



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 134523

(51) Int. Cl.² C 07 D 209/28

(21) Patensøknad nr. 163156
(22) Inngitt 25.05.66
(23) Løpedag 31.01.64
(62) Avdelt fra søknad nr. 151809

(41) Alment tilgjengelig fra 01.07.68
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 19.07.76
(30) Prioritet begjært 01.02.63, USA, nr. 255642

(54) Oppfinnelsens benevnelse N-acyl-3-indolyl-aldehyd-diacetaler for anvendelse som utgangsmaterialer for fremstilling av terapeutisk aktive substituerte 3-indolyl-lavere alifatiske syrer, og fremgangsmåte ved fremstilling derav.

(71)(73) Søker/Patenthaver MERCK & CO., INC.,
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, N.J. 07065,
USA.

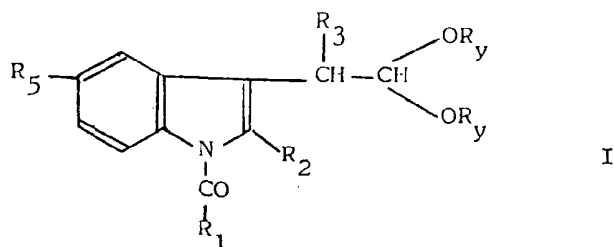
(72) Oppfinner GEORGE GAL, Watchung, N.J.,
MEYER SLETZINGER, North Plainfield, N.J.,
USA.

(74) Fullmektig Ingeniør Sigurd Andersen,
Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Belgisk patent nr. 615395
The Journal of Organic Chemistry 22, side 1703-04
(1957).

Foreliggende oppfinnelse angår nye N-acyl-3-indolyl-aldehyd-diacetaler for anvendelse som utgangsmaterialer for fremstilling av terapeutisk aktive substituerte α -(3-indolyl)-lavere alifatisk syrer med en eventuelt substituert benzoylgruppe bundet til nitrogenatomet i indolringen, og en fremgangsmåte ved fremstilling av disse utgangsmaterialer.

De nye forbindelser ifølge oppfinnelsen har den generelle formel:



hvor R_1 er fenyl som kan være substituert med hydroxyl, lavere alkyl, lavere alkoxy, lavere alkanoyl, lavere alkanoyloxy, fenyl, fenoxyl, benzyl, benzyloxy, benzoyl, di-lavere alkylamino, lavere alkanoylamido, N,N-di-(lavere alkyl)-carboxamido, nitro, halogen, halogen-lavere alkyl, halogen-lavere alkoxy, eller halogen-lavere alkanoyl,

R_2 og R_3 er hydrogen eller lavere alkyl,

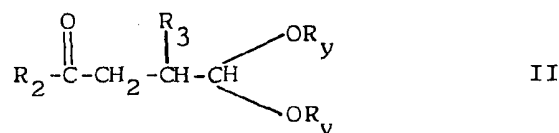
R_5 er hydrogen, hydroxyl, lavere alkyl, lavere alkoxy, di-lavere alkylamino, lavere alkanoylamido, di-lavere alkylaminomethyl, halogen, nitro, di-lavere alkyl-sulfamoyl, morfolino, N-methyl-piperazinyl, N-pyrrolidyl eller N-azacyclopropyl, og

R_y er alkyl, alkenyl eller aralkyl eller de to R_y -grupper danner sammen én alkylengruppe som er bundet til begge oxygenatomer.

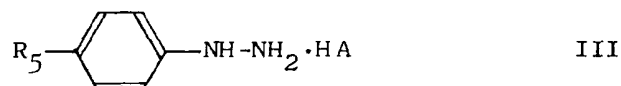
134523

2

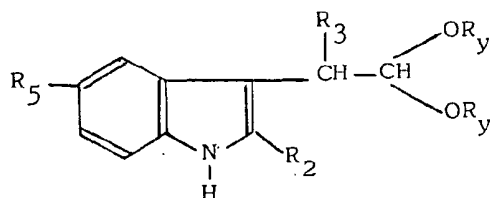
Ifølge oppfinnelsen fremstilles disse forbindelser med formel I ved at en forbindelse med den generelle formel:



hvor R_2 , R_3 og R_y er som ovenfor angitt, oppvarmes med et p-substituert fenyldiazinsalt med den generelle formel:

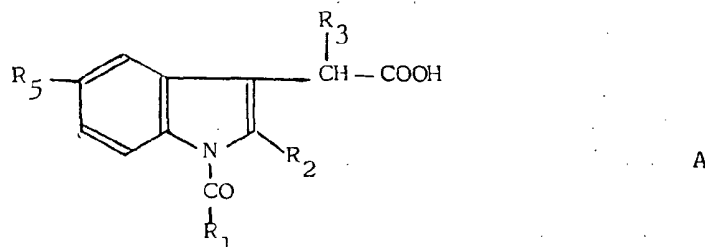


hvor R_5 er som ovenfor angitt, og A er et anion, i et inert oppløsningsmiddel hvorved der dannes en indol med den generelle formel:



hvor R_2 , R_3 , R_5 og R_y er som ovenfor angitt, som acyleres.

