

408226



PATENTE DE INVENCION

ICI CASE PH 24442(restricted)/

24956/25188/SPAIN.

F.C. 17-5-75

Int. Cl.²: C07D // A61K

408226

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS QUINAZOLIN-4-IL-INDOL-3-ILACETICOS.-

Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa, residente en Imperial Chemical House, Millbank, Londres S.W.1., Inglaterra.-

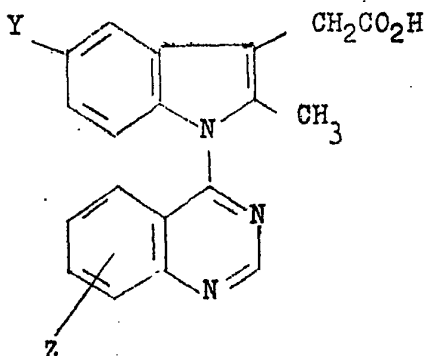
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos ácidos quinazolin-4-il-indol-3-ilacéticos que poseen actividad anti-inflamatoria y analgésica.

De acuerdo con la invención se proporciona un
5. procedimiento para preparar un compuesto de fórmula:

408226



5.

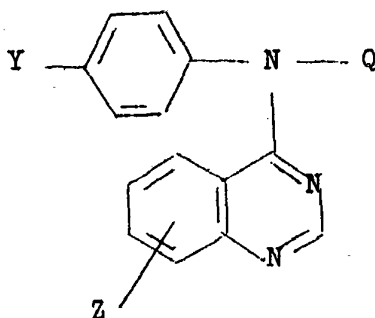


I

10.

en la que Y es hidrógeno o un radical metoxi y Z es un radical 7-cloro, 2-metilo o 2-metiltio; y sus sales de adición de bases, farmacéuticamente aceptables; que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

15.

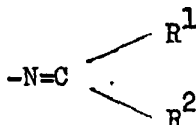


II

20.

en la que Y y Z se definen como anteriormente y Q es un radical amino (-NH₂) o un radical de fórmula:

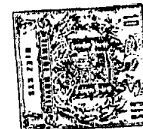
25.



III

30.

en la que R¹ es hidrógeno o un radical metilo y R² es un radical metilo o fenilo, o una sal de adición de ácido del



mismo, con ácido levulínico ($\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), a una temperatura de 40 a 150°C.

Una sal de adición de ácido adecuada del compuesto de fórmula II, es por ejemplo un hidrocloruro o hidrobromuro.

5.

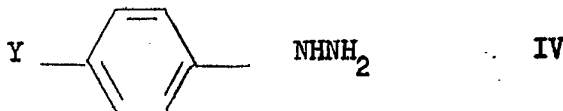
La reacción se puede efectuar calentando los reactantes a una temperatura de 40 a 150°C, pero más particularmente de 60 a 120°C. La reacción es preferiblemente efectuada en presencia de un ácido, por ejemplo en un exceso de ácido levulínico o ácido acético, o un ácido relativamente fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico.

10.

Las mismas condiciones de reacción son adecuadas para la preparación de cada producto definido.

15.

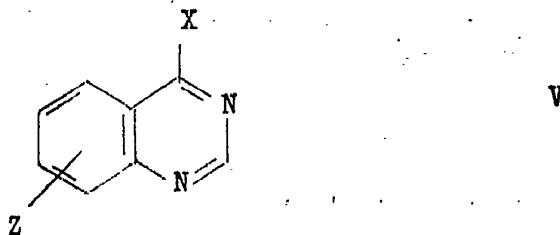
Los materiales de partida de fórmula II, que son hidrazinas, se pueden obtener por reacción de la fenilhidrazina adecuada de fórmula



20.

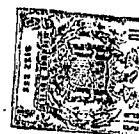
en la que Y se define como anteriormente, con un compuesto de fórmula

25.



30.

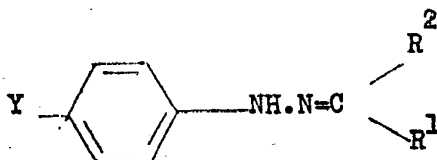
en la que Z se define como anteriormente y X es un átomo de cloro, bromo o yodo, en presencia de acetato sódico o un



hidrato del mismo, y en presencia de un disolvente, por ejemplo agua, benceno o 1,2-dimetoxietano.

5. Los restantes materiales de partida, es decir las hidrazonas de fórmula II, pueden obtenerse haciendo reaccionar la hidrazina apropiada de fórmula II con el aldehído o cetona apropiada de fórmula R^1COR^2 , en la cual R^1 y R^2 tienen los significados anteriormente expresados. Esta reacción puede ser llevada a cabo en un exceso de dicho aldehído o cetona y/o en presencia de un disolvente orgánico, por ejemplo benceno o tolueno. La reacción puede opcionalmente ser catalizada mediante un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido sulfúrico o acético. No obstante, un método preferido para sintetizar dichas hidrazonas, comprende la reacción de un compuesto de la fórmula:

15.



