NORGE

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningsskrift nr. 116545

Int. Cl. C 07 d 27/38 Kl. 12p-2

Patentsøknad nr. 149.593 Inngitt 31.VII 1963
Løpedag 2.IX 1960
Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968
Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 14.IV 1969
Prioritet begjært fra: 3.IX-59 USA, nr. 837.774

Merck & Co., Inc.,
126 East Lincoln Avenue, Rahway, N.J., USA.

Oppfinnere: Tsung-Ying Shen og Lewis Hastings Sarett,
126 East Lincoln Avenue, Rahway, N.J., USA.

Fullmektig: Ingeniør Sigurd Andersen, Uranienborg terasse 19, Oslo 3.

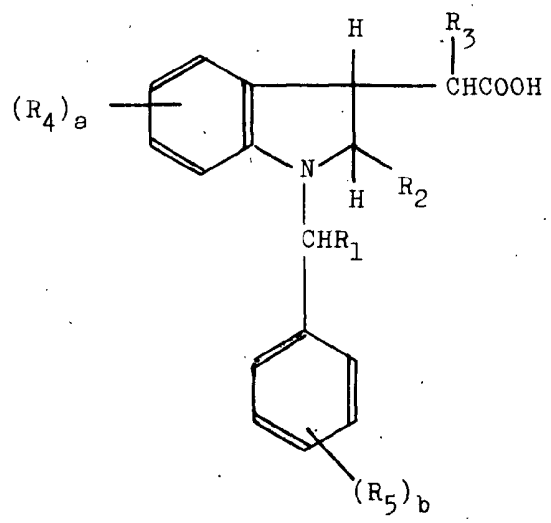
Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive α-(1-substituert benzyl-3-indolinyl)-lavere alifatiske syrer og salter av slike syrer.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye α-(1-substituert benzyl-3-indolinyl)-lavere alifatiske syrer og salter av slike syrer.

I flere år har der til behandling av artritiske sykdommer og lignende sykdommer vært anvendt steroider som cortison, prednison og lignende. Slike stoffer er effektive, men er i varierende grad beheftet med den ulempe at de forårsaker visse uönskede bivirkninger. De hittil kjente antiinflammatoriske midler av andre grupper enn steroidene er heller ikke helt tilfredsstillende, da de likeledes er tilböyelige til å forårsake uönskede bivirkninger i mange tilfeller. Det er följelig utfört et betydelig forskningsarbeide for å finne aktive antiinflammatoriske midler som ikke

er beheftet med de nevnte ulemper.

De nye, terapeutisk aktive α-(1-substituert benzyl-3-indolinyl)-lavere alifatiske syrer som nu tilveiebringes, har den generelle formel:



(I)

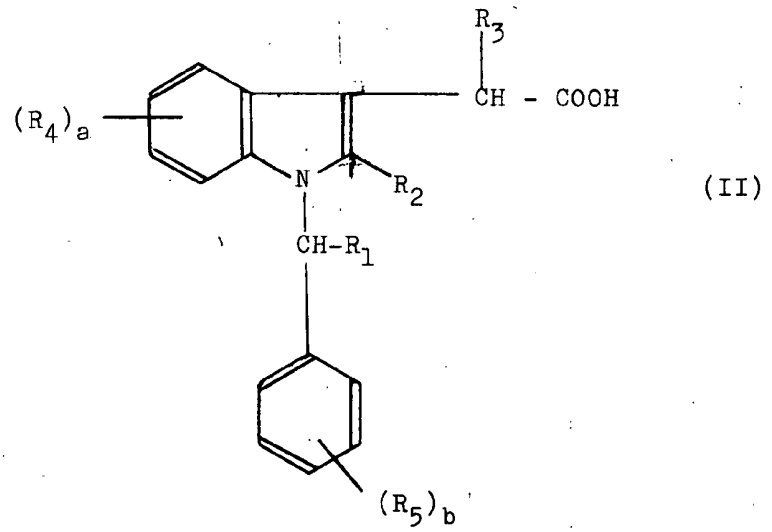
i hvilken R_1 og R_3 betegner hydrogen eller methyl, R_2 betegner hydrogen eller lavere alkyl, R_4 betegner hydroxy eller lavere alkyl, lavere alkoxy, amino, laverealkylsubstituert amino, mercapto, laverealkylsubstituert mercapto, cyano, halogenlaverealkyl, dilaverealkylsulfonamido, acyl, halogenacyl eller halogen, R_5 betegner hydroxy, halogen, lavere alkoxy, amino, laverealkylsubstituert amino, mercapto, laverealkylsubstituert mercapto, cyano, halogenlaverealkyl, dilaverealkylsulfonamido, acyl, eller halogenacyl, idet minst ett av symbolene R_4 og R_5 er amino eller laverealkylsubstituert amino, a er et tall lik 0, 1 eller 2, og b er et tall lik 1 eller 2.

