

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGESESSKRIFT



(11) 154760 B

(21) Patentansøgning nr.: 5702/82

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 209/28

(22) Indleveringsdag: 23 dec 1982

(41) Alm. tilgængelig: 29 jun 1983

(44) Fremlagt: 19 dec 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 28 dec 1981 CH 8306/81

(71) Ansøger: *SIEGFRIED AKTIENGESELLSCHAFT; 4800 Zofingen, CH

(72) Opfinder: Rene *Gnehm; CH, Rolf *Weber; CH

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af acemetacin

(56) Fremdragne publikationer

Andre publikationer. T.W. Greene : "Protective Groups in Organic Synthesis", 1981, side 160, John Wiley, New York

(57) Sammendrag:

5702-82

Fremgangsmåde til fremstilling af et indolderivat

Den kendte forbindelse [1-(4-klorbenzoyl)-5-metox-2-metyl-3-indol]-acetoxyeddikesyre fremstilles ved en ny, forenklet fremgangsmåde ved hydrolyse af den hidtil ukendte 1-(4-klorbenzoyl)-5-metox-2-metyl-3-indolacetoxyeddikesyre-tetrahydropyranylester. Den fremstillede forbindelse er et værdifuldt lægemiddel med antiflogistisk virkning.

DK 154760 B

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangs-
måde til fremstilling af acemetacin, der er 1-(p-klor-
benzoyl)-5-metoxy-2-metylindol-3-acetoxieddikesyre. Frem-
gangsmåden følger den i sig selv kendte vej over forestring
5 af 1-(p-klorbenzoyl)-5-metoxy-2-metylindol-3-eddikesyre med
et kloreddikesyrederivat der på karboxylsiden har en beskyt-
telsesgruppe under efterfølgende afspaltning af beskyttelsesgruppen.

1-(p-Klorbenzoyl)-5-metoxy-2-metylindol-3-acetoxied-
dikesyre, er i DE offentliggørelsesskrift nr. 22 34 651 be-
10 skrevet som en antiflogistisk virkende værdifuld videreud-
vikling af den længe som antiflogistikum i terapeutisk an-
vendelse værende 1-(p-klorbenzoyl)-5-metoxy-2-metylindol-3-
eddikesyre, for hvilken den korte betegnelse indometacin har
vundet indpas.

15 Som det kan udledes af de systematiske betegnelser
for de to nævnte stoffer kan acemetacin fremstilles som et
derivat af indometacin, hvilket sker ved forestring af dets
karboxylgruppe med glykolsyres α -hydroxylgruppe.

I praksis kan denne reaktion af nærliggende grunde
20 ikke gennemføres på denne måde; glykolsyren må erstattes med
en karboxylsyre, som ved α -kulstofatomet i stedet for hydro-
xylgruppen fortrinsvis har et kloratom og ved karboxylgruppen
en egnet beskyttelsesgruppe. Herved får valget af beskyttel-
sesgruppen afgørende betydning, idet der under de betingel-
25 ser, som man har anvendt til afspaltning af sædvanlige be-
skyttelsesgrupper, også sker en spaltning af den anden
esterbinding i det ønskede produkt og eventuelt påvirkes yder-
ligere strukturelementer i det følsomme molekyle.

Ved den i det nævnte DE offentliggørelsesskrift nr.
30 22 34 651 beskrevne fremgangsmåde har man forsøgt at løse
problemet på den måde at man som beskyttelsesgruppe anvendte
benzylgruppen, da denne gruppe kan afspaltes hydrogenolytisk
under vidtgående skånen af den øvrige struktur.

I det nævnte skrift beskrives der yderligere adgangs-
35 veje til acemetacin, som ikke fører over indometacin; alle
de der angivne fremgangsmåder har imidlertid det fælles ka-
raktertræk, at en benzylgruppe, der skal beskytte den frem-

komne karboxylgruppe i det sidste mellemprodukt må afspaltes hydrogenolytisk i et afsluttende fremgangsmådetrin.