20.

con una haloquinazolina de fórmula V, bajo la influencia del calor, por ejemplo bajo reflujo, y en un disolvente orgánico seco, por ejemplo 1,2-dimetoxietano, y en donde Y, R^1 y R^2 tienen los significados anteriormente expresados.

25.

Los compuestos particularmente activos obtenidos mediante el proceso de este invento son ácido 1-(7-cloroquinazolin-4-il)-5-metoxi-2-metilindol-3-ilacético; ácido 5-metoxi-2-metil-1-(2-metiltioquinazolin-4-il)indol-3-ilacético; ácido 5-metoxi-2-metil-1-(2-metilquinazolin-4-il)indol-3-ilacético; y ácido 1-(7-cloroquinazolin-4-il)-2-metilindol-3-

30.



ilacético; y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención se ilustra por el siguiente ejemplo no limitativo.

5.

Ejemplo

10.

15.

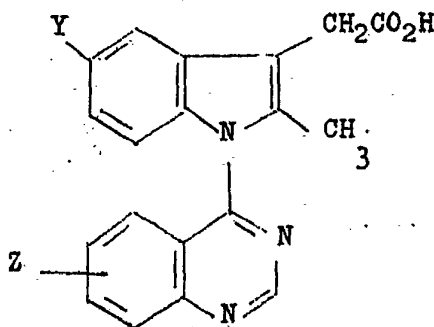
20.

Una mezcla de 25 g de hidrocloreuro de acetaldehído N^1 -1-(7-cloroquinazolin-4-il)p-metoxifenilhidrazona y 50 g de ácido levulínico, en 120 ml de ácido acético, se calentó bajo reflujo durante 1-2 horas. La mezcla rojo oscura fué entonces agregada a 1,5 l de agua. El sólido obtenido fué separado por filtración y disuelto en una mezcla de 50 ml de agua y 50 ml de solución acuosa de hidróxido de amonio 5N. La solución fué extractada con 3 x 50 ml de éter y la capa acuosa acidificada con ácido acético hasta pH 4. La mezcla fué entonces extractada con 3 x 50 ml de acetato de etilo y los extractos lavados con 30 ml de agua y luego con 30 ml de solución saturada de cloruro de sodio antes de secarse sobre sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente proporcionó un jarabe marrón oscuro que cristalizó tras la adición de 40 ml de metanol para dar 10,6 g de ácido 1-(7-cloroquinazolin-4-il)-5-metoxi-2-metilindol-3-ilacético como un sólido amarillo, p.f. 205-208°C.

25.

De manera similar, a partir de los correspondientes hidrocloreuros de acetaldehído hidrazonas, se obtuvieron los siguientes compuestos en rendimientos que oscilan entre 30 y 45%:

30.





408226

Y	Z	Punto de fusión, °C.
CH ₃ O	2-CH ₃	97-99 (semihidrato)
CH ₃ O	2-CH ₃ S	175-178
H	7-Cl	202-205
H	2-CH ₃	95-98 (semihidrato)
H	2-CH ₃ S	205-207

5.

10.

El hidrocloreuro de acetaldehido N¹-(7-cloroquinazolin-4-il)-p-metoxifenilhidrazona, de partida, se obtuvo como sigue:

15.

A una solución de 20 g de 4,7-dicloroquinazolina en 500 ml de 1,2-dimetoxietano seco [secado sobre aluminosilicato de sodio (tamiz molecular tipo 4A; obtenible de BDH Chemicals Ltd., Poole, Inglaterra)] , se añaden 16 g de acetaldehido p-metoxifenilhidrazona y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfría a unos 25°C y se recoge por filtración el precipitado de hidrocloreuro de acetaldehido N¹-(7-cloroquinazolin-4-il)-p-metoxifenilhidrazona (28,5 g), p.f. 193-195°C (descomposición).

20.

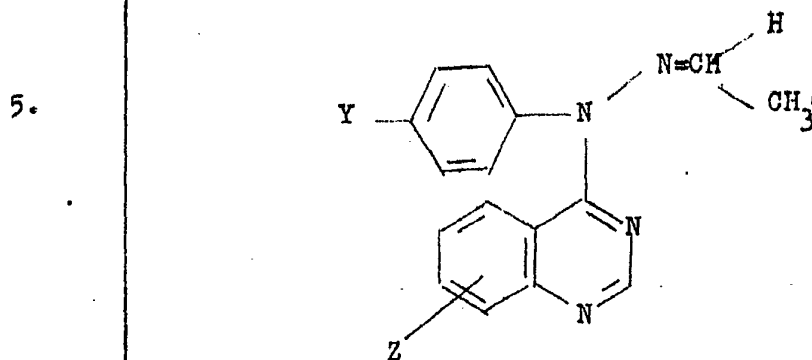
25.

