

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 122247

Int. Cl. C 07 d 27/56 Kl. 12p-2

Patentsøknad nr. 163.146 Inngitt 25.V 1966

Løpedag 31.I 1964

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 7.VI 1971

Prioritet begjært fra: 1.II-63 USA,
nr. 255642

Avdelt fra søknad nr. 151.809

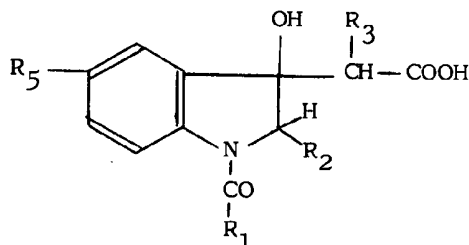
Merck & Co., Inc.,
126 East Lincoln Avenue, Rahway, N.J., USA.

Oppfinnere: George Gal, 5 Timberline Way, Watchung, N.J. og
Meyer Sletzinger, 135 Rockview Avenue, North
Plainfield, N.J., USA.

Fullmektig: Ingeniør Sigurd Andersen.

Fremgangsmåte ved fremstilling av utgangsmaterialer for
terapeutisk aktive substituerte 3-indolyl-lavere alifatiske
syrer.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte ved frem-
stilling av N-acyl-2,5-disubstituert-3-hydroxy-3-indolinyl-lavere
alifatiske syrer av den generelle formel:



hvor R_1 er fenyl som kan være substituert med hydroxyl, lavere
alkyl, lavere alkoxy, carbo-lavere alkoxy, lavere alkanoyl, lavere

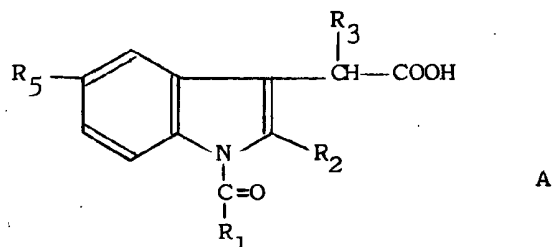
alkanoyloxy, fenyl, fenoxo, benzyl, benzyloxy, benzoyl, amino, mono- eller di-lavere alkylamino, lavere alkanoylamido, N,N-di-(lavere alkyl)-carboxamido, aminomethyl, nitro, cyano, halogen, halogen-lavere alkyl, halogen-lavere alkoxy, halogen-lavere alkanoyl, mercapto, lavere alkylthio, halogen-lavere alkylthio, fenylthio, benzylthio, benzoylthio, lavere alkylsulfonfyl, lavere alkylsulfinyll eller di-(lavere alkyl)-sulfamoyl,

R_2 er hydrogen eller lavere alkyl,

R_3 er hydrogen eller lavere alkyl, og

R_5 er hydrogen, hydroxyl, lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkoxy, di-lavere alkylamino, lavere alkanoylamido, N-lavere alkyl-lavere alkanoylamido, di-lavere alkylaminomethyl, halogen, nitro, cyano, benzylthio, di-lavere alkylsulfamoyl, morfolinyl, N-methylpiperazinyl, N-pyrrolidyl eller N-azacyclopropyl, som er utgangsmaterialer for fremstilling av terapeutisk aktive, substituerte α -(3-indolyl)-lavere alifatiske syrer med en eventuelt substituert benzoylgruppe bundet til nitrogenatomet i indolringen.

De nye terapeutiske forbindelser som fremstilles fra fremgangsmåteforbindelsene, har den generelle formel:



hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_5 er som ovenfor angitt.

Et meget viktig trekk ved disse nye forbindelser er nærvær av den eventuelt substituerte benzoylgruppe bundet til nitrogenatomet i 1-stillingen i indolet.