Også de i terapeutisk henseende akseptable salter av disse syrer innbefattes i gruppen av nye forbindelser.

De ovenfor definerte α-(1-substituert benzyl-3-indolinyl)-lavere alifatiske syrer og deres salter har antiinflammatorisk virkning og er effektive med hensyn til å hemme eller forhindre dannelse av granulomvev. Enkelte av de forbindelser som fremstilles ifölge oppfinnelsen viser en meget sterk virkning i denne retning og er viktige midler til behandling av artritiske og dermatologiske forstyrrelser og lignende sykdommer som reagerer

på behandling med antiinflammatoriske midler. En del av de forbindelser som fremstilles ifölge oppfinnelsen, viser dessuten en sterk virkning mot febertilstander.

De nye α-(1-substituert benzyl-3-indolyl)-lavere alifatiske syrer og deres salter fremstilles ved at man med tinn og saltsyre reduserer en α-(3-indolyl)-lavere alifatisk syre av den generelle formel:



(II)

hvor R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, a og b har de ovenfor anförte betydninger, med unntagelse av at R_4 og R_5 er nitrogrupper når de i formel (I) skal være amino eller laverealkylsubstituert amino, eller en ester av en slik syre, omdanner en eventuelt erholdt ester til den frie syre, om önskes overförer aminogrupper i det erholdte produkt til laverealkylsubstituert amino, og om önskes overförer den erholdte forbindelse til et i terapeutisk henseende akseptabelt salt.

Utgangsmaterialene som anvendes ved denne fremgangsmåte, kan fremstilles som beskrevet i norsk patentskrift nr. 112.314.

I de foretrukne forbindelser er R_2 lavere alkyl, som methyl, ethyl, propyl, butyl, isopropyl, amyl eller hexyl. Det er et viktig trekk ved forbindelsene som fremstilles ved analogifremgangsmåten ifölge oppfinnelsen, at minst én substituent er bundet til N-1-benzyl-radikalets aromatiske ring. Som formel (I) viser, inneholder benzylradikalet én eller to substituenter. I det siste tilfelle kan substituentene være like eller forskjellige. Således kan f.eks. N-1-substituenten være 2,4-diklorbenzyl, 3,4-dihalogenbenzyl, 3,4-dimethoxybenzyl og lignende.

Substituenten R_4 kan være tilstede i indolinets 4, 5, 6 og/eller 7-stilling, og gruppene kan være like eller forskjellige når flere enn én substituent er tilstede.

Blant de foretrukne forbindelser er de i hvilke R_2 i formel (I) er methyl og R_3 er hydrogen eller methyl. Foretrukne forbindelser er også de som har en aminogruppe eller en laverealkyl-substituert aminogruppe (R_5) i benzylradikalets para-stilling og en lavere alkylgruppe eller en lavere alkoxygruppe i indolinkjernens 5-stilling (R_4).

Som representanter for de nye α-(1-substituert benzyl-3-indolinyl)-lavere alifatiske syrer som fremstilles ved analogifremgangsmåten ifölge oppfinnelsen, kan nevnes α-(1-p-aminobenzyl-2-methyl-5-methoxy-3-indolinyl)-propionsyre og α-(1-p-aminobenzyl-2-methyl-5-t-butyl-3-indolinyl)-propionsyre.

Når man ved fremstillingen av de nye forbindelser går ut fra en ester av en α-(3-indolyl)-lavere alifatisk syre, er det å foretrekke at man anvender en lavere alkylester som methyl-, ethyl- eller propylesteren, men også andre estere som f.eks. benzyl-, p-halogenbenzyl- og nafthyl-esteren er tilfredsstillende og kan anvendes om så önskes.

De alifatiske syrer som fremstilles ifölge foreliggende oppfinnelse, er relativt uopplöselige i vann. For å få vannopplöselige forbindelser kan man overföre syrene i salter som natrium-, kalium- eller ammoniumsaltene. Andre salter som f.eks. glucosamin-, morfolin-, diethylamin- og cholinsaltene er likeledes fordelaktige og kan lett fremstilles ved kjente metoder.

Det nedenstående eksempel illustrerer analogifremgangsmåten for fremstilling av de nye forbindelser.

Eksempel

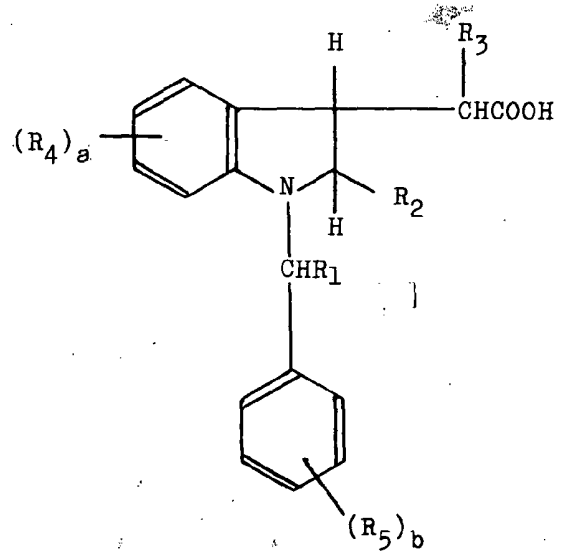
Fremstilling av ethyl-α-(1-p-aminobenzyl-2-methyl-5-methoxy-3-indolinyl)-acetat

