



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 9.V.1963 (P 101 526)

Pierwszeństwo: 20.II.1963 Niemiecka
Republika Demokratyczna

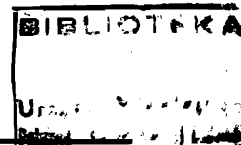
Opublikowano: 18.XII.1965

Kl. 12p, 2

MKP C 07 d

27/48

UKD



Współtwórcy wynalazku: Andreas Schumann, Bernd Fritzsche, dr Joachim Arzt

Właściciel patentu: VEB Arzneimittelwerk Dresden, Drezno (Niemiecka
Republika Demokratyczna)

Sposób wytwarzania nowych nieszkodliwych fizjologicznie pochodnych N-acylowych 5-aminoizindoliny

1

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania pochodnych N-acylowych 5-aminoizindoliny o wzorach 1 oraz 2, w których **R** oznacza resztę alifatyczną o 1—4 atomach węgla ewentualnie rozgałęzioną resztę fenyłową, pirydyłową lub benzylową, ewentualnie podstawioną atomem chloru, grupą metylową, hydroksylową, aminową lub metoksyłową, zaś **R¹** oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla albo atom wodoru.

Wiadomo, że korzystne działanie uśmierzające, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne 5-aminoizindoliny można tylko wtedy wykorzystać do celów leczniczych, gdy zmniejszy się duża zasadowość tego związku przez wytworzenie soli.

Stwierdzono, że przez acylowanie pochodnych izindoliny można otrzymywać nowe związki monoacylowe, które podobnie jak i ich sole posiadają korzystne właściwości fizjologiczne, przy czym w przeciwieństwie do soli 5-aminoizindoliny odznaczają się przedłużonym działaniem.

Według wynalazku reszty acylowe wprowadza się w ten sposób, że 5-nitroizindolinę o wzorze 3, lub 5-aminoizindolinę o wzorze 4, w którym **R**

2

oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub dającą się usuwać grupę ochraniającą, zwłaszcza resztę formylową, a **R** ma wyżej podane znaczenie, ogrzewa się do temperatury 60—90°C w obojętnym rozpuszczalniku zwłaszcza w benzenie, w obecności pirydyny, lub w nadmiarze odpowiedniego kwasu oraz w obecności soli alkalicznej tego kwasu, z halogenkiem lub bezwodnikiem organicznego kwasu, po czym po wyosobnieniu pochodnej acylowej, ewentualnie redukuje się grupę nitrową do grupy aminowej, lub usuwa grupę ochraniającą.

Pochodne acylowe wytworzone sposobem według wynalazku oraz ich sole działają w wysokim stopniu uśmierzająco, przeciwzapalnie i przeciwgorączkowo. Niektóre z nich, jak np. 2-acetylo-5-aminoizindolina wykazują znacznie silniejsze działanie od soli 5-aminoizindoliny, inne jak np. 2-benzoilo-5-aminoizindolina oprócz działania uśmierzającego powodują około godzinny sen u doświadczalnego zwierzęcia.

Niżej podana tablica przedstawia wyniki testów przeprowadzonych na myszach.

Substancja	Toksyczność LD ₅₀ i. p.*) mg/kg	Działanie usmierzające ED ₅₀ i. p. mg/kg	Działanie przeciwwzapalne Pletysmometryczne okreś- lenie zmian objętości łap i. p. mg/kg	Działanie przeciwwgorączkowe dla obniżenia gorączki pira- zydowej u królików. Wyma- gana dawka i. p. mg/kg
chlorowodorek 2-acetylo-5-amino- izoindoliny	620	50	50	10
chlorowodorek 2-propionilo-5-amino- izoindoliny	200	8	100	10
chlorowodorek 2-benzoilo-5-amino- izoindoliny	210	7	10	10
dwuchlorowodorek 2-nikotynoilo-5-amino- izoindoliny	500	190	100	100
chlorowodorek 2-metylo-5-benzoilo- izoindoliny	150	50	100	100
chlorowodorek 5-ben- zoiloaminoizoindoliny	350	100	—	—
chlorowodorek 5-salicy- loaminoizoindoliny	1000	130	10	50
chlorowodorek kodeiny	250	10	—	—
amidopiryna	320	10	100	—
sód fenylobutazonu	—	—	100	—

