

423958

~~423392~~



PATENTE DE INVENCION

3-12-75

IQI CASE PH.25937-SPAIN.

Int. Cl.² CO7D

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS
DEL INDOL.

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 la obtención de derivados
del indol y, más particularmente, para la ob-
tención de nuevos ácidos 1-quinazolín-4-il-in-
dol-3-ilacéticos que poseen actividad anti-in-

~~423592~~

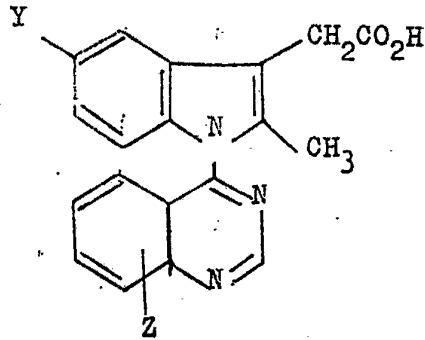
423958



flamatoria y analgésica.

Según la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula:

5



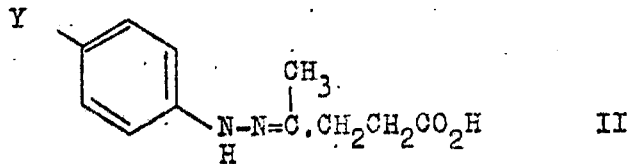
10

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 base farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque comprende etapas de:

15

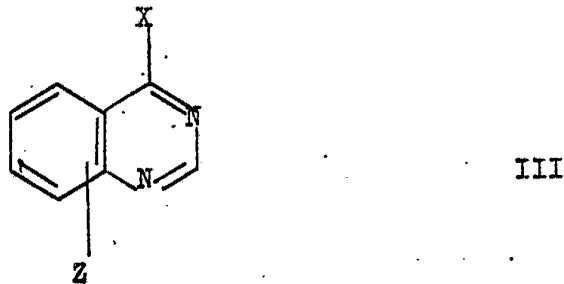
a). reaccionar un compuesto de fórmula:

20



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

25



30

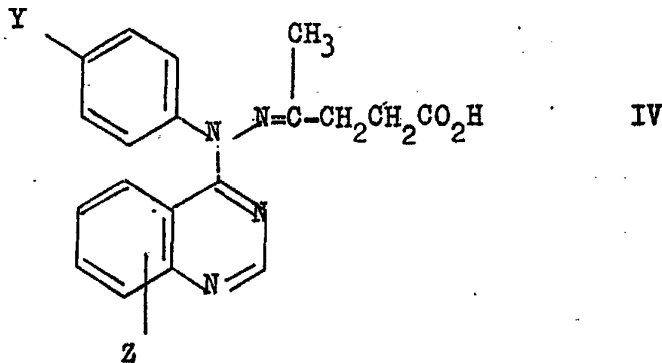
~~423952~~

3 - 423958



en la que X es un átomo de cloro, bromo o yodo y Z se define como anteriormente, para dar un compuesto de fórmula:

5



10

como la sal del correspondiente ácido de fórmula HX, en donde X se define como anteriormente; y

15

b) calentar el compuesto de fórmula IV o una sal del mismo, a 40-160°C; y cuando se desee una sal farmacéuticamente aceptable, hacer reaccionar el ácido de fórmula I con una base que proporcione un catión farmacéuticamente aceptable.

20

Una sal particularmente adecuada de un compuesto de fórmula IV para emplearse en la etapa (b) del procedimiento, es una sal de adición de ácido, por ejemplo, un hidrocioruro.

25

Sales farmacéuticamente aceptables particularmente adecuadas que pueden ser obtenidas a partir de un como producto del proceso de esta invención, son las sales en las cuales el anión se deriva de un compuesto de fórmula I y el catión es un catión farmacéuticamente aceptables. por ejemplo, una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalinotérreo, sal de aluminio o sal amónica, o una sal con una base orgánica farmacéuticamente aceptable, por ejemplo trietanolamina.

30

Compuestos particularmente activos que pueden ser obtenidos según el proceso de esta invención son, por ejemplo



ácido 1-(7-cloroquinazolin-4-il)-5-metoxi-2-metilindol-3-ilacético, ácido 2-metil-1-(2-metilquinazolin-4-il)indol-3-ilacético, ácido 1-(7-cloroquinazolin-4-il)-2-metilindol-3-ilacético, ácido 5-metoxi-2-metil-1-(2-metilquinazolin-4-il)indol-3-ilacético, y ácido 5-metoxi-2-metil-1-(2-metilquinazolin-4-il)indol-3-ilacético, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la etapa (a) del proceso de esta invención, el intermediario de fórmula II puede opcionalmente ser aislado y purificado antes de la etapa (b) del proceso.

