylohydrazyny o ogólnym wzorze 4 ze związkiem o ogólnym wzorze CH₃COCH₂CR²R³CO₂H, w których to wzorach R², R³ i R⁴ mają wyżej podane znaczenie, w zakresie temperatury od –5°C do temperatury pokojowej, ewentualnie w środowisku toluenu i w obecności katalitycznej ilości kwasu, takiego jak kwas octowy, siarkowy, chlorowodorowy lub nadchlorowy.

Aktywność przeciwzapalną związków wytworzonych sposobem według wynalazku została wykazana dwoma, dobrze znanymi testami, przy użyciu środka pomocniczego, wywołującego zapalenie stawów oraz ekstraktu z mchu islandzkiego, wywołującego obrzęk u szczura. Aktywność znieczulającą wykazano w tak zwanym teście bólu u myszy, przy użyciu kwasu octowego oraz w innych próbach dotyczących ustalonego zapalenia stawów, natomiast działanie przeciwgorączkowe wykazano w standardowych próbach na aktywność przeciwgorączkową u szczurów. Aktywność w tych badaniach zależy od chemicznej struktury poszczególnego badanego

związku, lecz na ogół wykazują one aktywność przy dawce rzędu 0,5–100 mg/kg. Nie zaobserwowano toksycznego, ani ubocznego działania badanych związków użytych w dawkach wykazujących ich aktywność u szczura lub myszy.

Związek wytworzony zgodnie z procesem według wynalazku, użyty jak środek przeciwzapalny, znieczulający lub przeciwgorączkowy w leczeniu ciepłokrwistych ssaków, na przykład ludzi w chorobach gośćcowych lub zapaleniu stawów, stosuje się doustnie w całkowitych dawkach dziennych od 25 mg do 1000 mg na 70 kg wagi ciała, w postaci wodnego lub niewodnego roztworu albo zawiesiny, w postaci jednostkowych dawek, tabletek lub kapsułek, zawierających 5–250 mg związku.

Związki te mogą być stosowane również doodbytniczo, w postaci czopków o całkowitej dawce dziennej 25–1000 mg na 70 kg wagi ciała lub, jeśli jest to niezbędne, mogą być zastosowane do użytku zewnętrznego.

Wynalazek objaśniają następujące przykłady.

Przykład I. Do roztworu 1g 4,7-dwuchlorochinazolinu w 20 ml suchego 1,2-dwumetoksyetanu dodano 1,2 g p-metoksyfenylohydrazonu kwasu lewulinowego, po czym dodano dwie krople nasyconego roztworu chlorowodoru w izopropanolu i utrzymywano mieszaninę w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin. Z mieszaniny poreakcyjnej usunięto 1,2-dwumetoksyetan przez dekantację i do pozostałej, ciemnej mieszaniny olejistej z substancją stałą dodano 50 ml octanu etylu, następnie mieszaninę w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut. Mieszaninę odsączono i stałą pozostałość przemyto 5 ml octanu etylu, następnie wysuszono w atmosferze powietrza w temperaturze pokojowej. Otrzymano chlorowodorek N'-(7-chlorochinazolinyl-4)-N'-p-metoksyfenylohydrazonu kwasu lewulinowego, o temperaturze topnienia 149–151,5°C.

Mieszaninę 0,8 g otrzymanego wyżej chlorowodoru hydrazonu i 0,2 g uprzednio stopionego bezwodnego chlorku cynku, w 80 ml toluenu mieszaną i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 9 godzin, po czym toluen odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszczono w mieszaninie 5 ml wody amoniakalnej (d=0,86) i 50 ml wody. Otrzymaną mieszaninę odsączono i przesącz oziębiono do temperatury 0°C. Do oziębionego roztworu, energicznie mieszając, wkroplono lodowaty kwas octowy aż do uzyskania wartości pH4. Mieszaninę odsączono i stałą pozostałość przemyto wodą destylowaną, następnie wysuszono w atmosferze powietrza, w temperaturze pokojowej. Otrzymano wodzian kwasu 1-(7-chlorochinazolinyl-4)-5-metoksy-2-metyloindolilo-3-octowego o temperaturze topnienia 110–112°C.

Hydrazon użyty jako związek wyjściowy otrzymano w następujący sposób. Roztwór 6,25 g kwasu lewulinowego w 25 ml toluenu wkroplono w ciągu 5 minut do zawiesiny 8,5 g p-metoksyfenylohydrazyny w 100 ml toluenu, stale mieszając, w atmosferze azotu i utrzymując temperaturę –5°C. Po zakończeniu wkraplania pozostawiono mieszaninę do powolnego osiągnięcia temperatury pokojowej i mieszaną w tej temperaturze w ciągu 18 godzin.

