



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 13.07.1967 (P. 145519)

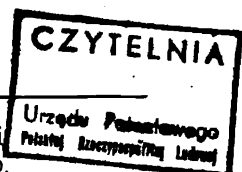
Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.5.1973

Opis patentowy opublikowano: 15.11.1976

MKP C07d 27/56

Int. Cl². C07D
209/04



Twórcy wynalazku: Hisao Yamamoto, Yasushi Nakamura, Toshio Atsumi,
Masaru Nakao, Tsuyoshi Kohayashi, Chicharu Saito,
Hiroshi Awata

Uprawniony z patentu: Sumitomo Chemical Company Ltd., Osaka
(Japonia)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 1-acylo-3-indoliloalifatycznego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 1-acylo-3-indoliloalifatycznego o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza rodnik cykloalkilowy lub rodnik cykloalkilowy skondensowany z pierścieniem benzenowym, R² oznacza niższy rodnik alkilowy, R³ oznacza rodnik alkilowy, a R⁴ oznacza niższy rodnik alkoksylowy. Związki te mają cenne właściwości farmakologiczne.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się sposobem według wynalazku przez reakcję estru kwasu 1-acylo-3-indoliloalifatycznego o ogólnym wzorze 2, w którym R², R³ i R⁴ mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem acylowym o ogólnym wzorze 3, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom chlorowca lub grupę estrową. Reakcję tę prowadzi się w obecności obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak benzen, toluen, ksylen, dwumetyloformamid, eter, czterowodorofuran lub dioksan. Korzystnie postępuje się w ten sposób, że ester kwasu 3-indoliloalifatycznego traktuje się amidkiem sodowym, wodorkiem sodowym lub odczynnikami Grignarda, a następnie acyluje. Jako środek acylujący stosuje się halogenek kwasowy, bezwodnik kwasowy lub mieszany bezwodnik kwasowy. Ogólnie biorąc, reakcja przebiega łatwo w temperaturze pokojowej, a jeżeli prędkość jej jest zbyt mała, wówczas mieszaninę reakcyjną

2

ogrzewa się. Produkt wyosabia się i oczyszcza znanymi sposobami.

Ze znanych związków niesteroidowych, mających właściwości przeciwzapalne, najsilniejsze właściwości przejawia kwas 1-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy, ale równocześnie jest on silnie i chronicznie toksyczny. Stwierdzono, że dawka tego związku wynosząca 10 mg/kg, podawana zwierzętom doustnie, powoduje krwawienie 5
10
15
20
25
30
uwidoczniające się w odchodach. Poza tym, wszystkie znane związki przeciwzapalne mają tendencję do powodowania krwawienia organów trawiennych, a często nawet wywołują śmiertelne przebiecia ścianek żołądka i jelit.

Najbardziej rozpowszechniony obecnie środek, przeciwzapalny, a mianowicie 1,2-dwufenylo-3,5-dwuketo-4-n-butylopirazolidyna znana pod nazwą fenylobutazonu, ma w stosunku do bardzo wysokiej toksyczności słabe właściwości lecznicze.

Wad tych nie mają środki wytwarzane sposobem według wynalazku, a mianowicie, przy bardzo 20
25
30
nieznacznej toksyczności wykazują one bardzo dobre właściwości przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i znieczulające, jak również powodują obniżanie poziomu cholesterolu we krwi. Podane w tablicy wyniki badań wykazują, że związki takie jak kwas 1-(2'-indanokarbonylo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy i kwas 1-cykloheksylokarbonylo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy mają bardzo nieznaczną toksyczność przy

silnym działaniu przeciwzapaleniowym. Można więc twierdzić, że ich przydatność jako leków jest o wiele większa niż znanych leków przeciwzapalnych, uważanych dotychczas za dobre.