Foreliggende forbindelser kan anvendes til fremstilling av de terapeutiske forbindelser med den generelle formel:



hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_5 er som ovenfor angitt, ved fremgangsmåten angitt i norsk patent nr. 123.282. Disse terapeutisk aktive forbindelsers aktivitet er nærmere beskrevet i norsk patent nr. 111.007.

For å få utgangsmaterialer for foretrukne terapeutisk aktive forbindelser anvendes ved foreliggende fremgangsmåte en forbindelse med formel II hvor R_2 er methyl og R_3 er hydrogen, og en forbindelse med formel III hvor R_5 er methoxy eller dimethyl-amino, og et acyleringsmiddel hvor R_1 er p-klorfenyl.

Eksempel

En blanding av 16,8 g dimethylacetal av levulinsyrealdehyd, 17,4 g p-methoxyfenylhydrazin-HCl og 120 ml t-butanol oppvarmes under tilbakeløpskjøling og i nitrogenatmosfære i 5 timer. Produktet utfelles ved tilsetning av 120 ml vann med påfølgende avkjøling til $0 - 5^{\circ}\text{C}$. Produktet frafiltreres, vaskes med 20 ml 50%-ig vandig tertiær butanol og med 35 ml vann. Ved tørring i vakuum ved $45 - 50^{\circ}\text{C}$ får man 19,1 g 2-methyl-5-methoxy-indolyl-acetaldehyd-dimethylacetal.

En suspensjon av 5,5 g 50%-ig natriumhydridemulsjon i 160 ml tørr benzen tilsettes 19,1 g 2-methyl-5-methoxy-indolyl-acetaldehyd-dimethylacetal. Blandingen oppvarmes til 80°C i 30 minutter. Etter at utviklingen av hydrogen er avsluttet, avkjøles blandingen til 8°C og tilsettes 16,8 g p-klorbenzoyl-klorid ved $8 - 12^{\circ}\text{C}$ i løpet av 30 minutter. Etter henstand ved 10°C i 1 time tilsettes der 7,2 ml eddiksyre dråpevis, ved 10°C og i løpet av 30 minutter. Det dannede natriumklorid fjernes ved filtrering og benzenoppløsningen inndampes til lite volum. Ved tilsetning av petrolether utfelles produktet som frafiltreres, vaskes med benzen og petrolether, og med petrolether. Ved tørring i vakuum ved 45°C får man 22,6 g 1-p-klorbenzoyl-2-methyl-5-methoxyindolyl-acetaldehyd-dimethylacetal.

For å identifisere denne forbindelse ble den overført til den terapeutisk aktive forbindelse som følger:

a) Urent 1-p-klorbenzoyl-2-methyl-5-methoxy-3-indol-acetaldehyd-diethylacetal (3,0 g) omrøres med 60 ml av en blanding av vann og alkohol i forholdet 1:1 og 3 ml konsentrert saltsyre, i 4 timer ved 25°C , hvorved man får det tilsvarende frie aldehyd som isoleres ved fortynning med 300 ml vann og ekstraksjon med ether. Etter fjernelse av oppløsningsmidlet blir 1-p-klorbenzoyl-2-methyl-5-methoxy-3-indolyl-acetaldehyd tilbake i residuet.

b) En oppløsning av 2,82 g 1-p-klorbenzoyl-2-methyl-5-methoxy-3-indolyl-acetaldehyd i 10 ml benzen tilsettes porsjonsvis 2,4 g

134523

4

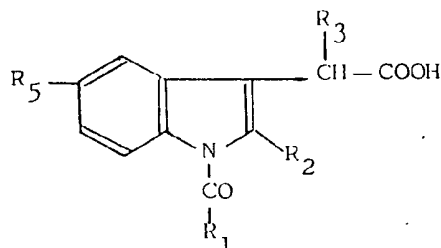
sølvøxyd idet man holder temperaturen på 35 - 40°C ved utvendig kjøling. Etter 3 timers henstand frafiltreres sølvsaltet av forbindelse II og tørres i vakuum. Den frie syre frigjøres fra den vandige oppløsning av sølvsaltet ved tilsetning av eddiksyre. Råproduktet renses ved omkrystallisasjon fra t-butanol, og man finner at dette er identisk med en standardprøve av 1-p-klorbenzoyl-2-methyl-5-methoxy-3-indolyl-eddiksyre.