Mieszaninę poreakcyjną odsączono i stałą pozostałość przemyto toluenem, po czym wysuszono w temperaturze pokojowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano p-metoksyfenylohydrazon kwasu lewulinowego o temperaturze topnienia 109–114°C (z rozkładem).

Przykład II. Powtórzono reakcje opisane w przykładzie I, z tą różnicą, że zamiast p-metoksyfenylohydrazyny użyto równoważną ilość p-tolilohydrazyny. Otrzymano kwas 1-(7-chlorochinazolinyl-4)-2,5-dwumetyloindolilo-3-octowy o temperaturze topnienia 102–105°C.

Przykład III. Powtórzono odpowiednie reakcje opisane w przykładzie, lecz jako związki wyjściowe użyto fenylohydrazon kwasu lewulinowego i 4-chloro-2-metylochinazoliny; otrzymano kwas 2-metylo-1-(2-metylochinazolinyl-4)-indolilo-3-octowy jako bezpostaciowy półwodzian o temperaturze topnienia 95–100°C (z rozkładem); MRJ: 2-CH₃ (pierścień indolu) przy 7,7τ; 2-CH₃ (pierścień chinazoliny) przy 8,1τ. Pośredni chlorowodorek N'-(2-metylochinazolinyl-4)-N'-fenylohydrazonu kwasu lewulinowego miał temperaturę topnienia 95–102°C (z rozkładem).

Przykład IV. Do roztworu 4,5 g p-metoksyfenylohydrazonu kwasu lewulinowego w 30 ml 1,2-dwumetoksyetanu wysuszonego glinokrzemianem sodowym (sito molekularne 4A) dodano roztwór 4,0 g 4,7-dwuchlorochinazoliny w 50 ml 1,2-dwuchloroetanu wysuszonego jak wyżej i mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 16 godzin, po czym odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w 100 ml kwasu mrówkowego i roztwór ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, następnie mieszaninę stężono pod zmniejszonym ciśnieniem do uzyskania czerwonego syropu. Do pozostałości dodano 100 ml wody i 100 ml octanu etylu; po wymieszaniu i rozwarstwieniu mieszaniny fazą wodną oddzielono i wyekstrahowano dwukrotnie po 50 ml octanu etylu. Połączone warstwy organiczne wyekstrahowano czterokrotnie po 100 ml 2N roztworu wodnego amoniaku. Połączone warstwy wodne zakwaszono stężonym kwasem solnym do wartości pH 3–4, oddzielono olejisty produkt stały i wyekstrahowano go trzykrotnie po 50 ml octanu etylu. Połączone ekstrakty organiczne przemyto 40 ml wody, wysuszono MgSO₄ i odparowano. Do sztywnego syropu dodano 4 ml metanolu i otrzymany roztwór poddano krystalizacji. Otrzymano kwas 5-metoksy-2-metylo-1-(7-chlorochinazolino-4)-indolilo-3-octowy o temperaturze topnienia 202–204°C.

W podobny sposób, wychodząc z fenylohydrazonu kwasu lewulinowego i 4-chloro-2-metylochinazoliny, otrzymano kwas 2-metylo-1-(2-metylochinazolinyl-4)-indolilo-3-octowy w postaci bezwodnego syropu; MRJ: 2-CH₃ (pierścień indolu) przy 7,6τ; 2-CH₃ (pierścień chinazoliny) przy 8,1τ.

Przykład V. Do roztworu 16,4 g 4-chlorochinazoliny w 150 ml 1,2-dwumetoksyetanu wysuszonego glinokrzemianem sodowym (sito molekularne 4A), dodano w temperaturze około 50°C roztwór 20,6 g fenylohydrazonu kwasu lewulinowego w 50 ml 1,2-dwumetoksyetanu wysuszonego jak wyżej

i otrzymany klarowny roztwór pozostawiono w zamkniętym naczyniu w temperaturze 25°C w ciągu około 10 godzin. Znad półstałego osadu usunięto rozpuszczalnik przez dekantację i osad rozarto z 50 ml 1,2-dwumetoksyetanu wysuszonego jak wyżej. Po odsączeniu mieszaniny otrzymano chlorowodorek N'-(chinazolinyl-4)-N'-fenylohydrazonu kwasu lewulinowego w postaci żółto-brunatnego produktu stałego, który użyto do reakcji i bez dalszego oczyszczania.

