

Porcs-Makkay Márta

Oxindol-1-karboxamid-származékok új szintézise

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem,
EGIS Gyógyszergyár Rt., Kémiai Kutatási Főosztály

Budapest
2001

I. Bevezetés, célkitűzés

Az oxindol-1-karboxamidok az antireumatikus és gyulladásgátló szerek új, fontos csoportját képezik, amelyek ciklooxigenáz inhibitor és citokin modulátor hatást kifejtve, alkalmasak a reumatoid arthritis és osteoarthritis kezelésére. Kiemelkedett közülük a *tenidap* ((Z)-3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxamid), amelyet a Pfizer cég 1996-ban tervezett piacra hozni.

Tekintettel a rendkívül kedvező piaci előrelésekre, 1995-ben az EGIS Gyógyszergyár RT vezetése célul tűzte ki, hogy kidolgozzunk egy új gyártó eljárást a *tenidap* szintézisére, amely lehetővé teszi, hogy az originátor után mi is piacra hozzassuk ezt a terméket.

A *tenidap* új gyártó eljárásának kidolgozása az oxindolok kémiájának területén olyan új felismerésekhez vezetett, amelyek indokolták, hogy tovább folytassuk ennek a vegyületcsaládnak a kutatását. Célul tűztük ki az oxindolok acilezési reakcióinak tanulmányozását és farmakológiai szempontból érdekes, új oxindolszármazékok előállítását az általunk kidolgozott módszerek segítségével.

II. Alkalmazott kísérleti módszerek:

A kutatómunka során a preparatív szerves kémia módszereit alkalmaztuk. A reakciókat vékonyrétegkromatográfiával követtük. Az előállított vegyületek szerkezetének a meghatározásához a spektroszkópiai módszerek közül az IR, ¹H-NMR és ¹³C-NMR technikákat használtuk. Négy molekula szerkezetét egykristály röntgendiffrakciós vizsgálattal is meghatároztuk.

III. Új tudományos eredmények:

1. Új gyártó eljárást dolgoztunk ki a (Z)-3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxamid (*tenidap*) antireumatikus és gyulladásgátló hatóanyag szintézisére. Eljárásunk lényege, hogy az 1-karbamoilcsoportot új módon, a megfelelő észtercsoport amidálásával alakítjuk ki. Eljárásunk összertermelése 62% a Pfizer cég által szabadalmaztatott legjobb eljárás 39,8 %-os termelésével szemben.
2. Új, két lépéses módszert dolgoztunk ki az alkil(aril)-(5-klóroxindol-1-karboxilát)-ok szintézisére: először az *N,O*-diacilszármazékot állítjuk elő, majd szelektív *O*-dealk-oxi(ariloxi)karbonilezést végzünk.
3. Részletesen vizsgáltuk alkil(aril)-(5-klóroxindol-1-karboxilát)-ok 3-acilezési reakciójának mechanizmusát. Megállapítottuk, hogy az első lépésben *O*-acilezés történik, amelyet 4-dimetilaminopiridin (DMAP) jelenlétében azonnal *O*@*C*(3) átrendeződés követ.
4. Tisztáztuk a 4-dimetilaminopiridin (DMAP) szerepét az *O*@*C*(3) átrendezésben és értelmeztük azt a különbséget, hogy az átrendezés 3-as helyzetben szubsztituálatlan

oxindolszármazékok esetén csak mólnyi mennyiségű DMAP-nel hajtható végre, míg a 3-as helyzetben szubsztituált oxindolok esetén csak katalitikus mennyiségű DMAP szükséges. A 3-as helyzetükben helyettesítetlen oxindolok esetében az acilvándorlás után további deprotonálódás történik és a keletkező (4-dimetilaminopiridinium)-só kiválik az oldatból.