c) En oppløsning av 2,82 g 1-p-klorbenzoyl-2-methyl-5-methoxy-indol-3-acetaldehyd i 5 ml vannfri dioxan tilsettes 0,5 g hydrogenert platina på trekull. Blandingen oppvarmes til 40°C og rystes i oxygenatmosfære inntil den teoretiske mengde oxygen er absorbert (etter ca. 2 timer). Etter frafiltrering av katalysatoren fjernes oppløsningsmidlet i vakuum og residuet omkrystalliseres fra t-butanol.

Produktets smeltepunkt er 153-154°C, og det viser ingen nedsettelse av smeltepunktet i blanding med en autentisk prøve 1-p-klorbenzoyl-2-methyl-5-methoxy-3-indolyl-eddiksyre. Produktets spektrum i det infrarøde og ultrafiolette område er identisk med den autentiske prøve.

P a t e n t k r a v

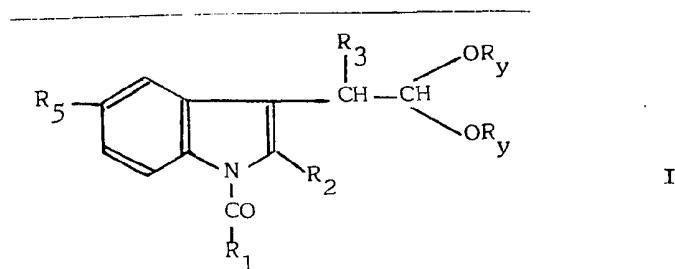
1. Kjemiske forbindelser for anvendelse som utgangsmateriale for fremstilling av terapeutisk aktive N-acylerte 3-indolyl-lavere alifatiske syrer med den generelle formel:



hvor R_1 er fenyl som kan være substituert med hydroxyl, lavere alkyl, lavere alkoxy, lavere alkanoyl, lavere alkanoyloxy, fenyl, fenoxyl, benzyl, benzyloxy, benzoyl, di-lavere alkylamino, lavere alkanoylamido, N,N-di-(lavere alkyl)-carboxamido, nitro, halogen, halogen-lavere alkyl, halogen-lavere alkoxy eller halogen-lavere alkanoyl,

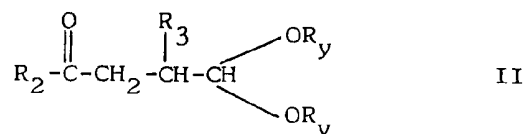
R_2 og R_3 er hydrogen eller lavere alkyl,

R_5 er hydrogen, hydroxyl, lavere alkyl, lavere alkoxy, di-lavere alkylamino, lavere alkanoylamido, di-lavere alkylaminomethyl, halogen, nitro, di-lavere alkyl-sulfamoyl, morfolino, N-methyl-piperazinyl, N-pyrrolidyl eller N-azacyclopropyl samt estere og salter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e e r N-acyl-3-indolyl-aldehyd-diacetaler med den generelle formel:



hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_5 er som ovenfor angitt, og R_y er alkyl, alkenyl eller aralkyl eller de to R_y -grupper danner sammen én alkylengruppe som er bundet til begge oxygenatomer.

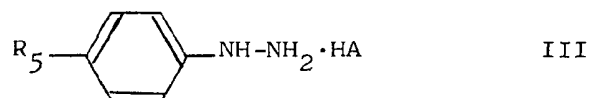
2. Fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelsene ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t e n f o r b i n d e l s e med den generelle formel:



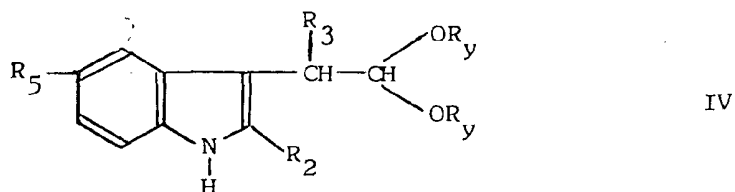
hvor R_2 , R_3 og R_y er som ovenfor angitt, oppvarmes med et p-substituert fenylhydrazinsalt med den generelle formel:

134523

6



hvor R_5 er som ovenfor angitt, og A er et anion, i et inert oppløsningsmiddel hvorved der dannes en indol med den generelle formel:



hvor R_2 , R_3 , R_5 og R_y er som ovenfor angitt, som acyleres.