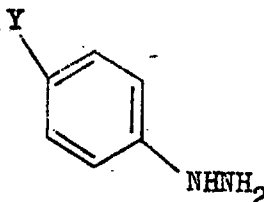
La etapa (a) del proceso se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico inerte, seco, por ejemplo un disolvente cuyo punto de ebullición es de 50 a 200°C, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, éter dimetílico de dietilenglicol, dioxano, éter difenílico, tetrahidrofurano, ó 1,2-dicloroetano, o una mezcla de cualquiera de estos disolventes. La primera etapa se efectúa convenientemente a 0-50°C y más particularmente a 15-25°C. A la mezcla de reacción puede añadirse opcionalmente una cantidad catalítica de una solución saturada de cloruro de hidrógeno en un alcohol C₁₋₄, por ejemplo isopropanol. Independientemente de la naturaleza del grupo X, se pueden usar las mismas condiciones de reacción.

La etapa (b), se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico, por ejemplo un disolvente de hidrocarburo aromático, por ejemplo tolueno o xileno, o una dialquil(C₁₋₄)formamida, por ejemplo dimetilformamida, o ácido fórmico, acético, propiónico o levulínico, o una mezcla de cualquiera de estos disolventes. La reacción se efectúa calentando la mezcla de reacción a 40-160°C, por ejemplo la temperatura de reflujo, convenientemente bajo condiciones ácidas. Las condicio



nes ácidas adecuadas son proporcionadas por la presencia, en la mezcla de reacción, de un ácido de Lewis, por ejemplo cloruro de zinc anhidro o eterato de trifluoruro de boro, o ácido sulfúrico, perclórico, levulínico o fórmico, o ácido polifosfórico o un éster de alquilo C_{1-5} del mismo, por ejemplo el éster etílico del mismo, o un haluro de hidrógeno, por ejemplo cloruro de hidrógeno. Cuando el intermediario de fórmula IV no se aísla antes de la etapa (b) del proceso, puede proporcionar dichas condiciones ácidas el haluro de hidrógeno de fórmula HX, en donde X se define como anteriormente, que se genera en la primera etapa de la reacción. El proceso se puede efectuar bajo las mismas condiciones para preparar cada uno de los productos definidos de fórmula I.

Los materiales de partida de fórmula II pueden obtenerse por reacción de una fenilhidrazina de fórmula:



en la que Y se define como anteriormente, con ácido levulínico a una temperatura de -5°C hasta la ambiente, opcionalmente en tolueno. Puede estar opcionalmente presente una cantidad catalítica de un ácido, por ejemplo ácido acético, sulfúrico, clorhídrico o perclórico.

La actividad anti-inflamatoria de los compuestos que se obtienen según el proceso de la invención, ha sido demostrada en dos ensayos bien conocidos que implican la artritis inducida con adyuvantes y el edema inducido por carragenina



na en la rata; su actividad analgésica ha sido demostrada en el llamado ensayo de retorcimiento del ratón (empleando ácido acético) y en otro ensayo que implica la artritis establecida en ratas; la actividad en estos ensayos depende de la estructura química del compuesto particular a ensayar, pero hablando en términos generales los compuestos muestran actividad a una dosis del orden de 0,5 a 100 mg/kg. No se han observado efectos tóxicos ni efectos secundarios indeseables, en la rata o ratón, administrando los compuestos en las dosis en las cuales muestran actividad en los ensayos antes mencionados.