5. NMR- és röntgenkristallográfiás módszerekkel vizsgáltuk az etil-{3-[1-hidroxi-1-(2-tienil)metilén]-5-klóroxindol-1-karboxilát} és (4-dimetilaminopiridinium)-sójának a szerkezetét és megállapítottuk, hogy az előbbi *Z*-enol, míg az utóbbi *E*-enol szerkezetű kristályos állapotban.
6. Megállapítottuk, hogy az etil-, metil- és fenil-(3-tenoioxindol-1-karboxilát)-ok közül kizárólag a fenil-észter alakítható ammonolízissel a megfelelő karboxamidá. Azonos reakció körülmények között a másik két karbonsavszármazék nem reagál, míg magasabb hőmérsékleten dealkoxikarbonileződés történik.
7. Megállapítottuk a fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klóroxindol-1-karboxilát) amidálási reakciójának elemi lépéseit: ammónium-karbonáttal végzett reakcióban először az észter ammóniumsója keletkezik, amely amidálással a *tenidap* ammóniumsójává alakul, ebből sósavas kezeléssel jutunk a *tenidaphoz*. Ebből következik, hogy az ammonolízishez 2 mólnyi ammónia szükséges, valamint az, hogy az észter ammóniumsójának oldódnia kell a használt oldószerben (DMF), ellenkező esetben a só kiválik a reakció elegyből és nem alakul át karboxamidá.
8. Megfigyeltük, hogy csak a 3-as helyzetben acilezett fenil-(oxindol-1-karboxilát)-ok alkalmasak arra, hogy ammonolízissel (nagyon jó) termeléssel 1-karboxamidokat adjanak. A 3-as helyzetben szubsztituálatlan fenil-(oxindol-1-karboxilát)-okból 5-klóroxindol a főtermék, a várt, 3-as helyzetében szubsztituálatlan 1-karboxamid csak melléktermékként keletkezik.
9. Az egyes reakciólépések mechanizmusának ismerete lehetővé tette, hogy one-pot eljárást dolgozzunk ki a *tenidap* előállítására. Ha a szintézis 3. és 4. lépését vontuk össze, a fenil-(5-klóroxindol-1-karboxilát)-ból 78%-os, amikor pedig a 2., 3. és 4. lépéseket vontuk össze, a fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klóroxindol-1-karboxilát)-ból 74%-os termeléssel kaptuk a *tenidapot*. Mindkét esetben az 5-klóroxindolra számított összertermelés 72,5%-os volt, ami további lényeges javítást jelentett a saját eljárásunkhoz képest is.
10. A *tenidap* szintézisére kidolgozott eljárásunkat alkalmaztuk más 3-aciloxindol-1-karboxamidok előállítására.
11. A *tenidap* előállításakor alkalmazott ammonolízist kiterjesztettük *N*-szubsztituált és *N,N*-diszubsztituált 3-acil-oxindol-1-karboxamid-származékoknak az 1-fenoxikarbonilszármazék aminolízisével történő előállítására.
12. A *tenidap* szintézise során szerzett tapasztalatokat felhasználva eljárást dolgoztunk ki az 1-es és a 3-as helyzetben azonos, illetve különböző észtercsoportokat tartalmazó oxindolok előállítására a DMAP jelenlétében történő *O*@*C*(3) átrendezéssel.
13. Vizsgáltuk továbbá azonos és különböző („vegyes”) észtercsoportokat tartalmazó oxindol-1,3-diészterek amidálási reakcióit. Kidolgoztuk azokat a reakció körülményeket, amelyek között új típusú oxindol-1,3-dikarboxamidok állíthatók elő és számos ilyen vegyületet szintetizáltunk.

