

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ
ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

264471

(11) (B3)

(13)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 209/12

(61) Autorské osvědčení závislé na čs. AO č. 174052

(22) Přihlášeno 06 05 88

(21) PV 7667-87.W

(40) Zveřejněno 17 10 88

(45) Vydáno 15 11 89

(75)

Autor vynálezu

FIŠNEROVÁ LUDMILA ing. CSc., DVOŘÁKOVÁ ALENA, BRŮNOVÁ BOHUMILA ing. CSc.,
PRAHA

(54) **Způsob přípravy kyseliny**
1-(4-chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indolacetoxyoctové

(57) Řešení se týká zdokonaleného způsobu přípravy kyseliny 1-(4-chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indolacetoxyoctové, známého protizánětlivě účinného preparátu. Podstatou vynálezu je reakce in situ připraveného chloridu indometacinu s kyselinou glykolovou v přítomnosti amidických sloučenin, schopných vázat reakci vznikající chlorovodík. S velmi dobrým výsledkem byl nahrazen dosud používaný pyridin, N,N-dimethylacetamidem a epsilon-kaprolaktamem.

CS 264 471 B3

Vynález se týká způsobu přípravy kyseliny 1-/4-chlorbenzoyl/-5-methoxy-2-methyl-3-indolacetoxyoctové, esteru známého protizánětlivě účinného léčiva indometacinu s kyselinou glykolovou, proti kterému má určité výhody, zejména lepší snášenlivost a menší výskyt vedlejších účinků. Jmenovaná sloučenina je známá a je také známa řada způsobů její přípravy (DE 2 234 651, EP-87-654 až 657, EP-88-252, EP-126 942).

Meziproduktem většiny syntéz je ester kyseliny glykolové a tato skutečnost nese s sebou v konečné fázi nutnost chránící skupinu vhodným způsobem odstraňovat. Nevýhodou všech popsaných postupů je tedy prodloužení syntézy o zavádění a odstraňování chránících skupin. V jednom případě je sice popsán velmi jednoduchý postup, spočívající v přímé reakci indometacinu s kyselinou glykolovou (reakce trvá asi 20 h), výtěžek je však jen asi 25 % teorie. I když jsou v jednotlivých vstupních syntézách popsány slušné výtěžky, je celková výtěžnost vzhledem k počtu nutných stupňů poměrně nízká a postupy jsou z technického hlediska značně pracné.

V Čs AO č. 174 052 je popsána syntéza kyseliny 1-/4-chlorbenzoyl/-5-methoxy-2-methyl-3-indolacetoxyoctové jednoduchým postupem, založeným na reakci chloridu indometacinu s kyselinou glykolovou, a to tak, že se kyselina 1-/4-chlorbenzoyl/-5-methoxy-2-methyl-3-indolyoctová (indometacin) převádí nejprve působením thionylchloridu v prostředí netečného rozpouštědla, například éteru, v přítomnosti činidla, schopného vázat vznikající chlorovodík, s výhodou pyridinu, na chlorid, který se, aniž by se izoloval, nechá reagovat po dalším přidavku pyridinu, s kyselinou glykolovou na žádaný ester.

Dalším výzkumem byl i tento způsob zdokonalen, a to v tom smyslu, že se podařilo pyridín, s nímž je manipulace ve větším měřítku značně nepříjemná, nahradit činidly méně nepříjemnými a navíc v podstatně menším množství, při srovnatelných výtěžcích a kvalitě konečného produktu. Kromě toho je značným přínosem z hlediska větší bezpečnosti v provozním měřítku náhrada éteru toluenem.

Vynález se tedy týká způsobu přípravy kyseliny 1-/4-chlorbenzoyl/-5-methoxy-2-methyl-3-indolacetoxyoctové převedením kyseliny 1-/4-chlorbenzoyl/-5-methoxy-2-methyl-3-indolyloctové (indometacinu) působením thionylchloridu na chlorid v prostředí netečného rozpouštědla jako je například toluen, v přítomnosti činidla, schopného vázat vznikající chlorovodík a reakcí in situ vzniklého chloridu s kyselinou glykolovou v přítomnosti stejného činidla, schopného vázat vznikající chlorovodík, jehož podstata spočívá v tom, že se reakce provádí v přítomnosti amidických sloučenin ze skupiny zahrnující N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, tetramethylmočovinu, 1,3-dimethylethylenmočovinu, anebo velmi výhodné je použít epsilon-kaprolaktamu.

Výhoda způsobu podle vynálezu spočívá především v určitém zvýšení výtěžků (při použití epsilon-kaprolaktamu) a v podstatném zlepšení pracovního prostředí.

Bližší podrobnosti vyplývají z příkladů provedení.

P ř í k l a d 1

K suspenzi 7,16 g kyseliny 1-/4-chlorbenzoyl/-5-methoxy-2-methyl-3-indolyloctové ve 32 ml toluenu se přidá za míchání při teplotě 20 až 25 °C g epsilon-kaprolaktamu a při 20 až 30 °C se přikape 1,48 ml thionylchloridu. V míchání se pokračuje 20 minut, přidá se 1,52 g kyseliny glykolové, směs se zahřeje na 50 °C a udržuje se 3 h v rozmezí 45 až 50 °C. Po ochlazení na 20 °C se zředí toluenem a toluenový roztok se promyje vodou do neutrální reakce. Většina toluenu se oddestiluje za sníženého tlaku, ke zbytku se přidá benzin, produkt se odsaje a překrystaluje z nitromethanu. Získá se 4,9 čistého esteru (59 % teorie), t.t. 148 až 150 °C.

P ř í k l a d 2

Stejným způsobem jak je popsáno v příkladu 1, ale s tím rozdílem, že se místo epsilon-kaprolaktamu použije 4 ml dimethylacetamidu, se získá 4,5 g (54 % teorie) čistého esteru.

P ř í k l a d 3

Stejným způsobem jak je popsáno v příkladu 1, ale s tím rozdílem, že se místo epsilon-kaprolaktamu použije 4,2 ml N-methyl-2-pyrrolidonu, se získá 4,7 g (56 % teorie) čistého esteru.

P ř í k l a d 4

Stejným způsobem jak je popsáno v příkladu 1, ale s tím rozdílem, že se místo epsilon-kaprolaktamu použije 2,5 ml tetramethylmočoviny, se získá 3,9 g (47 % teorie) čistého esteru.

P ř í k l a d 5

Stejným způsobem jak je popsáno v příkladu 1, ale s tím rozdílem, že se místo epsilon-kaprolaktamu použije 2,55 ml 1,3-dimethylethylenmočoviny, se získá 3,5 g (42 % teorie) čistého esteru.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy kyseliny 1-/4-chlorbenzoyl/-5-methoxy-2-methyl-3-indolacetoxyoctové převedením kyseliny 1-/4-chlorbenzoyl/-5-methoxy-2-methyl-3-indolyloctové působením thionylchloridu na chlorid v prostředí netečného rozpouštědla jako je například toluen, v přítomnosti činidla, schopného vázat vznikající chlorovodík a reakcí in situ vzniklého chloridu s kyselinou glykolovou v přítomnosti stejného činidla, schopného vázat vznikající chlorovodík, podle Čs Ao č. 174 052, vyznačující se tím, že se reakce, provádí v přítomnosti amidických sloučenin ze skupiny zahrnující N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, tetramethylmočovinu, 1,3-dimethylethylenmočovinu anebo epsilon-kaprolaktam.