(19) *HU*

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11) **187 338**

A bejelentés napja: (22) 81. 07. 15 (21) 2076/81

Nemzetközi osztályjelzet: (51) NSZO: C 07 D 401 12

A bejelentés elsőbbsége: (33) DE: (32) 80. 09. 10. (P 30 34 005. 7)

A közzététel napja: (41) (42) 1983. 12. 28.

Megjelent: (45) 1988. 04. 29.

Országos Találmányi Hivatal Szabadalmi Tár. TULAJDONA

Feltaláló(k): (72)
BETZING Hans, vegyész, Kerpen-Horrem, LEYCK Sigurd, biológus, Brauweiler, DE

Szabadalmas: (73)
A. Nattermann et Cie. GmbH., Köln, DE

(54) **ELJÁRÁS INDOL-ECETSAV SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

(57) KIVONAT

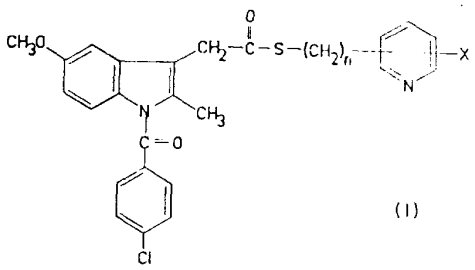
A találmány új indol-ecetsav-származékok előállítására alkalmas eljárásra vonatkozik.

Az új indol-ecetsav-származékok az (I) általános képletnek felelnek meg. A képletben

X jelentése hidrogénatom, fluoratom, klóratom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport, és n értéke 0, 1, 2 vagy 3 szám.

A találmány kiterjed e vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóinak az előállítására is.

Az (I) általános képletű vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerek reumás betegek kezelésére használhatók.



(I)

A találmány szerinti eljárás kiterjed e vegyületek gyógyszerészetileg összeférhető, gyógyászatilag elfogadható savaddiciós sóinak, így hidrokloridjainak, fumarátjainak, tartarátjainak, szukcinátjainak, 2-ketoglutarátjainak, citrátjainak, szalicilátjainak vagy acetilszalicilátjainak az előállítására is.

Értékes tulajdonságaik miatt a legelőnyösebb azok az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, ahol X hidrogénatom és n értéke 1.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány szerint úgy állítjuk elő, hogy

a) 1-(p-klórbenzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-3-ecetsav-kloridot valamely (II) általános képletű vegyület alkálifémsójával, különösen nátrium- vagy káliumsójával, ahol X és n jelentése a fent megadottakkal egyezik, szerves oldószerben, így ciklusos vagy alifás szénhidrogénben vagy halogénezett szénhidrogénben, különösen toluolban, benzolban, hexánban, kloroformban, dimetilformamidban vagy diklórmetánban, reagáltatunk, vagy

b) 1-(p-klórbenzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-3-ecetsavat valamely (II) általános képletű vegyülettel reagáltatunk karbodiimid, különösen N,N'-diciklohexil-karbodiimid jelenlétében, vagy N,N-dimetilfoszforamiddiklorid és egy gyenge bázis (így piridin, trietilamin vagy káliumkarbonát) jelenlétében közömbös szerves oldószerben, így toluolban, benzolban, hexánban, dimetilformamidban vagy diklórmetánban, vagy

c) 1-(p-klórbenzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-3-ecetsav 1–4 szénatomos alkilészterét, különösen metil- vagy etilészterét, valamely (II) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk közömbös szerves oldószerben, így toluolban, benzolban, hexánban vagy dimetilformamidban, különösen diklórmetánban, valamely szénhidrogénben oldott trimetil-alumínium jelenlétében,

és kívánt esetben a keletkező terméket gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóvá alakítjuk.

