



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

195614

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 209/28

/22/ Přihlášeno 12 04 78
/21/ /PV 2384-78/

(10) Zveřejněno 31 05 79

(45) Vydáno 15 04 82

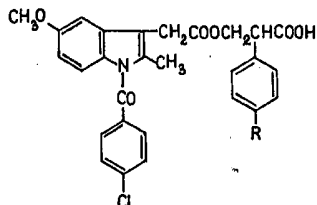
(75)
Autor vynálezu

FIŠNEROVÁ LUDMILA ing. CSc., GRIMOVÁ JAROSLAVA MUDr. CSc.,
ROUBAL ZDENĚK RNDr. CSc. a NĚMEČEK OLDŘICH dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Deriváty 2-fenyl-2-karboxyethylesteru kyseliny 1-p-chlorbenzoyl-5-methoxy-2-methyl-3-indolyloctové

1

Vynález se týká nových derivátů 2-fenyl-2-karboxyethylesteru kyseliny 1-p-chlorbenzoyl-5-methoxy-2-methyl-3-indolyloctové obecného vzorce I



(I)

kde R značí atom chloru, isopropylovou nebo isobutylovou skupinu.

U známého derivátu, který odpovídá obecnému vzorci I, v němž R značí atom vodíku /čs. autorské osvědčení č. 190 723/, byla prokázána významná protizánětlivá účinnost a nízká toxicita ve srovnání s výchozí 1-p-chlorbenzoyl-5-methoxy-2-methyl-3-indolyloctovou kyselinou /klinicky užívaným preparátem indometacinem/.

Pro studium závislosti farmakodynamických vlastností látek tohoto typu na konstituci byly připraveny nové deriváty, které odpovídají obecnému vzorci I, a to 2-p-chlorfenyl-, 2-p-isopropylfenyl- a 2-p-isobutylfenyl-2-karboxyethylester kyseliny 1-p-chlorbenzoyl-5-methoxy-2-methyl-3-indolyloctové

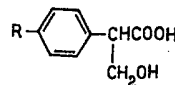
2

a srovnávány s nesubstituovaným esterem /R = H/. Rovněž tyto látky prokázaly ve srovnání se standardem statisticky významnou terapeutickou účinnost v obvyklých testech /kaolinový a adjuvantní edém/ na krysách po orálním podání a nízkou toxicitu.

Toxicita nových derivátů obecného vzorce I, stanovená po orální aplikaci myším, vyjádřená hodnotou LD₅₀, činila 130 až 170 mg/kg. Terapeutický účinek, zjišťovaný a hodnocený u výše zmíněných experimentálních zánětů po dávkách 3 a 10 mg/kg, podávaných orálně, vykázal statisticky významné procento inhibice zánětů, a to 20 až 50 % u kaolinového edému a 50 až 57 % u adjuvantního edému ve srovnání s hodnotami standardu, tj. s 20 až 35 %, resp. 42 až 56 %.

Z uvedeného je patrné, že látky podle vynálezu mají příznivý terapeutický index, ve srovnání s indometacinem dokonce mimořádně příznivý.

Sloučeniny obecného vzorce I lze výhodně připravovat tak, že se imidazolid kyseliny 1-p-chlorbenzoyl-5-methoxy-2-methyl-3-indolyloctové, připravený z kyseliny N,N'-karbonyldiimidazolu v prostředí netečného organického rozpouštědla, s výhodou dichlormethanu, nechá reagovat s derivátem kyseliny 3-hydroxy-2-fenylpropionové obecného vzorce II



(II)

ve kterém R značí totéž co ve vzorci I, a vzniklý surový ester se čistí přes sůl s organickou bází, s výhodou s cyklohexylaminem.

Při praktickém provedení se účelně postupuje tak, že se nejprve reakcí kyseliny 1-p-chlorbenzoyl-5-methoxy-2-methyl-3-indolyloctové s N,N'-karbonyldiimidazolem v prostředí dichlormethanu připraví příslušný imidazolid, který se v další fázi in situ nechá reagovat při teplotě místnosti s derivátem obecného vzorce II za vzniku žádaného esteru. Získaný surový ester obsahuje určitý podíl výchozí nezreagované kyseliny, která se krystalizací odstraňuje jen velmi obtížně a s velkými ztrátami. Výhodný způsob čištění spočívá v tom, že se surový ester převádí v prostředí acetonu na cyklohexylamoniovou sůl, která se vyloučí z roztoku v dostatečně čisté formě. Z matečného louhu je možné, je-li to žádoucí, regenerovat výchozí kyselinu. Žádaný čistý ester se z cyklohexylamoniové soli uvolní přebytkem vodné kyseliny chlorovodíkové.