Cuando un compuesto obtenido según la invención se emplea como un agente anti-inflamatorio o analgésico, en el tratamiento de mamíferos de sangre caliente, por ejemplo el hombre, tal como para el tratamiento de artritis reumatoidea, se recomienda la administración oral a una dosis diaria total de 25 a 1000 mg por 70 kg de peso corporal, por ejemplo como una solución o suspensión acuosa o no, o como una forma de unidad de dosificación, por ejemplo una tableta o cápsula comprendiendo de 5 a 250 mg de compuesto citado. Alternativamente, el compuesto puede administrarse por vía rectal como un supositorio, a una dosis diaria total de 25 a 1.000 mg por 70 kg de peso corporal, o puede administrarse localmente, según sea necesario.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1

Se añaden 1,2 g de p-metoxifenilhidrazona de ácido levulínico a una solución de 1 g de 4,7-dicloroquinazolina

423958

- 7 -



5 en 20 ml de 1,2-dimetoxietano seco. Se añaden entonces
gotas de una solución saturada de cloruro de hidrógeno en
isopropanol. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente du-
rante 18 horas y a continuación se decanta el 1,2-dimetoxie-
tano, dejando un residuo sólido oleoso oscuro. A este sólido
se añaden 50 ml de acetato de etilo y la mezcla se agita a
temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtra
y el residuo sólido se lava con 5 ml de acetato de etilo y
se seca entonces en aire a temperatura ambiente. De este mo-
10 do, se obtiene 1,3 g de hidrocloreuro de N'-(7-cloroquinazolin
-4-il)-N'-p-metoxifenilhidrazona de ácido levulínico, p.f.
149-151,5°C.

15 Una mezcla de 0,8 g del citado hidrocloreuro de hi-
drazona y 0,2 g de cloruro de zinc anhidro (fusionado antes
de la reacción) en 80 ml de tolueno, se agita y calienta ba-
jo reflujo durante 9 horas. El tolueno se evapora in vacuo y
el residuo se disuelve en una mezcla de 5 ml de hidróxido a-
mónico (d = 0,86) y 50 ml de agua. La mezcla se filtra y el
filtrado se enfría a 0°C. La solución enfriada se agita y se
20 añade gota a gota ácido acético glacial hasta que la mezcla
resultante tiene un pH de 4. La mezcla se filtra y el resi-
duo sólido se lava con agua destilada y se seca en aire a tem-
peratura ambiente. De este modo se obtiene 0,45 g de un hi-
drato de ácido 1-(7-cloroquinazolin-4-il)-5-metoxi-2-metilini-
25 dol-4-ilacético, p.f. 110-112°C.

La hidrazona empleada como material de partida, se
obtiene como sigue:

30 Se añade gota a gota, en 5 minutos, una solución
de 6,25 g de ácido levulínico en 25 ml de tolueno, a una sus-
pensión agitada de 8,5 g de p-metoxifenilhidrazina en 100 ml



423958

de tolueno, la cual se mantiene a -5°C bajo una atmósfera de nitrógeno.

Una vez completa la adición, se deja calentar lentamente la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agita entonces, a esta temperatura, durante 18 horas. La mezcla resultante se filtra y el residuo sólido se lava con tolueno y se seca in vacuo a temperatura ambiente. De este modo, se obtiene 12 g de p-metoxifenilhidrazona de ácido levulínico, p.f. $109-114^{\circ}\text{C}$ (descomposición).

Ejemplo 2

Se repite el proceso descrito en el ejemplo 1, pero empleando, como material de partida, fenilhidrazona de ácido levulínico y 4-cloro-2-metilquinazolina, obteniéndose el ácido 2-metil-1-(2-metilquinazolin-4-il)-indol-3-ilacético como un semihidrato amorfo, rendimiento 18 %, p.f. $95-100^{\circ}\text{C}$ (descomposición), \int NMR: $2-\text{CH}_3$ (anillo indol) δ 7,7 τ ; $2-\text{CH}_3$ (anillo quinazolina) a 8,1 τ . El hidrocloruro de N'-(2-metilquinazolin-4-il)-N'-fenilhidrazona de ácido levulínico, intermediario, tiene un p.f. de 95 a 102°C (descomposición).

Ejemplo 3

Una solución de 4 g de 4,7-dicloroquinazolina en 50 ml de 1,2-dicloroetano \int secado sobre alúminosilicato de sodio (tamiz molecular 4A; obtenible a partir de BDH Chemical Ltd., Poole, Dorset, England) \int , se añade a una solución de 4,5 g de p-metoxifenilhidrazona de ácido levulínico en 30 ml de 1,2-dimetoxietano (secado sobre alúminosilicato de sodio, véase más arriba). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y se evapora entonces in vacuo.