*) i. p. oznacza wprowadzenie środka śródotrzewnie

Niżej podane przykłady bliżej wyjaśniają wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 6,1 g (37,2 milimoli) 5-nitroizoindoliny rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego benzenu. Po dodaniu 30 ml bezwodnej pirydyny wkrapla się mieszając 17,23 g (111,6 milimoli) chlorku fenylacetyle. Po 30-minutowym ogrzewaniu w łaźni wodnej o temperaturze 60–70°C wlewa się do wody, oddziela warstwę benzenową a fazę wodną ekstrahuje za pomocą 100 ml benzenu.

Połączone roztwory benzenowe przemywa się do reakcji obojętnej, suszy i osad wytrąca eterem. Otrzymaną 2-fenylacetyle-5-nitroizoindolinę, po przekrystalizowaniu z acetonu lub etanolu, ewentualnie z dodatkiem węgla, uwodornia się w znany sposób wodorem w obecności dodanego tlenu paladalu, w roztworze metanolu, do 2-fenylacetyle-5-aminoizoindoliny.

Po skończonej redukcji katalizator odsącza się, rozpuszczalnik odparowuje, a pozostałość zobojętnia się wobec oranżu metylowego za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego. Po przekrystalizowaniu pozostałości z metanolu otrzymuje się 8,4 g (= 78,5%) chlorowodoru 2-fenylacetyle-5-aminoizoindoliny o temperaturze topnienia 236–238°C (w zatopionej rurce).

Przykład II. Analogicznie jak w przykładzie I poddaje się reakcji 6,1 g (37,2 milimoli) 5-nitro-

izoindoliny z 15 g (111,6 milimoli) chlorku nikotynoilu. Produkt reakcji uwodornia się jak w przykładzie I do 2-nikotynoilo-5-aminoizoindoliny. Wydajność: 7,4 g (= 63%) chlorowodoru 2-nikotynoilo-5-aminoizoindoliny. Temperatura topnienia 260–261°C (w zatopionej rurce).

Przykład III. Analogicznie jak w przykładzie I poddaje się reakcji 15,7 g (111,6 milimoli) chlorku benzoilu. Produkt reakcji uwodornia się jak w przykładzie I do 2-benzoilo-5-aminoizoindoliny. Wydajność: 7,25 g (= 71,1%) chlorowodoru 2-benzoilo-5-aminoizoindoliny. Temperatura topnienia 230–233°C.

Przykład IV. Analogicznie jak w przykładzie I rozpuszcza się 6,1 g (37,2 milimoli) 5-nitroizoindoliny w 100 ml bezwodnego benzolu, dodaje się 30 ml pirydyny i 11,3 g (111,6 milimoli) bezwodnika kwasu octowego i ogrzewa do temperatury 90°C w ciągu 30 minut. Po ochłodzeniu dolewa się 500 ml wody, oddziela warstwę benzolu, pozostawia na przeciąg 1 godziny, odsącza się osad z fazy wodnej. Roztwór benzolowy przemywa się, suszy i wytrąca 200 ml eteru naftowego. Oczyszczony osad po dodaniu węgla krystalizuje się etanolem. Uwodornienie do 2-acetylo-5-aminoizoindoliny następuje jak w przykładzie I. Wydajność: 5,75 g (= 72,7%) chlorowodoru 2-acetylo-5-aminoizoindoliny. Temperatura topnienia 229–231°C (w zatopionej rurce).

Przykład V. Analogicznie jak w przykładzie I poddaje się reakcji 6,1 g (37,2 milimoli) 5-nitroizoindoliny z 20,7 g (111,6 milimoli) chlorku p-nitrobenzoilu. Produkt reakcji uwodornia się jak w przykładzie I do 2-p-aminobenzoilo-5-aminoizoindoliny. Wydajność: 8,5 g (= 70%) dwuchlorowodoru 2-p-aminobenzoilo-5-aminoizoindoliny. Temperatura topnienia 268–269°C (w zatopionej rurce).