Denne type fraspaltning er imidlertid sammenlignet med fx en hydrolyse forbundet med ikke ubetydelige tekniske omkostninger og tilfredsstiller heller ikke med hensyn til resultatet, da klorbenzoylsubstituentens kloratom også afspaltes delvis under de betingelser der skal holdes. Den over en hydrogenolytisk debenzylering førende fremgangsmåde tilfredsstiller åbenbart så lidt, at man som følge heraf har udviklet en fremgangsmåde (jfr. DE offentliggørelsesskrift nr. 29 43 125) til en målrettet opbygning af indolstrukturen, hvor α -(klorbenzoyl)-4-metoxyfenylhydrazin-hydroklorid ved omsætning med laevulinoyloxyeddikesyre omdannes til en hydrazon og derfra ved ringslutning under ammoniakfraspaltning omdannes til slutproduktet med fri karboxylgruppe.

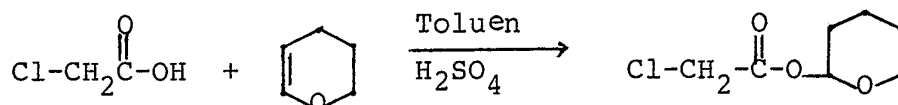
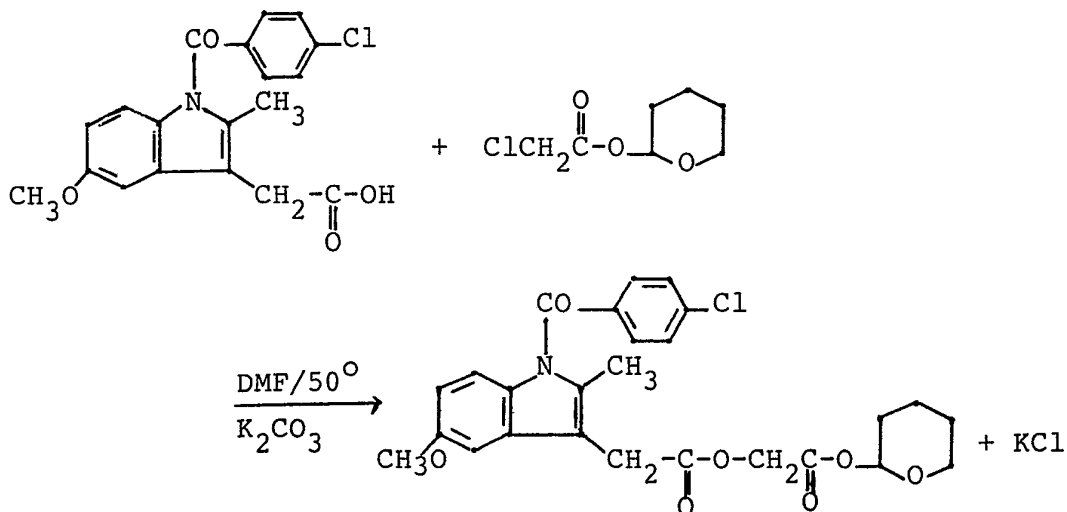
Den foreliggende opfindelse beror på, at der er fundet en beskyttelsesgruppe, der ved en enkelt hydrolyse kan fjernes under så milde betingelser, at ingen anden binding inden for molekylet angribes og således at fremkomsten af biprodukter i praksis bortfalder fuldstændig. Denne beskyttelsesgruppe er 3,4-tetrahydropyranylgruppen.

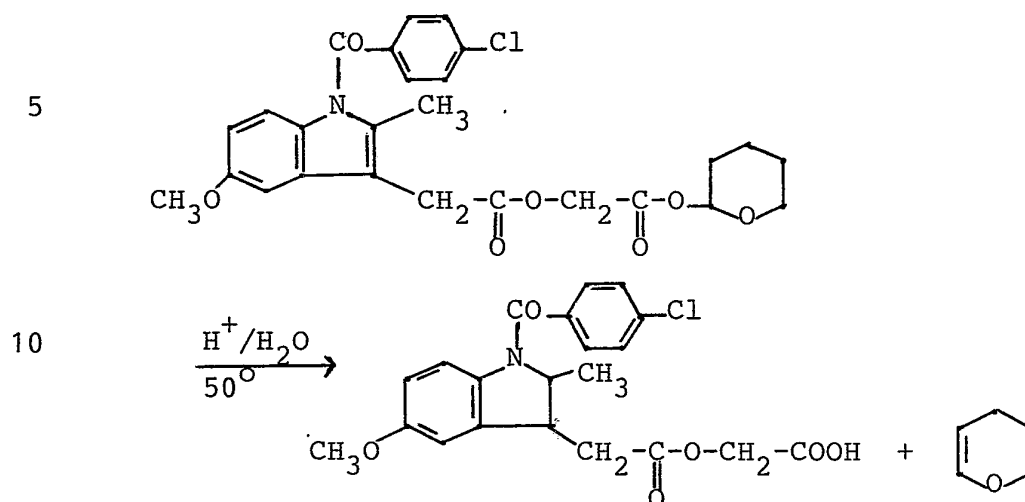
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er således ejendommelig ved at man ved hjælp af en syre hydrolyserer 1-(p-klorbenzoyl)-5-metoxy-2-metylindol-3-acetoxyeddikesyre-tetrahydropyranylester ved en temperatur på højst 60°C. Til hydrolysen har navnlig eddikesyre vist sig at være egnet, i så fald arbejdes der hensigtsmæssigt ved temperaturer under dennes kogepunkt, fx ved 40-60°C.