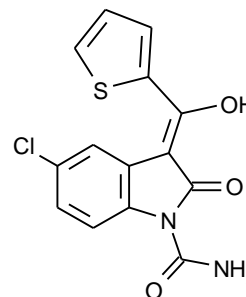
- a) Oxindol-1,3-karboxamid-származékokat állítottunk elő a „vegyes” di[alkil(aril)]-(oxindol-1,3-dikarboxilát)-okból. A „vegyes” diészterek fenoxikarbonilcsoportja szelektíven amidálható. Erélyesebb reakciókörülmények között a fél-észter-fél-amid (1-es helyzetben karbamoil, 3-as helyzetben alkoxi (ariloxi)karbonilcsoport van) intermedier 3-as helyzetű alkoxikarbonilcsoportjának amidálásával 1,3-dikarboxamidok állíthatók elő. Az amidálási reakcióban a *tenidap* szintézise során felismert sóképzési reakciók itt is ugyanúgy szerepet játszanak (2 mól amin szükséges).
- b) Megállapítottuk, hogy az 1-es és a 3-as észtercsoport reakcióképessége közötti különbség olyan nagy, hogy az 1,3-dikarboxamidok a könnyen hozzáférhető 1,3-difenil-észter (4-dimetilaminopiridinium)-sóból is előállíthatók.
- c) Eljárást dolgoztunk ki a fél-észter – fél-amid (4-dimetilaminopiridinium)-só előállítására közvetlenül a fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát) intermedierből (az 1,3-difenil-észter (4-dimetilaminopiridinium)-só kipreparálása nélkül).
14. A difenil-1,3-dikarboxilát (4-dimetilaminopiridinium)-só esetén az észtercsoportok reaktivitása közötti különbséget kihasználva általános módszert dolgoztunk ki a 3-as helyzetben szubsztituálatlan 1-karboxamidok előállítására fenil-(2-fenoxikarboniloxi-5-klórindol-1-karboxilát)-ból az 1,3-dikarboxamidok szintézise során képződő fél-észter – fél-amid (4-dimetilaminopiridinium)-só intermedieren keresztül.
15. Megfigyeltük, hogy amennyiben az 1-es helyzetű észter nem fenil-észter, az amidálási reakcióban a 3-as helyzetű észtercsoport a reaktívabb. Ez utóbbi amidálása után az 1-es észtercsoportot lúgos hidrolízissel eltávolítva, az 1-es helyzetben szubsztituálatlan oxindol-3-karboxamidokat állítottunk elő.
16. Megállapítottuk, hogy az 1-es (védőcsoport szerepét betöltő) észtercsoport lúgos, míg a 3-as (amidálási segítő) észtercsoport savas hidrolízissel távolítható el az oxindol molekulából.
- Ezúton fejezem ki köszönetemet témavezetőmnek, Dr. Simig Gyula c. egyetemi tanárnak a munkám során nyújtott felbecsülhetetlen segítségéért, valamint az EGIS Gyógyszergyár RT. vezetésének, hogy lehetővé tette a számomra és támogatta a Ph.D. fokozat megszerzését.

Porcs-Makkay Márta

New synthesis of oxindole-1-carboxamides

Ph.D. thesis

Budapest University of Technology and Economic,
EGIS Pharmaceutical Ltd., Department of Chemical
Research
Budapest
2001



1, *tenidap*

I. Introduction, aims of the work

Oxindole-1-carboxamides constitute a new class of drugs for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis exhibiting cyclooxygenase inhibiting activity and cytokine modulating properties. An outstanding representative of these oxindole derivatives, *tenidap* ((Z)-5-chloro-3-[1-hydroxy-1-(2-thienyl)methylene]-2-oxo-2,3-dihydroindole-1-carboxamide) was discovered and developed by Pfizer, and regulatory approval was granted for its sodium salt in several countries in 1996. Despite the very high market expectations, finally it was not launched because of serious side effects.

Considering the very favourable market prognosis, we decided to elaborate a new patentable manufacturing synthesis in order to launch our own generic product.