27,0 g otrzymanego wyżej chlorowodorku hydrazonu zmieszano z 70 g kwasu lewulinowego i ogrzewano w temperaturze 95–98°C w ciągu 16 godzin, po czym mieszaninę poreakcyjną wprowadzono do około 1 litra wody i mieszano w temperaturze 25°C w ciągu 3 godzin. Po odsączeniu uzyskano żółty osad, który przekrystalizowano z metanolu i otrzymano kwas 2-metylo-1-(chinazolinyl-4)-indolilo-3-octowy w postaci żółtej substancji stałej o temperaturze topnienia 234–236°C.

W podobny sposób, wychodząc z odpowiedniego związku wyjściowego, otrzymano związki o ogólnym wzorze 5, w którym znaczenie symboli R¹ i R², a także temperaturę topnienia wytworzonego związku podano w tablicy.

Tablica

R ¹	R ²	Temperatura topnienia (°C)
7-chlorochinazolinyl-4	H	102–205
2-metylochinazolinyl-4	CH ₃ O**)	190–192*)
2-metylotiochinazolinyl-4	CH ₃ O**)	175–178
7-chlorochinazolinyl-4	CH ₃ O**)	202–204
7-chlorochinazolinyl-4	CH ₃	115–118

*) krystalizowany z octanu etylu

**) podczas etapu zamknięcia pierścienia ogrzewanie 2–6 godzin.

Przykład VI. Powtórzono pierwszy etap procesu opisany w przykładzie V, z tą różnicą, że jako związki wyjściowe użyto 4-chloro-2-metylochinazolinę i p-metoksyfenylohydrazon kwasu lewulinowego.

Mieszaninę 11,5 g tak otrzymanego chlorowodorku N'-(2-metylochinazolinyl-4)-N'-p-metoksyfenylohydrazonu kwasu lewulinowego w 100 ml N, N-dwumetyloformamidu wysuszonego glinokrzemianem sodowym (sito molekularne 4A) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut, po czym szybko ochłodzono do temperatury 40–50°C i odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałe śladowe ilości rozpuszczalnika usunięto przez destylację azeotropową z 1,1,2,2-czterochloroetylenem, użytym trzykrotnie po 50 ml. Żółta, stała pozostałość zmieszano z 250 ml wody, odsączono, osad wysuszono na powietrzu i przekrystalizowano z octanu etylu. Po wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano kwas 5-metoksy-2-metylo-1-(2-metylochinazolinyl-4)-indolilo-3-octowy, w pa-

staci żółtego produktu krystalicznego o temperaturze topnienia 190—192°C.

W podobny sposób, wychodząc z 4,7-dwuchlorochinazoliny i p-metoksyfenylohydrazonu kwasu lewulinowego, otrzymano kwas 1-(7-chlorochinazolinyl-4)-5-metoksy-2-metyloindolilo-3-octowy w postaci żółtej substancji stałej o temperaturze topnienia 203—206°C, po krystalizacji z metanolu.

Przykład VII. Powtórzono pierwszy etap procesu opisanego w przykładzie V z tą różnicą, że jako związki wyjściowe użyto 4,7-dwuchlorochinazolinę i p-metoksyfenylohydrazon kwasu lewulinowego.

1800 g kwasu lewulinowego ogrzano do temperatury 90—95°C i dodano do niego w ciągu 10 minut 800 g chlorowodoru N'-(7-chlorochinazolinyl-4)-N'-p-metoksyfenylohydrazonu kwasu lewulinowego, otrzymanego jak podano wyżej. Ciemny roztwór ogrzewano w temperaturze 95—110°C w ciągu 4 godzin, po czym wleto, stale mieszając, do 1,8 l wody i 1,8 l chloroformu. Po rozdzieleniu warstw fazę wodną wyekstrahowano 1,2 l chloroformu i połączone warstwy organiczne wytrząsnięto z mieszaniną około 1 litra wody amoniakalnej ($d=0,86$) i 8,0 litrów wody. Po rozdzieleniu warstw fazę chloroformową ponownie wyekstrahowano 2 litrami stężonego roztworu wodnego amoniaku. Połączone fazy wodne przemyto trzykrotnie po 2 litrach octanu n-butyli, odrzucając fazy organiczne, a do fazy wodnej dodano w ciągu 90 minut przefiltrowany roztwór 640 g chlorku wapnia w 3,2 l wody, uzyskując sól wapniową kwasu 1-(7-chlorochinazolinyl-4)-5-metoksy-2-metyloindolilo-3-octowego, w postaci drobnego, żółtego osadu. Wytrącony osad odfiltrowano i mieszano w ciągu 18 godzin z 8,0 l wody zawierającymi 0,1 l kwasu mrówkowego, po czym odfiltrowano, otrzymując kwas 1-(7-chlorochinazolinyl-4)-5-metoksy-2-metyloindolilo-3-octowy w postaci żółtego wodoru o temperaturze topnienia 110—112°C. Produkt krystaliczny o temperaturze topnienia 203—205°C otrzymano po krystalizacji wysuszonego w temperaturze 40°C uzyskanego wodoru, z octanu etyli, metanolu lub toluenu.