Bližší podrobnosti jsou uvedeny v následujících příkladech provedení.

Příklady provedení

P ř í k l a d 1

K roztoku 1,67 g 97% N,N'-karbonyldiimidazolu ve 20 ml bezvodého dichlormethanu se v atmosféře dusíku přidá za míchání při teplotě místnosti 3,58 g kyseliny 1-p-chlorbenzoyl-5-methoxy-2-methyl-3-indolyloctové. Po 5 minutách míchání se přidá 2,01 g kyseliny 2-p-chlorfenyl-3-hydroxypropionové a v míchání se pokračuje 6 hodin. Reakční směs se ponechá stát 16 hodin při teplotě místnosti, promyje se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou do neutrální reakce.

Po vysušení síranem hořečnatým se rozpuštědlo oddestiluje za sníženého tlaku k suchu, čímž se získá 4,70 g surového produktu obsahujícího přibližně 25 až 30 % hmot. výchozí kyseliny indolyloctové. Cyklohexylamoniová sůl esteru se připraví tak, že se k roztoku 3,92 g surového produktu ve 40 ml bezvodého acetonu přidá roztok 0,53 g cyklohexylaminu v 8 ml bezvodého acetonu a směs se ponechá 24 hodin stát při teplotě místnosti. Z roztoku vykrystaluje

2,1 g soli esteru s cyklohexylaminem, t. t. 154 až 155 °C.

Po přidání roztoku 0,23 g cyklohexylaminu ve 2 ml bezvodého acetonu k matečnému louhu po oddělení cyklohexylamoniové soli esteru se získá 0,50 g cyklohexylamoniové soli výchozí indolyloctové kyseliny.

Cyklohexylamoniová sůl esteru se rozloží přebytkem asi 20% vodné kyseliny chlorovodíkové v přítomnosti etheru. Etherický roztok, obsahující uvolněný ester, se promyje vodou do neutrální reakce, vysuší bezvodým síranem hořečnatým a zahustí k suchu. Ze 2 g soli esteru se získá 1,72 g čistého esteru, t. t. 129 až 130 °C /nitromethan/.

P ř í k l a d 2

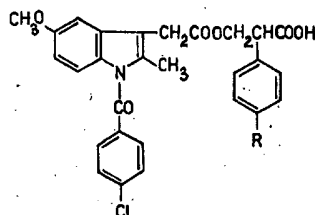
Stejně jako v předchozím příkladě se ze 3,58 g kyseliny 1-p-chlorbenzoyl-5-methoxy-2-methyl-3-indolyloctové a 2,08 g kyseliny 2-p-isopropylfenyl-3-hydroxypropionové získá 4,88 g surového esteru, obsahujícího 25 až 30 % hmot. výchozí kyseliny indolyloctové. Ze 4,05 g surového esteru a 0,53 g cyklohexylaminu se získá 2,25 g cyklohexylamoniové soli esteru, t. t. 148 až 150 °C, a z matečných louhů po přidání 0,23 g cyklohexylaminu 0,6 g cyklohexylamoniové soli výchozí indolyloctové kyseliny; 2,25 g soli esteru poskytne rozkladem zředěnou kyselinou chlorovodíkovou 1,9 g čistého esteru, t. t. 139 až 140 °C /nitromethan/.

P ř í k l a d 3

Stejně jako v příkladu 1 se ze 3,58 g kyseliny 1-p-chlorbenzoyl-5-methoxy-2-methyl-3-indolyloctové a 2,22 g kyseliny 2-p-isobutylfenyl-3-hydroxypropionové získá 5,03 g surového esteru, obsahujícího 15 až 20 % hmot. výchozí kyseliny indolyloctové. Ze 3,95 g surového esteru a 0,5 g cyklohexylaminu se získá 2,62 g cyklohexylamoniové soli, t. t. 139 až 141 °C a z matečných louhů po přidání 0,2 g cyklohexylaminu 0,7 g cyklohexylamoniové soli výchozí indolyloctové kyseliny. Z 2,62 g soli esteru se získají rozkladem vodnou kyselinou chlorovodíkovou 2 g čistého esteru, t. t. 79 až 81 °C /75% vodný ethanol/.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Deriváty 2-fenyl-2-karboxyethylesteru kyseliny 1-p-chlorbenzoyl-5-methoxy-2-methyl-3-indolyloctové obecného vzorce I



(I)

ve kterém R značí atom chloru, isopropylovou nebo isobutylovou skupinu.