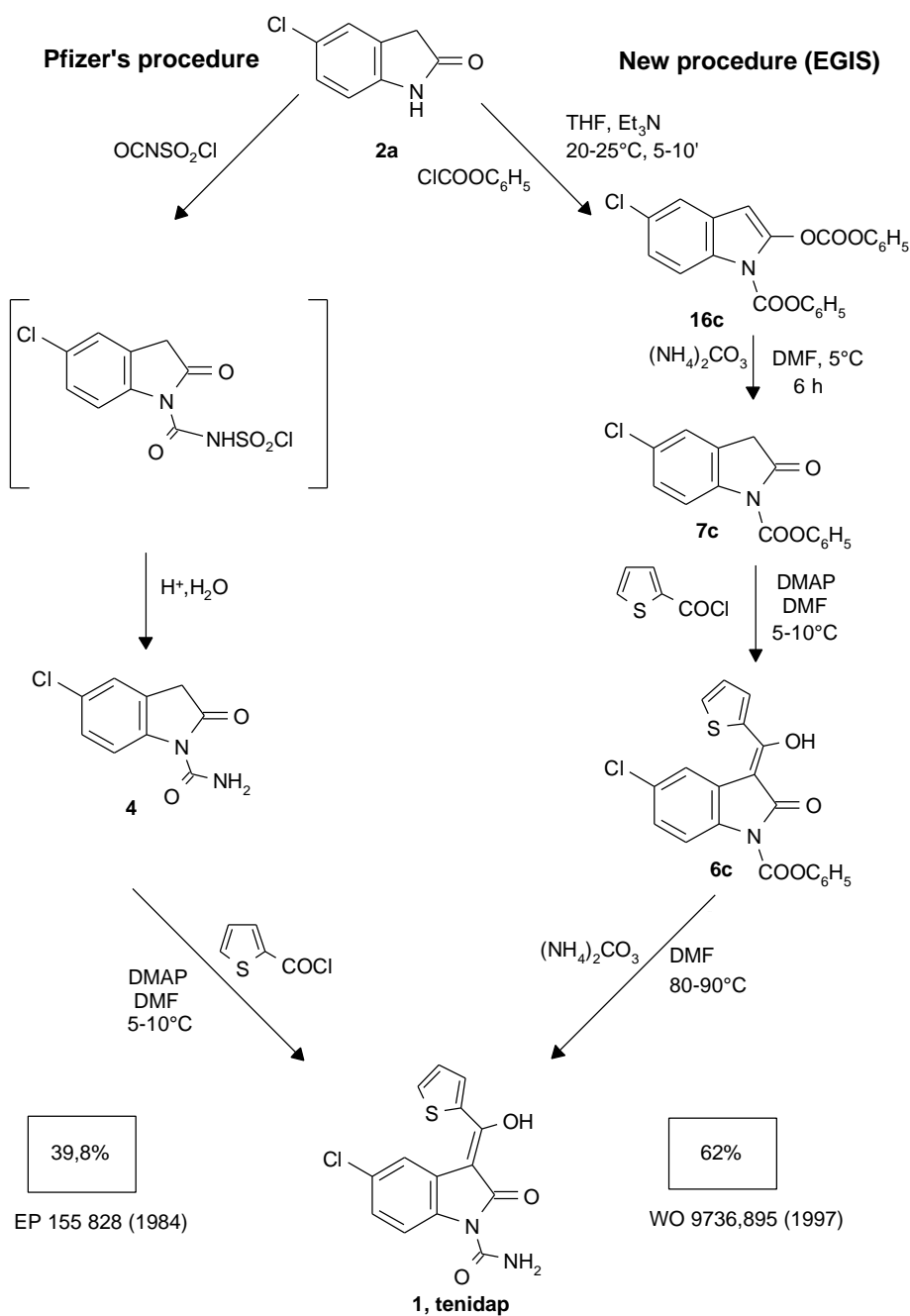
The experiences in the chemistry of oxindoles afforded a series of results, which determined us to continue our work in this area. We aimed to perform a detailed study of the acylation reactions of oxindoles and to synthesize new derivatives using the new methods elaborated during our work.

II. Experimental methods applied:

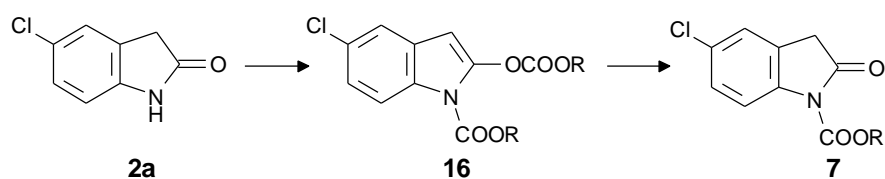
Methods of preparative organic chemistry have been used during our experimental work. The course of the reactions was investigated by TLC. The structures of the new derivatives were determined by IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR techniques. The crystal structure of four new molecules were assigned also on the basis of single crystal X-ray analysis.