Zastrzeżenia patentowe

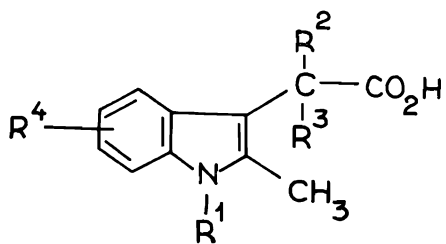
1. Sposób wytwarzania pochodnych indolu o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik china-

zolinylowy-4 ewentualnie zawierający podstawnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, alkiłotiolowy o 1—5 atomach węgla lub halogenowy, R^2 i R^3 są takie same lub różne i niezależnie oznaczają atom wodoru lub rodnik metylowy, a R^4 oznacza atom wodoru lub rodnik alkoksyłowy o 1—5 atomach węgla lub rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla oraz farmaceutycznie dozwolonych soli tych związków, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R^2 , R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z co najmniej równoważną ilością molarną związku o ogólnym wzorze R^1Y , w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom chloru, bromu lub jodu, w obecności rozpuszczalnika, takiego jak 1,2-dwumetoksyetan, eter dwumetyłowy, glikolu dwuetylenowego, dioksan, eter dwufenylowy, tetrahydrofuran i 1,2-dwuchloroetan, w temperaturze w zakresie 0—50°C, z wytworzeniem związku o wzorze 3, w którym R^1 — R^4 mają wyżej podane znaczenie, w postaci odpowiednio chlorowodoru, bromowodoru lub jodowodoru i ogrzewa związek o wzorze 3 w obecności kwasu, albo chlorowodorek, bromowodorek lub jodowodorek związku o wzorze 3, w temperaturze w zakresie 40—160°C, następnie otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza się w farmaceutycznie dopuszczalną sól addycyjną z zasadą.

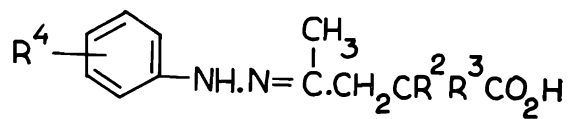
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ogrzewanie związku o wzorze 3 prowadzi się w rozpuszczalniku takim jak toluen, ksylen, dwumetyloformamid, kwas mrówkowy, kwas octowy, kwas propionowy i kwas lewulinowy.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ogrzewanie związku o wzorze 3 prowadzi się w obecności kwasu, takiego jak kwas Lewisa, kwas siarkowy, nadchlorowy, lewulinowy, mrówkowy i fosforowy lub jego ester C-5-alkilowy oraz chlorowodor.

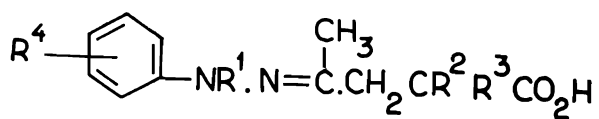
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 4,7-dwuchlorochinazolinę poddaje się reakcji z p-metoksyfenylohydrazonem kwasu lewulinowego i wytwarza kwas 1-(7-chlorochinazolinyl-4)-5-metoksy-2-metyloindolilo-3-octowy, lub 4-chloro-2-metylotiochinazolinę poddaje się reakcji z p-metoksyfenylohydrazonem kwasu lewulinowego i wytwarza kwas 5-metoksy-2-metylo-1-(2-metylotiochinazolinyl-4)-indolilo-3-octowy i ewentualnie przetwarza się wytworzony związek na sól dozwoloną farmaceutycznie, w znany sposób.



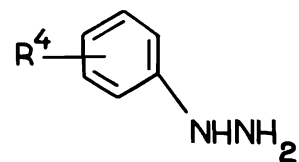
WZÓR 1



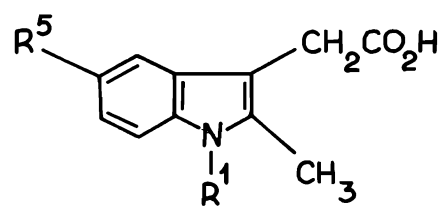
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5