Det er tidligere kjent fra belgisk patent 615.395 å fremstille N-aroyl-3-indolyl-lavere alifatiske syrer ved forsiktig forsåpning av de tilsvarende lavere alkylestere. Man får imidlertid ved en slik forsåpning meget lave utbytter da der under forsåpningen samtidig fåes en betraktelig avspaltning av N-acylgruppen. Det har tidligere, når N-acylgruppen ble innført efter dannelsen av 3-sidekjeden, vært nødvendig å beskytte carboxylgruppen under acyleringen, og fjernelsen av estergruppen

som har vært anvendt til dette formål, har skapt vanskeligheter p.g.a. den labile N-acylgruppe. Ved foreliggende fremgangsmåte innføres 3-sidekjeden på et materiale som allerede har N-acylgruppen på plass, og 3-substituenten innføres derfor som den frie syrerest hvorved forsåpningsproblemene bortfaller. Fremgangsmåteforbindelsene er derfor fordelaktige utgangsmaterialer for fremstilling av de ønskede forbindelser av formel A ovenfor.

Fra J. Org. Chem. 19 (1954), 1080-1, er det kjent at 1-acetyl-2-methylindoxyl kan omsettes med ethyl-bromacetat i nærvær av zink under dannelse av ethyl-1-acetyl-2-methyl-3-hydroxy-3-indolinyll-3-acetat som ved behandling med fosforpentoxyd gir ethyl-1-acetyl-2-methyl-3-indolylacetat som så forsåpes med alkoholisk kali til 2-methyl-3-indolyl-eddiksyre. Denne fremgangsmåte er helt forskjellig fra foreliggende fremgangsmåte, idet den fører til ethyl-3-indolyl-acetatet som må forsåpes for å få den frie syre hvorved man også spalter av 1-substituenten.

Fra Chemical Abstracts 59, 2696c er det kjent at p-nitrobenzaldehyd ved omsetning med methylmalonsyre gir α -methyl- β -hydroxy- β -(p-nitrofenyl)-propionsyre, men det anføres at benzaldehyd og salicylaldehyd ikke reagerer med methylmalonsyre på lignende måte, og det kan derfor ikke av publikasjonen utledes noe med hensyn til foreliggende fremgangsmåte.

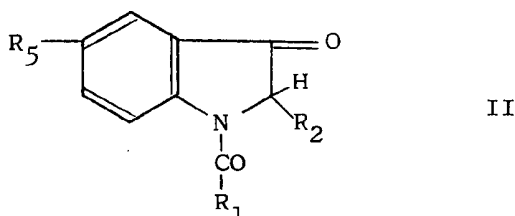
Det fremgår dessuten av Munch-Petersen og Østrup: Organisk kemisk Syntese (1964), side 232, at fri malonsyre vil reagere med ketoner under dannelse av umettede forbindelser som ikke inneholder noen hydroxylgruppe. Ifølge dette skulle ikke reaksjonen i foreliggende fremgangsmåte ventes.

Ved foreliggende fremgangsmåte fås de frie 1-acyl-2,5-disubstituert-3-hydroxy-3-indolinyllavere alifatiske syrer direkte hvorved man unngår problemet med å fjerne estergruppen uten samtidig å fjerne den labile 1-acylgruppe.

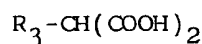
Ifølge oppfinnelsen fremstilles forbindelsene med formel I ved at en forbindelse med den generelle formel:

122247

4



hvor R_1 , R_2 og R_5 er som ovenfor angitt, oppvarmes med en forbindelse med den generelle formel:



hvor R_3 er som ovenfor angitt, i nærvær av en organisk base, hvorefter reaksjonsblandingen avkjøles og gjøres sur.

Utgangsmaterialer for foretrukne terapeutisk aktive forbindelser med formel A fåes når der ved foreliggende fremgangsmåte som utgangsmateriale anvendes en forbindelse med formel II hvor R_1 er p-klorfenyl, R_2 er methyl, og R_5 er methoxy eller dimethylamino, og en forbindelse med formel III hvor R_3 er hydrogen, dvs. 1-p-klorbenzoyl-2-methyl-5-methoxyindolyl eller 1-p-klorbenzoyl-2-methyl-5-dimethylamino-indolyl, og malonsyre.

Eksempel 1

α -(1-p-klorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-3-hydroxy-3-indolinyl]-propionsyre

11,8 g methylmalonsyre, 29,9 g 1-p-klorbenzoyl-2-methyl-5-methoxyindoxyl og 25 ml pyridin blandes og oppvarmes til 40°C inntil syren er oppløst. 0,8 ml piperidin tilsettes så, og temperaturen på reaksjonsblandingen heves til 80°C i 3 timer. Den avkjølte reaksjonsblanding helles i 200 ml kaldt vann og syres med 5 N saltsyre til pH 2 - 2,5. Krystallene oppsamles, vaskes med vann og tørres i vakuum ved værelsetemperatur og har da smeltepunkt 85 - 88°C.