A találmány szerinti fenti eljárásokat 0 °C és 60 °C, előnyösen 20 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten végezzük. A c) eljárás szerinti reakciót előnyösen védőgáz jelenlétében folytatjuk le.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek trombózisellenes, arterioszklerózis-ellenes, fájdalomcsillapító és különösen gyulladáscsökkentő hatásúak. Ezek a vegyületek gyógyszerkészítmények alakjában különösen jól használhatók reumás betegségekben, így arthrosisban vagy krónikus polyarthritisben, szenvedő betegek gyógyítására. Az új vegyületekre különösen az jellemző, hogy nagyon jó a kompatibilitásuk, mivel kevésbé toxikusak, mint az ismert gyulladásellenes készítmények és a gyomor jól elviseli azokat, mivel például nem okoznak gyomorfekélyt vagy nem ingerlik a gyomrot és a bélrendszert.

A gyulladáscsökkentő hatást patkányok mancsának ödéma-vizsgálatával tesztelték, J. Hillebrecht szerint (Arzneim. Forsch. 1954, Vol. 2, 607. o.)

A kapott eredményeket az I. táblázat szemlélteti.

I. táblázat

Dózis mg/kg perorálisan	A 2. példa szerinti vegyület, százalékos gátlás	A 4 165 428 sz. USA szabadalmi leírás 18. vegyülete, százalékos gátlás
0,1	−12	−19
1,0	−18	−21
10,0	−52	−29

Mint a táblázat adataiból kitűnik, a találmányunk szerinti vegyület 1 és 10 mg/kg közötti dózisban alkalmazva, egyértelműen növekvő hatást mutat. Ezzel szemben az ismert vegyület hatása a dózis növelésével csupán kis mértékben nő és 10 mg/kg dózisnál nem csökkenti kellően a gyulladást.

Az adjuváns-artritisz-teszt is azt igazolja, hogy a találmányunk szerinti vegyületek hatása jobb, mint az ismerteké.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményeket önmagában ismert módon állíthatjuk elő. Így az (I) általános képletnek megfelelő vegyületeket gyógyszerészetileg elfogadható hígítóanyagokkal és/vagy vivőanyagokkal kombináljuk és a szokásos módon formázzuk. A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményeket mind az embergyógyászatban, mind az állatgyógyászatban alkalmazhatjuk, így szisztémiás formában feltéve, hogy megfelelő vér- és szövetszintet kapunk. Az alkalmas adagokat orálisan, rektálisan vagy parenterálisan adhatjuk be. Előnyösen olyan gyógyszerkészítményeket használunk, amelyek lehetővé teszik az egyes adagokban való beadást. Ilyen alkalmas formák a tabletták, drazsék, kapszulák, kúpok, granulátumok, oldatok, emulziók, szuszpenziók, szólok és a gélek. A beadható hatóanyagmennyiség általában 20–500 mg naponta, előnyösen 30–200 mg naponta, és a beadás történhet egy adagban vagy több adagban, előnyösen naponta háromszor, szükség esetén kétszer.

Alkalmas vivőanyagok az orálisan beadható gyógyszerek készítésére, például tabletták, kapszulák, granulátumok vagy porok előállítására, előnyösen a kalciumkarbonát, kalciumfoszfát, keményítő, cukor, laktóz, talkum, magnéziumsztearát, zselatin, polivinilpirrolidon, arabgumi, szorbitol, mikrokristályos cellulóz, polietilénglikol, karboximetilcellulóz, sellak és hasonló anyagok. A tablettákat a szokásos módon bevonhatjuk. Orális beadásra a folyékony készítmények vizes vagy olajos szuszpenziók vagy oldatok lehetnek. A készítmények porok is lehetnek olyan töltőanyagokkal, amelyeket fagyasztva szárítással állítunk elő. Az ilyen termékeket beadás előtt feloldjuk.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények rektális beadásra kúpok alakjában állíthatók elő, amelyek megfelelő gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagokat, így polietilénglikolt, lanolint, kakaóvajat és hasonlókat tartalmaznak. Az (I) képletű hatóanyagokat tartalmazó készítményeket külső használatra alkalmas formában is előállíthatjuk. Ilyenek a balzsamok és a krémek, amelyek a szokásos adalékanyagokkal készíthetők.