423958

- 9 -



5 El residuo se disuelve en 100 ml de ácido fórmico y la solución se calienta bajo reflujo durante 6 horas. La concentración in vacuo proporciona un jarabe rojo al cual se añaden 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. Se separa la fase acuosa y se extrae adicionalmente con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se vuelven a extraer con hidróxido amónico 2N (4 x 100 ml). Los extractos acuosos combinados se acidifican por la adición de ácido clorhídrico concentrado para dar un pH de 3 a 4 y el sólido oleoso
10 separado se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con 40 ml de agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan. El jarabe espeso así obtenido se cristaliza tras la adición de 4 ml de metanol, para dar 2,8 g de ácido 5-metoxi-2-metil-1-(7-
15 -cloroquinazolin-4-il)indol-3-ilacético, p.f. 202-204°C.

Del mismo modo, y a partir de fenilhidrazona de ácido levulínico y 4-cloro-2-metilquinazolina, se obtiene el ácido 2-metil-1-(2-metilquinazolin-4-il)indol-3-ilacético como un jarabe anhidro rendimiento 26 %, \int NMR, 2-CH₃ (anillo indol) en 7,6 τ ; 2-CH₃ (anillo quinazolina) en 8,1 τ \int .

20

Ejemplo 4

Una solución de 21 g de 2-metil-4-cloroquinazolina en una mezcla de 100 ml de 1,2-dimetoxietano (secado sobre aluminosilicato de sodio, véase Ejemplo 3) y 50 ml de dicloruro de metileno (secado sobre cloruro de calcio anhidro), se añade a una solución de 23,6 g de p-metoxifenilhidrazona de ácido levulínico en 50 ml de 1,2-dimetoxietano (secado como anteriormente). La solución clara resultante
25 se deja durante 48 horas a 25°C en un recipiente sellado. El
30



disolvente se separa por decantación del precipitado semisólido depositado y el precipitado se tritura con 1,2-dimetoxietano (50 ml, secado como anteriormente). La filtración de la mezcla proporciona 21,2 g de hidrocloreuro de N'-(2-metiltioquinazolin-4-il)-N'-p-metoxifenilhidrazona de ácido levulínico, como un sólido pardo amarillento, que se usa sin ulterior purificación.

El hidrocloreuro de hidrazona anterior se mezcla con 70 g de ácido levulínico y se calienta a 95-98°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se añade lentamente a 800 ml de agua y la mezcla se agita a 25°C durante 1 hora. La filtración proporciona un sólido amarillo pálido que se cristaliza en 100 ml de metanol para dar 6,5 g de ácido 5-metoxi-2-metil-1-(2-metiltioquinazolin-4-il)indol-3-ilacético, p.f. 175-178°C.

De forma similar, a partir de p-metoxifenilhidrazona de ácido levulínico y 4,7-dicloroquinazolina ó 4-cloro-2-metilquinazolina, se obtiene ácido 1-(7-cloroquinazolin-4-il)-5-metoxi-2-metilindol-3-ilacético, p.f. 202-204°C, ó ácido 5-metoxi-2-metil-1-(2-metil-quinazolin-4-il)indol-3-ilacético, p.f. 190-192°C, en rendimientos de 55 y 37 % respectivamente.

En adición, y de forma análoga, a partir de fenilhidrazona de ácido levulínico y 4,7-dicloroquinazolina, se obtiene ácido 1-(7-cloroquinazolin-4-il)-2-metilindol-3-ilacético, p.f. 202-205°C, en un rendimiento del 28 %.

Ejemplo 5

Se repite la primera etapa del proceso descrito en el ejemplo 4, a excepción de que los materiales de partida son



ahora 4-cloro-2-metilquinazolina y p-metoxifenilhidrazona de ácido levulínico,. Se calienta bajo reflujo, durante 5 minutos, una mezcla de 11,5 g del hidrocloreuro de N'-(2-metilquinazolin-4-il)-N'-p-metoxifenilhidrazona de ácido levulínico así obtenido en 100 ml de N'N-dimetilformamida (secada sobre tamiz molecular tipo 4A, véase ejemplo 4). La mezcla se enfría rápidamente a 40-50°C y se evapora entonces in vacuo. Las últimas trazas de disolvente son separadas por destilación azeotrópica con 1,1,2,2-tetracloroetilaeno (3 x 50 ml). El sólido amarillo residual se agita con 250 ml de agua y el residuo se separa, se seca en aire, y se recristaliza en acetato de etilo, para dar 7,2 g de ácido 5-metoxi-2-metil-1-(2-metilquinazolin-4-il)indolo-3-ilacético como un sólido cristalino amarillo, p.f. 190-192°C (después del secado en vacío).