Przykład VI. Analogicznie jak w przykładzie I poddaje się reakcji 6,1 g (37,2 milimoli) 5-nitroizoindoliny z 11,8 g (111,6 milimoli) chlorku izobutyrylo-5-aminoizoindoliny. Wydajność: 7,3 g (= 81,8%) chlorowodoru 2-izobutyrylo-5-aminoizoindoliny. Temperatura topnienia 225–227°C (w zatopionej rurce) z rozkładem.

Przykład VII. Analogicznie jak w przykładzie I poddaje się reakcji 6,1 g (37,2 milimoli) 5-nitroizoindoliny z 13,4 g (111,6 milimoli) chlorku n-walerylu. Produkt reakcji uwodornia się jak w przykładzie I. Wydajność: 6,0 g (= 67,2%) chlorowodoru 2-n-walerylo-5-aminoizoindoliny. Temperatura topnienia 223–226°C (w zatopionej rurce) z rozkładem.

Przykład VIII. 3,0 g (20 milimoli) 2-metylo-5-aminoizoindoliny rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego benzolu. Po dodaniu 15 ml bezwodnej pirydyny wkrapla się mieszając 2,8 g (30 milimoli) chlorku propionyle, po czym ogrzewa się w ciągu godziny w łaźni wodnej o temperaturze 60–70°C. Po wlaniu do wody oddziela się war-

stwę benzolu i ponownie ekstrahuje fazę wodną 50 ml benzolu. Połączone roztwory benzolu przemycia się do reakcji obojętnej suszy i zagęszcza. Pozostałość zubożoną się 1 n HCl i suszy. Po przekrystalizowaniu z metanolu z dodatkiem węgla otrzymuje się 3,1 g (= 64,3%) chlorowodoru 2-metylo-5-propionyloaminoizindoliny. Temperatura topnienia 198—200°C.

Przykład IX. Analogicznie jak w przykładzie VIII poddaje się reakcji (20 milimoli) 2-metylo-5-aminoizindoliny z 3,2 g (30 milimoli) chloru n-butyrylu. Mieszaniny reakcyjne wlewa się do wody, oddziela benzol i ekstrahuje z 500 ml estru etylowego kwasu octowego. Połączone roztwory estru etylowego, kwasu octowego i benzolu zagęszcza się do sucha. Po przekrystalizowaniu z metanolu z dodatkiem octu otrzymuje się 1,38 (= 58,3%) monowodzianu 2-metylo-5-n-butyryloaminoizindoliny o temperaturze topnienia 54—57°C.

Przykład X. 8,1 g (50 milimoli) 2-etylo-5-aminoizindoliny miesza się z 4,1 g bezwodnego octanu sodowego i 7 ml kwasu octowego. Po dodaniu 7,7 g (75 milimoli) bezwodnika octowego ogrzewa się w ciągu 60 minut do temperatury 90°C i wlewa do 100 ml wody. Po dodaniu 20 ml 40%-owego ługu sodowego wytrąca się 2-etylo-5-acetyloaminoizindolinę, odsącza i suszy na glinie. Produkt reakcji rozpuszcza się w 200 ml benzolu i dodaje 5 g tlenku glinu i ogrzewa w ciągu 15 minut pod chłodnicą zwrotną. Rozpuszczalnik odfiltrowuje się i pozostałość zubożoną 1 n HCl. Roztwór odbarwia się węglem, suszy i pozostałość przekrystalizowuje z eteru metanolu. Wydajność chloru 2-etylo-5-acetyloaminoizindoliny: 6,2 g (= 51%). Temperatura topnienia 225—226°C.

Przykład XI. 6,0 g (40 milimoli) 2-metylo-5-aminoizindoliny poddaje się reakcji analogicznie jak w przykładzie VIII, z 14,0 g (60 milimoli) chloru 3,4,5-trójmetyloksybenzoilu. Po przekrystalizowaniu z estru etylowego kwasu octowego z dodatkiem węgla otrzymuje się 11,0 g (= 75,5%) monowodzianu 2-metylo-5-(3',4',5-trójmetyloksynenzoiolo)-aminoizindoliny.