A következő példák a találmány szerinti eljárás további bemutatására szolgálnak, de a találmány köre nem korlátozódik csupán a példákban leírt kiviteli módokra.

1. példa

1-(p-klórbenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indilecetsav-2-piridil-metiltiolészter b) eljárás szerinti előállítására

6,5 g (0,018 mól) 1-(p-klórbenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolecetsavat feloldunk 60 ml kloroformban. Az oldathoz hozzáadunk 2,9 g (0,023 mól) 2-merkaptometilpiridint és 4,9 g (0,023 mól) N,N'-diciklohexilkarbodiimidet. A reakcióelegyet 24 óra hosszat keverjük nedvesség kizárása mellett. A kivált csapadékot szűréssel elkülönítjük és az oldatból az oldószert vákuumban kidesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, eluáló szerként 1 : 1 arányú kloroform–hexán-elegyet használunk.

Kitermelés: 7,1 g (az elméleti hozam 84,7%-a)

Op. 153–154 °C.

Elemi analízis $C_{25}H_{22}O_3N_2SCl$ képletre.

számított:

C 63,21; H 4,57; N 5,88; S 6,72%

talált:

C 64,44; H 4,74; N 6,01; S 6,88%

2. példa

1-(p-klórbenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolecetsav-3-piridil-metiltioészter a) eljárás szerinti előállítása

34,2 g (0,1 mól) 1-(p-klórbenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolecetsavkloridot (amelyet a megfelelő indolecetsav-származékból készítünk oxalilkloriddal való reakció útján) feloldunk 500 ml vízmentes diklórmetánban. Az oldathoz nedvesség kizárása mellett hozzáadunk 16,2 g (0,12 mól) 3-merkaptometilpiridin-nátriumsót és a reakcióelegyet 6 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük ugyancsak nedvesség kizárása mellett. A kicsapódott nátriumkloridot szűréssel elkülönítjük és a szűrletből az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A kapott reakcióterméket szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást kloroformmal végezzük.

Kitermelés: 33 g (az elméleti hozam 70,8%-a)

Op. 127–128 °C

Hidroklorid olvadáspontja: 159–161 °C (metanol/éter-elegyből).

3. példa

1-(p-klórbenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolecetsav-3-(3-piridil)-propiltioészter c) eljárás szerinti előállítása

5,76 g trimetilalumínium-oldatot (amely 8 ml 25%-os trimetilalumínium-oldat hexánnal elkészítve és 0,02 mól trimetilalumíniumot tartalmaz) feloldunk 40 ml vízmentes metilénkloridban és 0 °C-ra hűtjük. Az oldathoz keverés közben és nedvesség kizárása mellett nitrogéngáz atmoszférában hozzáadunk 2,74 g (0,02 mól) 3-(3-piridil)-1-propilmerkaptánt. A reakcióelegyet 15–20 percig szobahőmérsékleten tartjuk és utána hozzáadjuk 8,12 g (0,02 mól) 1-(p-klórbenzoil)-5-metoxi-2-metil-1-indolecetsav-etil-észter 5 ml metilénkloriddal készített oldatát. A reakcióelegyet keverjük és ugyanakkor nitrogéngázt vezetünk védőgázként a reakcióedénybe, majd a keverést a reakció befejeződéséig folytatjuk, amelyet vékonyrétegkromatográfiával ellenőrizünk. Ezután körülbelül 100 ml étert adunk a reakcióelegyhez és a keletkező oldatot először 3%-os vizes hidrogénklorid-oldattal, utána pedig 5%-os vizes lúgos oldattal együtt rázzuk.

Az éteres fázist vízmentes nátriumszulfát felett szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, az eluálást kloroformmal végezzük.