Del mismo modo, y a partir de 4,7-dicloroquinazolina y p-metoxifenilhidrazona del ácido levulínico, se obtiene el ácido 1-(7-cloroquinazolin-4-il)-5-metoxi-2-metilindol-3-ilacético como un sólido amarillo en un rendimiento del 44 %, p.f. 203-206°C (después de la recristalización en metanol).

Ejemplo 6

Se repite la primera etapa del ejemplo 4 excepto que los materiales de partida son ahora 4,7-dicloroquinazolina y p-metoxifenilhidrazona de ácido levulínico.

Se calienta a 90-95°C, 1.600 g de ácido levulínico y se añaden 800 g de hidrocloreuro de N'-(7-cloroquinazolin-4-il)-N'-p-metoxifenilhidrazona de ácido levulínico, durante 10 minutos, habiéndose obtenido esta hidrazona en la forma

423958

- 12 -



5 anteriormente descrita. La solución oscura se calienta a 95-
110°C durante 4 horas y se vierte entonces en una mezcla agi-
tada de 1,8 litros de agua y 1,8 litros de cloroformo. Las
fases se separan y la fase acuosa se extracta con cloroformo
10 (1,2 litros). Los extractos clorofórmicos combinados se sacu-
den entonces con una mezcla de solución amoniacal (densidad
0,86, 1 litro aproximadamente) y 8 litros de agua. Las fases
se separan y la fase clorofórmica se vuelve a extraer con
una solución de amoníaco de concentración similar (2 litros).
15 Las fases acuosas combinadas se lavan con acetato de n-buti-
lo (3 x 2 litros). Los lavados orgánicos se desechan y se a-
ñade a la fase acuosa una solución filtrada de 640 g de clo-
ruro cálcico en 3,2 litros de agua, durante 90 minutos, para
dar la sal cálcica del ácido 1-(7-cloroquinazolin-4-il)-5-
20 -metoxi-2-metilindol-3-ilacético, como un precipitado amari-
llo fino. Este se recoge por filtración y se agita en 8 li-
tros de agua conteniendo 0,8 litros de ácido fórmico, duran-
te 18 horas. La mezcla se separa por filtración para dar 395
g de ácido 1-(7-cloroquinazolin-4-il)-5-metoxi-2-metilindol-
3-ilacético como el hidrato amarillo, p.f. 110-112°C. Por
recristalización del sólido (secado a 40°C) en acetato de
etilo, metanol o tolueno, se obtiene material cristalino de
p.f. 203-205°C.

25

N O T A

=====

30

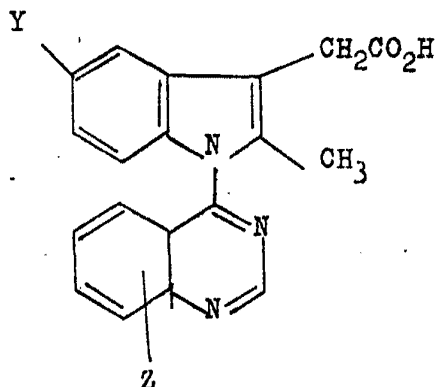
Descrita suficientemente la naturaleza del inven-
to, así como la manera de realizarse en la práctica, debe ha-
cerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas
son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no



423958

alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Inglaterra con el nº 10736/73 de 6 marzo de 1.973; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL INDOL; caracterizándose por lo siguiente:

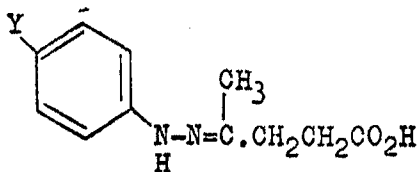
1.- Procedimiento para la obtención de derivados del indol, de fórmula general:



I

en la que Y es hidrógeno o un radical metoxi y Z es un radical 7-cloro, 2-metilo ó 2-metiltio; y sus sales de adición de base farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque comprende etapas de:

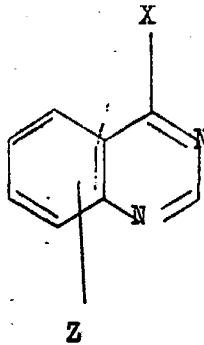
a) reaccionar un compuesto de fórmula:



II

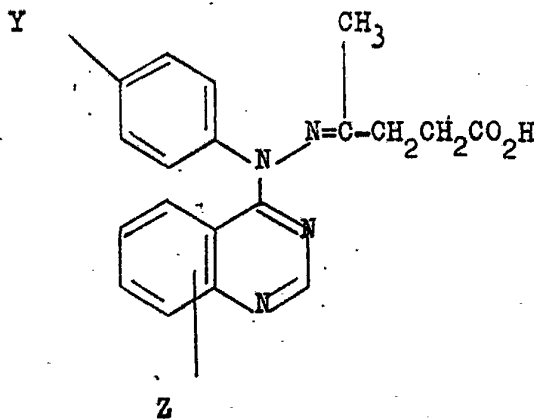


en la que Y se define como anteriormente, con un compuesto de fórmula:



III

en la que X es un átomo de cloro, bromo o yodo y Z se define como anteriormente, para dar un compuesto de fórmula:



IV

como la sal del correspondiente ácido de fórmula HX, en donde X se define como anteriormente; y

25 b) calentar el compuesto de fórmula IV o una sal del mismo, a 40-160°C; y cuando se desee una sal farmacéuticamente aceptable, hacer reaccionar el ácido de fórmula I con una base que proporcione un catión farmacéuticamente aceptable.

30 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa (a) se efectúa en un disolvente orgánico inerte, seco, a 0-50°C, y la etapa (b) se efectúa en



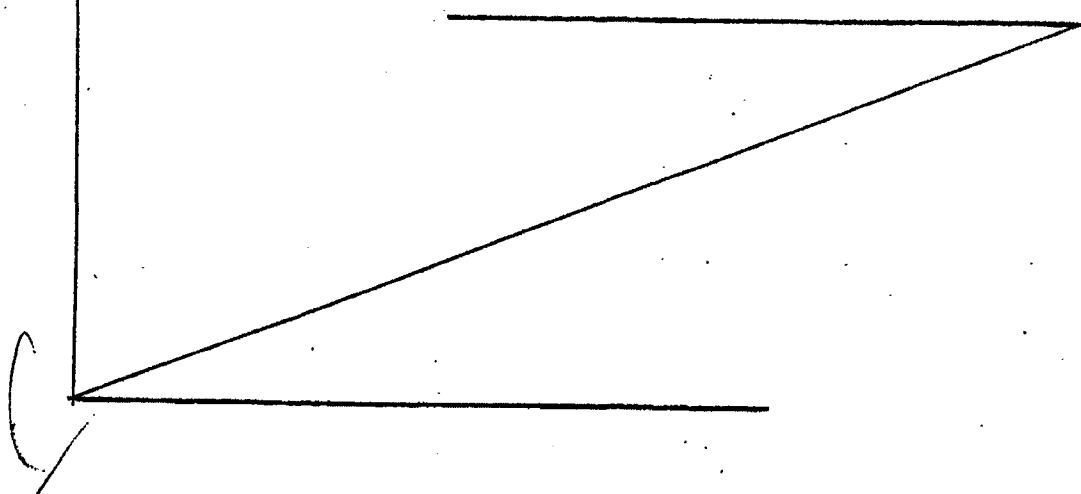
423958

un disolvente hidrocarbonado aromático, o una dialquil(C_{1-4}) formamida, o ácido fórmico, propiónico o levulínico, o una mezcla de cualquiera de estos disolventes, a 40-150°C, bajo condiciones ácidas.

5 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la primera etapa (a) se efectúa en 1,2-dimetoxietano, éter dimetílico de dietilenglicol, dioxano, éter difenílico, tetrahidrofurano ó 1,2-dicloroetano, o una mezcla de cualquiera de estos disolventes, a 15-25°C, y
10 la etapa (b) se efectúa en tolueno, xileno o dimetilformamida, o ácido fórmico, acético, propiónico o levulínico, o una mezcla de cualquiera de estos disolventes, a 40-160°C, bajo condiciones ácidas.

15 4.- Procedimiento según la reivindicación 2 ó 3, caracterizado porque las condiciones ácidas se proporcionan por la presencia, en el medio de reacción, de un ácido de Lewis, o ácido sulfúrico, perclórico, levulínico o fórmico, o ácido polifosfórico o un ester de alquilo C_{1-5} del mismo, o un haluro de hidrógeno.

20 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en los reactantes, Y es un radical metoxi y Z es un radical 7-cloro.





423958

6.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL INDOL, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid

18 NOV. 1975

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

L. GOMEZ ACEBS Y MODEY

Firmado: L. Gomez Acebs y Moday

C