Fra T.W. Greene "Protective groups in Organic Synthesis" er det kendt at bruge en tetrahydropyranylgruppe til beskyttelse af en karboxylgruppe. Den tetrahydropyranylester, der hydrolyseres til dannelsen af acemetacin ved den foreliggende fremgangsmåde, indeholder imidlertid to esterbindinger, og det er overraskende at kun den ønskede binding spaltes, og overraskende at det sure miljø heller ikke beskadiger acemetacins amidbinding.

Den som udgangsstof tjene hidtil ikke beskrevne
 1-(p-klorbenzoyl)-5-metoxy-2-metylinol-3-acetoxieddikesyre-
 tetrahydropyranylester kan vindes ved for fagmanden velkendte
 10 metoder ved forestring af 1-(p-klorbenzoyl)-5-metoxy-2-metyl-
 indol-3-eddikesyre med tetrahydropyranyl-kloracetat, dvs.
 kloredikesyre-tetrahydropyranylesteren. Den sidstnævnte er
 en hidtil ukendt forbindelse. Dens fremstilling kan imidlertid
 foregå ved i sig selv kendte fremgangsmåder, der beskrives
 15 i detaljer som det første trin i det første af de følgende
 eksempler på gennemførelse af fremgangsmåden.

Eksempel 1

Formelskema1. trin2. trin

3. trin1. Trin: Kloreddikesyre-tetrahydropyranylester

Til en blanding af 185 g (2,2 mol) 3,4-dihydro-2H-pyran, 200 ml toluen og 0,2 ml koncentreret svovlsyre sættes ved 15°C gråbevis i løbet af 15 minutter under isafkøling en opløsning af 142 g (1,5 mol) kloreddikesyre i 500 ml toluen. Derpå omrøres reaktionsblandingen i 2 timer ved stuetemperatur, der tilsættes til stabilisering 15 g vandfrit kaliumkarbonat og indampes til fjernelse af letflygtige bestanddele med en rotationsfordamper ved 45°C/vandstrålevakuum. Der opnås 283 g remanens (blanding af tetrahydropyranylesteren og kaliumkarbonat). Udbyttet er kvantitativt beregnet ud fra kloreddikesyre. Før anvendelsen af kloreddikesyre-tetrahydropyranylesteren i det efterfølgende trin kan stabilisatoren fjernes ved filtrering.

2. Trin: [1-(p-klorbenzoyl)-5-metox-2-metyllindol-3-acetox-
eddikesyre]-tetrahydropyranylester (acemetacin-tetra-
hydropyranylester)

107,3 g (0,3 mol) indometacin (1-(p-klorbenzoyl)-5-metox-2-metyllindol-3-eddikesyre) opløses i 215 ml dimetylformamid og omrøres ved 55°C sammen med 30 g (0,22 mol) vandfrit kaliumkarbonat i løbet af 15 minutter. Derpå tilsættes dråbe-

vis i løbet af 20 minutter ved den samme temperatur 54 g (0,3 mol) af den i trin 1 vundne kloreddikesyre-tetrahydropyranylester. Efter 1 time tilsættes der yderligere 18 g (0,1 mol) tetrahydropyranylester og der omrøres i 2 1/2 time ved 55°C.
5 Reaktionsblandingen underkastes derefter hydrolyse ifølge trin 3 uden isolering af acemetacin-tetrahydropyranylesteren.