Kitermelés: 8,5 g (az elméleti hozam 89,9%-a). A termék kissé sárgás higroszkópos anyag, amelynek az R_f értéke 0,813 (előregyártott szilikagél lapokat alkalmazunk), az eluálószer 95 : 5 arányú kloroform–metanol-elegy.

Elemi analízis $C_{27}H_{26}O_3N_2SCl$ képletre számított:

C 65,65; H 5,31; N 5,6; S 6,48%

talált:

C 63,91; H 5,18; N 5,42; S 6,52%

A szalicilát olvadáspontja 224–225 °C.

Az 1–3. példákban leírt módon állítjuk elő az (Ia) általános képletnek megfelelő alábbi vegyületeket is.

Példa	n	Py	Só	Op.(°C)
4	2	2-piridil	hidroklorid	125–126*
5	1	4-piridil	–	207–209
6	1	6-metil-3-piridil	–	136–139
7	0	2-piridil	–	175–176
8	1	6-klór-2-piridil	–	168–170
9	1	5-fluor-2-piridil	–	165–166
10	1	3-piridil	fumarát	127
11	1	2-piridil	acetil-szalicilát	210–211

* higroszkópos

12. példa

Tabletták

1-(p-klórbenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolecetsav-43-piridilmetiltioészter	30 mg
laktóz	150 mg
kristályos cellulóz	50 mg
kalcium-karboximetilcellulóz	7 mg
magnéziumsztearát	3 mg

A fenti alkotókat szokásosan összekeverjük, granuláljuk és keményzselatin kapszulákba töltjük.

13. példa

Kapszulák

1-(p-klórbenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indol-

ecetsav-3-piridilmetiltioészter	50 mg
talkum	5 mg
Aerosil 200	10 mg

A fenti alkotókat összekeverjük, granuláljuk és keményzselatin kapszulákba töltjük.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű indol-ecetsavszármazékok és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, a képletben

X jelentése hidrogénatom, fluoratom, klóratom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport, n értéke 0, 1, 2 vagy 3, *azzal jellemezve*, hogy

a) 1-(p-klórbenzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-3-ecetsav-kloridot valamely (II) általános képletű vegyület, ahol X és n jelentése a fenti, alkálifémsójával reagáltatunk közömbös szerves oldószerben, vagy

b) 1-(p-klórbenzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-3-ecetsavat valamely (II) általános képletű vegyülettel reagáltatunk karbodiimid vagy valamilyen karbodiimidszármazék jelenlétében, vagy N,N-dimetilfoszforamiddiklorid és egy gyenge bázis jelenlétében, közömbös szerves oldószerben, vagy

c) 1-(p-klórbenzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-3-ecetsav 1–4 szénatomos alkilészterét valamely (II) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk trimetilalumínium jelenlétében, közömbös szerves oldószerben,

és kívánt esetben a kapott terméket savaddíciós sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy olyan (II) általános képletű vegyületet használunk, ahol X hidrogénatom, n értéke 1 és a $-(CH_2)_n-SH$ csoport a piridingyűrű 2-es helyzetében van.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (II) általános képletű vegyületet használunk, ahol X hidrogénatom, n értéke 1 és a $-(CH_2)_n-SH$ csoport a piridingyűrű 3-as helyzetében van.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (II) általános képletű vegyületet használunk, ahol X hidrogénatom, n értéke 2 és a $-(CH_2)_n-SH$ csoport a piridingyűrű 3-as helyzetében van.

5. Az 1. igénypont szerint eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (II) általános képletű vegyületet használunk, ahol X hidrogénatom, n értéke 3 és a $-(CH_2)_n-SH$ csoport a piridingyűrű 3-as helyzetében van,

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (II) általános képletű vegyületet használunk, ahol X hidrogénatom, n értéke 1 és a $-(CH_2)_n-SH$ csoport a piridingyűrű 4-es helyzetében van.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (II) általános képletű vegyületet használunk, ahol X jelentése 6-metilcsoport, n értéke 1 és a $-(CH_2)_n-SH$ csoport a piridingyűrű 3-as helyzetében van.