Tablica

Działanie Związek	LD ₅₀ mg/kg	LD ₅₀ mg/kg	Wskaźnik lecniczy LD ₅₀ /ED ₅₀
Fenylbutazon	230	720	3,2
Kwas 1-(2'-indanokarbonylo-(-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy	130	>1500	>11,5
Kwas 1-(cykloheksylokarbonylo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy	240	>1500	>6,3

ED₅₀ oznacza 50% dawkę doustną zapobiegającą obrzękowi tylnej łapy szczura, spowodowanemu zastrzykiem karageniny. LD₅₀ oznacza 50% dawkę śmiertelną w ciągu tygodnia po doustnym podaniu szczurom.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku, podane w tablicy, nie przejawiają objawów toksyczności u szczurów nawet przy dawkach wyższych niż 1000 mg/kg i nie stwierdza się krwawienia w odchodach szczurów. Natomiast działanie tych związków jest znacznie silniejsze niż fenylobutazonu, oksyfenbutazonu i podobnych znanych leków. Z tych względów, wskaźniki lecznicze związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są o wiele wyższe niż znanych leków przeciwzapalnych, niesterydowych, uważanych dotychczas za dobre.

Przykład I. Do ciekłego amoniaku dodaje się 0,5 g metalicznego sodu i gdy mieszanina nabiera barwy prawie białej, dodaje się 40 ml zimnego toluenu i pozostawia do odstania na noc. Następnie

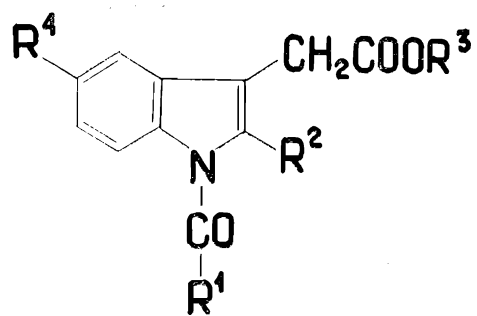
do otrzymanej zawiesiny amidku sodowego w toluenie dodaje się 4,9 g estru etylowego kwasu 2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego i miesza w atmosferze azotu. Następnie do mieszaniny wkrapla się mieszaninę 3 g chlorku cykloheksylokarbonylu i 10 ml bezwodnego toluenu, miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin, a następnie w temperaturze 50°C w ciągu 2 godzin.

Otrzymany osad odsącza się i przesącz stęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość oczyszcza się chromatograficznie na żelu krzemionkowym, otrzymując ester etylowy kwasu 1-cykloheksylokarbonylo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego w postaci produktu oleistego o barwie żółtej. Analiza produktu wykazuje zawartość 3,53% N, podczas gdy z obliczeń wynika 3,92% N. Widmo absorbcyjne produktu w podczerwieni wykazuje przy długości fali 6,23 i 6,42 mikrona pasma odpowiadającej grupie karbonylowej.

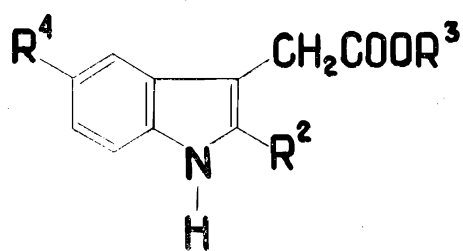
Przykład II. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, z estru III-rzęd. butylowego kwasu 2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego otrzymuje się surowy ester III-rzęd. butylowy kwasu 1-(2'-indanokarbonylo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego w postaci oleistego, krystalizującego produktu. Produkt przekształcony z eteru topnie w temperaturze 90–92°C.

Zastrzeżenia patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 1-acylo-3-indoliloalifatycznego o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza rodnik cykloalkilowy lub rodnik cykloalkilowy skondensowany z pierścieniem benzenowym, R² oznacza niższy rodnik alkilowy, R³ oznacza rodnik alkilowy, a R⁴ oznacza niższy rodnik alkoksylowy, znamienny tym, że ester kwasu 3-indoliloalifatycznego o ogólnym wzorze 2, w którym R², R³ i R⁴ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem acylowym o ogólnym wzorze 3, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom chlorowca lub grupę estrową.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3