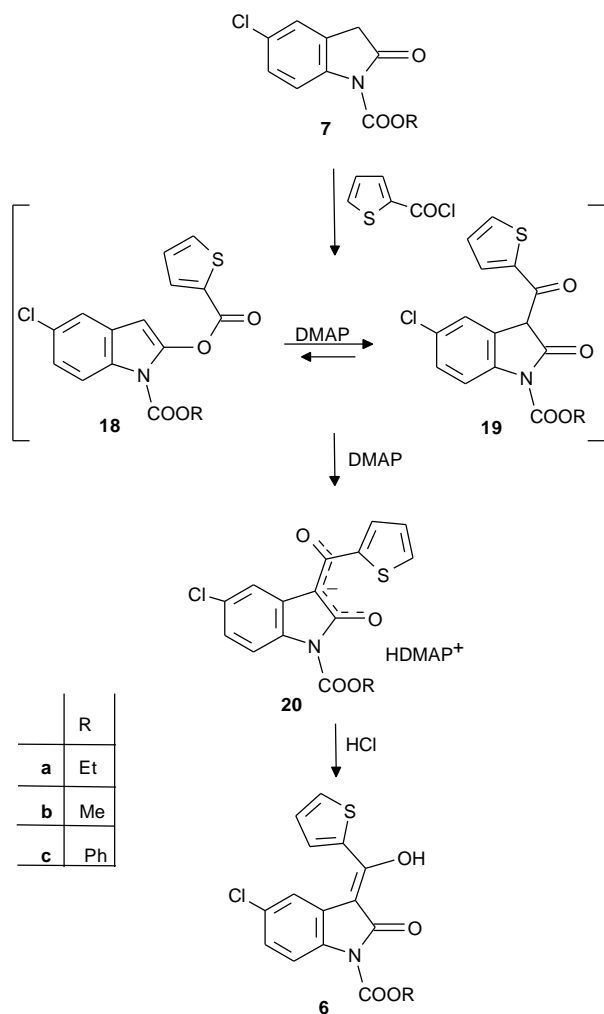
III. New scientific results:

1. Recently we have elaborated a new patentable manufacturing synthesis of (Z)-5-chloro-3-[1-hydroxy-1-(2-thienyl)methylene]-2-oxo-2,3-dihydroindole-1-carboxamide (**1**, *tenidap*), an outstanding representative of oxindoles having antiinflammatory and antirheumatic activity. Our strategy for the new synthesis was to introduce the 1-carbamoyl moiety *via* 1-alkoxy (aryloxy)carbonylation of the oxindole followed by treatment with ammonia. The overall yield of our method is 62%, superior to the best yield of procedure patented by Pfizer Co. (39.8%).

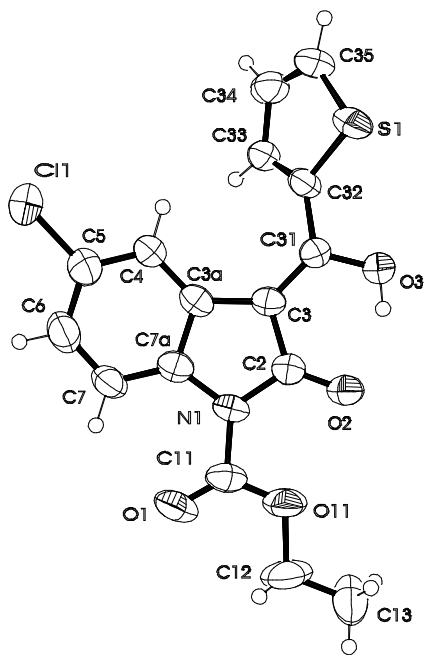


- We elaborated a new, two-step method for the synthesis of *N*-alkoxy(aryloxy)carbonyloxindoles **7**: in the first step *N,O*-diacylated derivative **16** is prepared, followed by the selective *O*-dealkyl(aryl)oxycarbonylation of **16**.
- A detailed study on the mechanism of the acylation reaction in position 3 was performed. We established that in the first step of the reaction an *O*-acylation takes place followed immediately by the *O*@*C*(3) migration in the presence of 4-dimethylaminopyridine (DMAP).