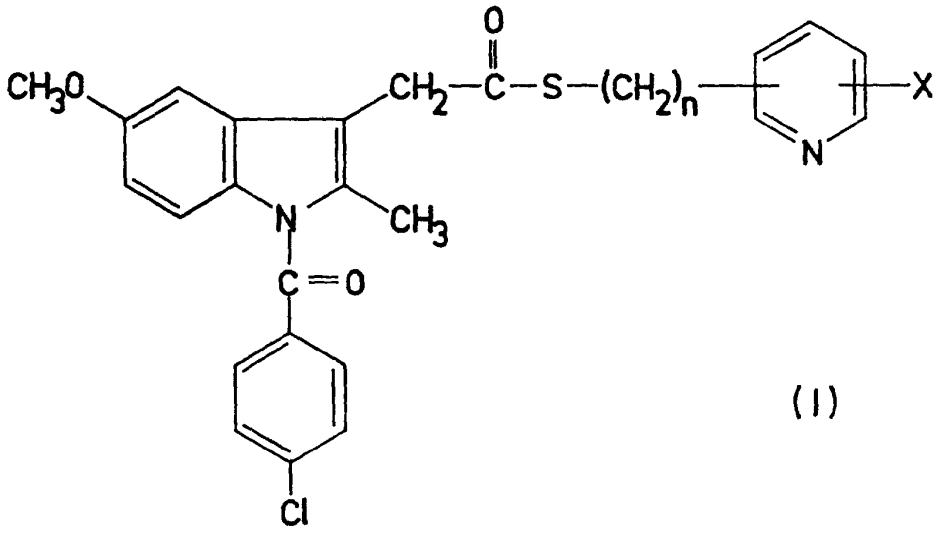
8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (II) általános képletű vegyületet használunk, ahol X hidrogénatom, n értéke 0 és a $-(CH_2)_n-SH$ csoport a piridingyűrű 2-es helyzetében van.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (II) általános képletű vegyületet használunk, ahol X jelentése 6-klóratom, n értéke 1 és a $-(CH_2)_n-SH$ csoport a piridingyűrű 2-es helyzetében van.

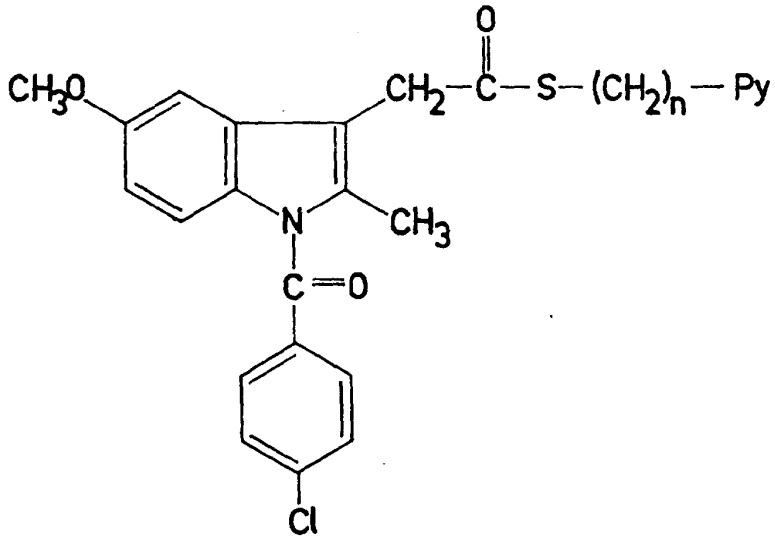
1 oldal rajz

4

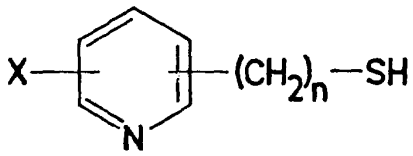
NSZO$_4$: C 07 D 401/12



(I)



(I.a)



(II)

5