Przykład XII. 5,36 g (40 milimoli) 5-aminoizindoliny i 2,70 g (25 milimoli) estru etylowego kwasu mrówkowego ogrzewa się w szklanym autoklawie w ciągu 2—3 godzin do temperatury 100°C. Po ochłodzeniu następuje zestalenie. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się 5,6 g (= 78,3%) 2-formylo-5-aminoizindoliny o temperaturze topnienia 162—164°C.

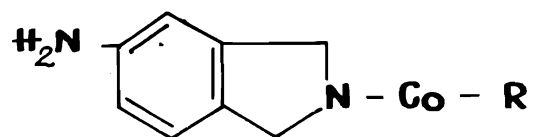
Przykład XIII. 5,95 g (37,2 milimola) 2-formylo-5-aminoizindoliny poddaje się reakcji analogicznie jak w przykładzie VIII z 15,7 g (111,6 milimola) chloru benzoilu, analogicznie jak w przykładzie I. Otrzymaną 2-formylo-5-benzoilaminoizindolinę odformylowuje się przez pozostawienie jej w ciągu 2 dni w rozcieńczonym kwasie solnym i przerabia w zwykły sposób. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się 8,5 g (= 83,2%) chlorowodoru 5-benzoilaminoizindoliny, który ogrzewany rozkłada się bez stopienia się.

Przykład XIV. Przez reakcję 5,95 g (37,2 milimoli) 2-formylo-5-aminoizindoliny z 17,5 g (111,6 milimola) chloru salicylu i z następnym odformylowaniem prowadzonym analogicznie jak w przykładzie XIII, otrzymuje się 9,0 g (73,2%) chlorowodoru 5-salicyloaminoizindoliny o temperaturze topnienia 216—218°C.

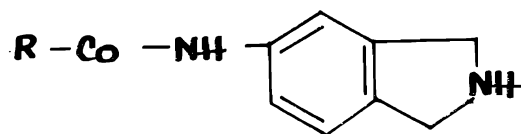
Przykład XV. Analogicznie jak w przykładzie IX poddaje się reakcji 3,0 g (20 milimola) 2-metylo-5-aminoizindoliny z 3,2 g (30 milimoli) chloru izobutyrylu. Wydajność: 1,26 g (= 53,4%) monowodzianu 2-metylo-5-izobutyryloaminoizindoliny. Temperatura topnienia: 117—118°C.

Zastrzeżenie patentowe

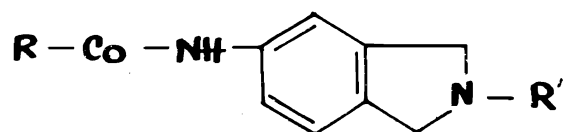
Sposób wytwarzania nowych, nieszkodliwych fizjologicznie pochodnych N-acylowych 5-aminoizindoliny o wzorach 1 i 2, w których **R** oznacza resztę alifatyczną o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o 1—4 atomach węgla, resztę fenyłową ewentualnie podstawioną atomem chloru, grupą metylową, hydroksylową, aminową albo metoksyłową, resztę pirydylową lub benzyłową, zaś **R'** oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub atom wodoru, **znamienny tym**, że 5-nitroizindolinę o wzorze 3, albo 5-aminoizindolinę o wzorze 4, w których to wzorach **R'** oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub grupę ochraniającą szczególnie resztę formylową, a **R** ma wyżej podane znaczenie, ogrzewa się w obojętnym rozpuszczalniku takim jak benzen, w obecności środka wiążącego kwas, szczególnie pirydyny lub w nadmiarze odpowiedniego kwasu i w obecności soli alkalicznej tego kwasu, z halogenkiem lub bezwodnikiem ograniczonego kwasu do temperatury 60—90°C w ciągu 30—60 minut i po wyosobnieniu pochodnych acylowych ewentualnie redukuje się grupę nitrową do grupy aminowej albo usuwa grupę ochraniającą.



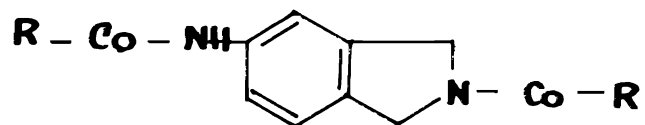
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4