3. Trin: Acemetacin (1-(p-klorbenzoyl)-5-metoxy-2-metylindol-
-----3-acetoxyedikesyre)-----

10 Til reaktionsblandingen fra trin 2 sættes 100 ml 98% eddikesyre og 30 ml vand og der omrøres i 2 timer ved 50°C. Der køles til 30°C og fortyndes med 220 ml vand indtil begyndende uklarhed hvorpå det rå acemetacin udkrystalliserer efter omrøring natten over ved stuetemperatur. Til rensning
15 omkrystalliseres på passende måde de 122 g tørret råvare (94% regnet ud fra det indsatte indometacin), fx i overensstemmelse med det der er angivet i DE offentliggørelsesskrift nr. 29 43 127 ved opløsning i acetone, udfældning af hydratet ved tilsætning af vand og tørring ved 75°C/8 mbar, hvorved
20 der vindes vandfrit acemetacin med smp. 150-152°C.

Eksempel 2

25 Acemetacin (1-(4-klorbenzoyl)-5-metoxy-2-metyl-1H-indol-3-eddikesyrekarboxymetylester, også betegnet 1-(p-klorbenzoyl)-5-metoxy-2-metyl-1H-indol-3-acetoxyedikesyre)

I en emaljebelagt stålreaktor med en kapacitet på 500 l indfyldes der 230 kg acetone. Under en nitrogenatmosfære tilsættes der 40,60 kg indometacin og 14,9 kg kaliumkarbonat. Blandingen opvarmes derefter under tilbagesvaling
30 til 50-55°C. Ved denne temperatur sættes der langsomt i løbet af 10 minutter 31,10 kg kloreddikesyre-tetrahydropyran-2-yl-ester. Under omrøring tilbagesvales reaktionsblandingen derpå ved 55°C i 2 timer. Efter afdampning af 130 kg
35 acetone i løbet af ca. 1,5 time tilbagesvales reaktionsblandingen på ny i ca. 5 timer for at fuldføre reaktionen. Stadig under nitrogenatmosfære afkøles reaktionsblandingen

derpå til 25°C.

Ved omgivelsernes temperatur, ca. 25°C, tilsættes der en opløsning af 14,80 kg teknisk saltsyre med en koncentration på 32 vægt% i 32,50 kg vand på en sådan måde at
5 dannelsen af CO₂ kontrolleres godt. Når der er etableret en pH-værdi på 2 opvarmes reaktionsblandingen til 35°C og omrøres ved denne temperatur i 2 timer. Efter tilsætning af 57 kg vand hæves temperaturen på ny til 30°C. Når den organiske fase og den vandige fase er vel adskilt fra hinanden
10 kasseres den nedenstående vandige fase. Til den tilbageværende organiske fase (acetonefase) sættes der derefter yderligere 71 kg vand og afkøles til 15°C. Under omrøring af reaktionsblandingen ved 15°C tilsættes der nogle podede krystaller af acemetacin, hvorefter man lader produktet ud-
15 krystallisere i løbet af 4 timer ved 15°C. Det faste stof skilles fra væskefasen og vaskes med en blanding af 10 kg acetone og 10 kg vand. Efter tørring vindes der 41 kg svagt gulligt råt acemetacin.

Det vundne råprodukt omkrystalliseres fra 170 kg
20 acetone. Efter vask af de udskilte krystaller med 10 kg acetone i 12 kg vand vindes der hvide krystaller som tørres under vakuum ved 70°C. På denne måde vindes der 31 kg rene grønlig gule acemetacinkrystaller med smp. 152,5°C.

25

30

35

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåde til fremstilling af 1-(p-klorbenzoyl)-
5-metoxy-2-metylindol-3-acetoxyyeddikesyre ved spaltning af
en ester deraf, k e n d e t e g n e t ved at 1-(p-klorben-
5 zoyl)-5-metoxy-2-metylindol-3-acetoxyyeddikesyre-tetrahydro-
pyranylester hydrolyseres ved en temperatur på højst 60°C
ved hjælp af en syre.
2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
ved at man anvender eddikesyre til hydrolysen.

10

15

20

25

30

35