18 g methyl-α-(1-p-nitrobenzyl-2-methyl-5-methoxy-3-indolyl)-acetat og 20 g tinnsvamp i 200 ml 6 N saltsyre oppvarmes under tilbakelöpskjöling i 18 timer. Opplösningen filtreres derpå og inndampes i vakuum til et volum på ca. 50 ml. Ethanol tilsettes derpå og fordampningen gjentas for å fjerne vann. Residuet behandles med 200 ml 2 N opplösning av hydrogenklorid i ethanol og blandingen oppvarmes under tilbakelöpskjöling i 18 timer. Den inndampes derpå i vakuum til et volum på 50 ml, fortynnes med 300 ml vann og ekstraheres med 200 ml ether. Den vandige opplösning gjöres alkalisk med 2,5 N natriumhydroxydopplösning og filtreres. Filtratet ekstraheres med to 300 ml porsjoner ether. Ekstraktet vaskes med 100 ml vann, törres over vannfritt kaliumcarbonat, filtreres og inndampes i vakuum, hvorved man får 2,7 g ethyl-α-(1-p-aminobenzyl-2-methyl-5-methoxy-3-indolinyl)-acetat.

0,05 M av den ester som er erholdt ved å gå frem som angitt ovenfor, opplöses i 200 ml 2,5 N saltsyre, og opplösningen oppvarmes i nitrogenatmosfære under tilbakelöpskjöling i 18 timer. Opplösningen behandles derpå med avfarvende trekull, filtreres og inndampes i vakuum til en sirup. Denne sirup opplöses i 100 ml ethanol, og opplösningen inndampes pånytt i vakuum til törrhet. Ved omkrystallisasjon av residuet fra isopropanol fåes α-(1-p-aminobenzyl-2-methyl-5-methoxy-3-indolinyl)-eddiksyre i form av hydrokloridet.

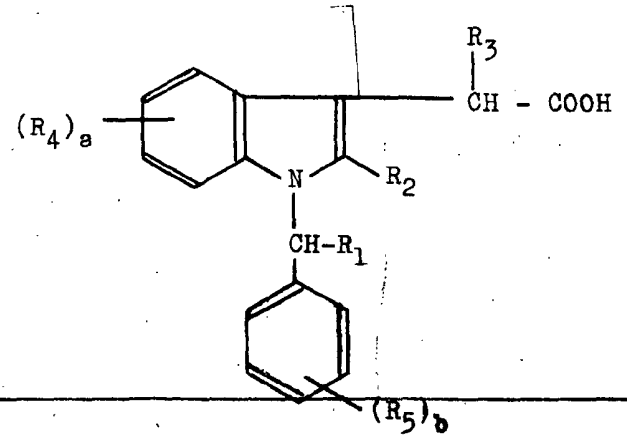
Patentkrav

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive α-(1-substituert benzyl-3-indolinyl)-lavere alifatiske syrer av den generelle formel:



(I)

i hvilken R_1 og R_3 betegner hydrogen eller methyl, R_2 betegner hydrogen eller lavere alkyl, R_4 betegner hydroxyl eller lavere alkyl, lavere alkoxy, amino, laverealkylsubstituert amino, mercapto, laverealkylsubstituert mercapto, cyano, halogenlaverealkyl, dilaverealkylsulfonamido, acyl, halogenacyl eller halogen, R_5 betegner hydroxyl, halogen, lavere alkoxy, amino, laverealkylsubstituert amino, mercapto, laverealkylsubstituert mercapto, cyano, halogenlaverealkyl, dilaverealkylsulfonamido, acyl, eller halogenacyl, idet minst ett av symbolene R_4 og R_5 er amino eller laverealkylsubstituert amino, a er et tall lik 0, 1 eller 2, og b er et tall lik 1 eller 2, samt i terapeutisk henseende akseptable salter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at man med tinn og saltsyre reduserer en α-(3-indolyl)-lavere alifatisk syre av den generelle formel:



(II)

hvor R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, a og b har de ovenfor angitte betydninger, med unntagelse av at R_4 og R_5 er nitrogrupper når de i formel (I) skal være amino eller laverealkylsubstituert amino, eller en ester av en slik syre, omdanner en eventuelt erholdt ester til den frie syre, om önskes overförer aminogrupper i det erholdte produkt til laverealkylsubstituert amino, og om önskes overförer den erholdte forbindelse til et i terapeutisk henseende akseptabelt salt.

Anførte publikasjoner:-