Los siguientes derivados de acetaldehido hidrazona usados como materiales de partida para la preparación de los derivados de indol descritos en este ejemplo, se preparan de un modo similar, excepto que si es necesario, los mismos se convierten en las bases libres después del aislamiento, y se purifican luego por cromatografía sobre gel de sílice usando como eluente un gradiente creciente de éter en éter de petróleo (p.e. 40-60°C). La ulterior reconversión a los hidrocloreuros se efectúa entonces por reacción, a tem-

30.



peratura ambiente, con un exceso de una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter:



10.

Y	Z	Punto de fusión (°C).
CH ₃ O	2-CH ₃	190-192 (hidrocloruro)
CH ₃ O	2-CH ₃ S	195-198 (hidrocloruro)
H	7-Cl	218-220
H	2-CH ₃	115-120 (descomposición)

15.

NOTA

20.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace

25.

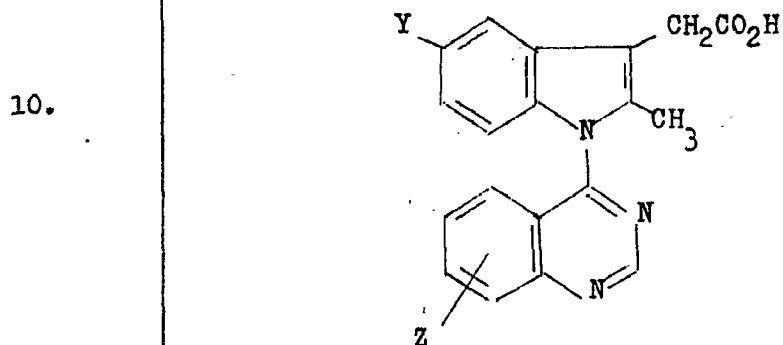
constar que el invento corresponde a unas Solicitudes de Patente, presentadas en Inglaterra, bajo los números y fechas siguientes: 51086/71 de 3 de noviembre de 1971; 18116/72 de 19 de abril de 1972 y 30767/72 de 30 de junio de 1972; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que

30.

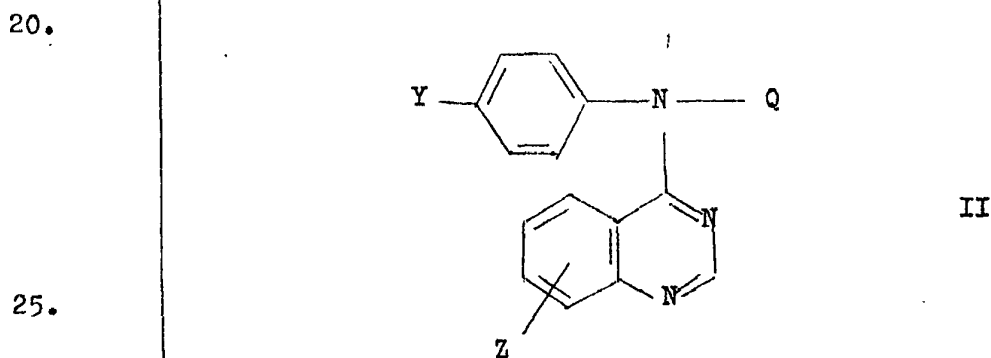


constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS QUINAZOLIN-4-IL-INDOL-3-ILACETICOS; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1.- Procedimiento para preparar ácidos quinazolin-4-il-indol-3-ilacéticos, de fórmula:



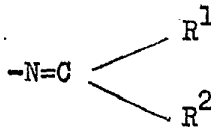
15. en la que Y es hidrógeno o un radical metoxi y Z es un radical 7-cloro, 2-metilo o 2-metiltio; y sus sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



en la que Y y Z se definen como anteriormente y Q es un radical amino (-NH₂) o un radical de fórmula

408226

- 9 -



30 ABR. 1975

III

5.

en la que R^1 es hidrógeno o un radical metilo y R^2 es un radical metilo o fenilo, o una sal de adición de ácido del mismo, con ácido levulínico (CH COCH CH CO H), a una temperatura de 40 a 150°C.

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en los reactantes, Y es un radical metoxi y Z es un sustituyente 7-cloro.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se efectúa en presencia de cloruro de hidrógeno.

15.

4.- Procedimiento para preparar ácidos quinazolin-4-il-indol-3-ilacéticos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 ABR. 1975

20.

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.

GUINER AGUIRRE Y CAÑAS

por Firmado: L. García Fernández