Eksempel 2

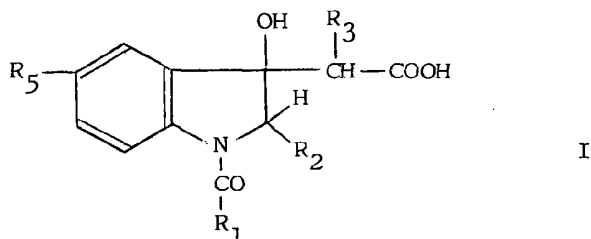
1-p-klorbenzoyl-2-methyl-5-methoxy-3-hydroxy-3-indolinyl-eddiksyre

11,8 g malonsyre, 29,9 g 1-p-klorbenzoyl-2-methyl-5-methoxyindoxyl og 25 ml pyridin blandes og oppvarmes til 40°C inntil syren er oppløst. 0,8 ml piperidin tilsettes så, og temperaturen på reaksjonsblandingen heves til 80°C i 3 timer. Den avkjølte

reaksjonsblanding helles i 200 ml koldt vann og syres med 5 N saltsyre til pH 2 - 2,5. Krystallene oppsamles, vaskes med vann og tørres i vakuum ved værelsetemperatur og har da smeltepunkt 150 - 155°C.

P a t e n t k r a v

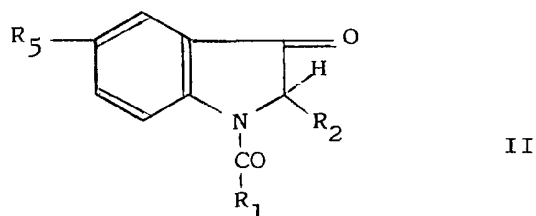
Fremgangsmåte ved fremstilling av N-acyl-2,5-disubstituert-3-hydroxy-3-indolinyllavere alifatiske syrer av den generelle formel:



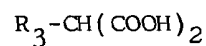
hvor R_1 er fenyl som kan være substituert med hydroxyl, lavere alkyl, lavere alkoxy, carbo-lavere alkoxy, lavere alkanoyl, lavere alkanoyloxy, fenyl, fenoxy, benzyl, benzyloxy, benzoyl, amino, mono- eller di-lavere alkylamino, lavere alkanoylamido, N,N-di-(lavere alkyl)-carboxamido, aminomethyl, nitro, cyano, halogen, halogen-lavere alkyl, halogen-lavere alkoxy, halogen-lavere alkanoyl, mercapto, lavere alkylthio, halogen-lavere alkylthio, fenylthio, benzylthio, benzoylthio, lavere alkylsulfonyl, lavere alkylsulfinyl eller di-(lavere alkyl)-sulfamoyl, R_2 er hydrogen eller lavere alkyl, R_3 er hydrogen eller lavere alkyl, og R_5 er hydrogen, hydroxyl, lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkoxy, di-lavere alkylamino, lavere alkanoylamido, N-lavere alkyl-lavere alkanoylamido, di-lavere alkylaminomethyl, halogen, nitro, cyano, benzylthio, di-lavere alkylsulfamoyl, morfolinyl, N-methylpiperazinyl, N-pyrrolidyl eller N-azacyclopropyl, k a r a k t e r i s e r t v e d a t en forbindelse med den generelle formel:

122247

6



hvor R_1 , R_2 og R_5 er som ovenfor angitt, oppvarmes med en forbindelse med den generelle formel:



hvor R_3 er som ovenfor angitt, i nærvær av en organisk base, hvorefter reaksjonsblandingen avkjøles og gjøres sur.

Anførte publikasjoner:

Belgisk patent nr. 615.395

Journal of Organic Chemistry 19, side 1080-1081 (1954)

Chemical Abstracts 58, 2696 c (1963)

Krauch-Kunz, Namensreaktionen der organischen Chemie, side 6, Heidelberg 1961