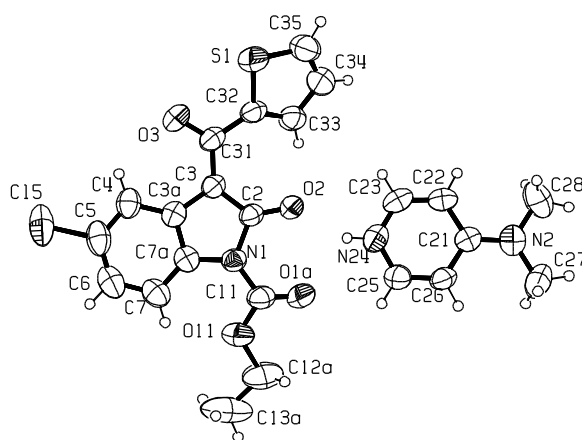




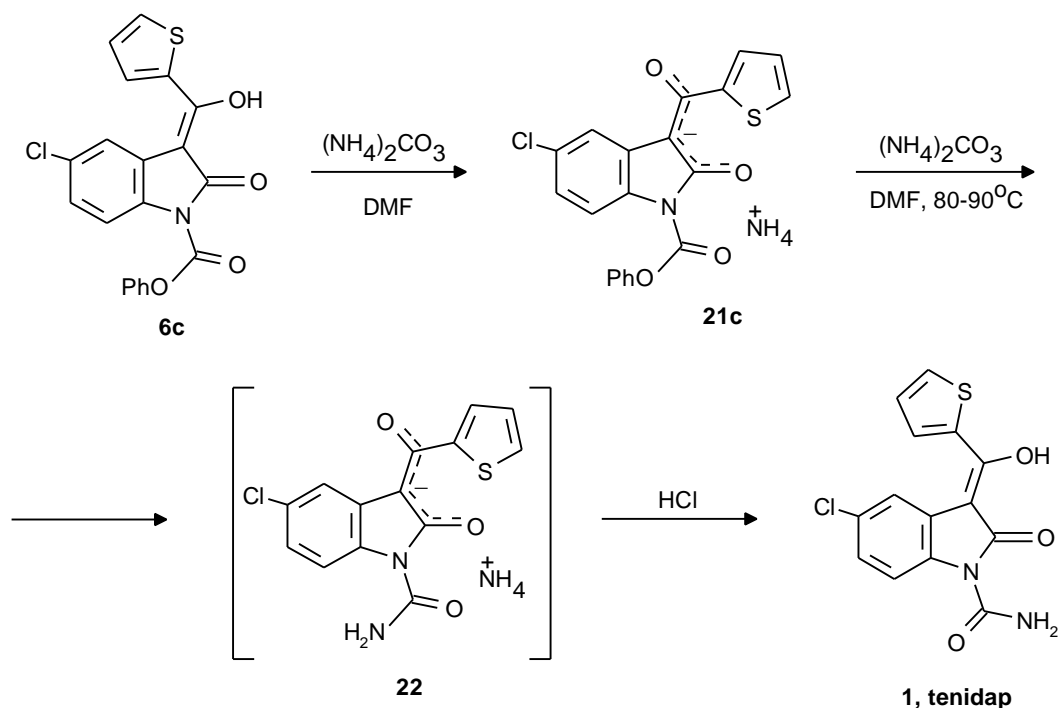
- We investigated the role of DMAP in the $O\rightarrow C(3)$ rearrangement and we elucidated the difference between oxindole derivatives unsubstituted and substituted in position 3: in the first case $O\rightarrow C(3)$ acyl migration occurs only in the presence of 1 equiv. of DMAP while in the second case the rearrangement is induced by catalytic amounts of DMAP. In the case of 2-oxindoles unsubstituted in position 3 acyl migration is followed by a deprotonation and the DMAP salt formed crystallizes from the reaction mixture.
- We studied the structure of 3-acyl derivative **6a** and its DMAP salt **20a** by ¹H-NMR and single-crystal X-ray analysis: **6a** adopts a *Z*-enol configuration while **20a** has an *E*-enol configuration in the crystalline state.
- We have shown that exclusively the phenyl ester of the compound **6** can be converted to 1-carbamoyl derivative by ammonolysis. Using similar reaction conditions, the ethyl and methyl esters are recovered after acidic work-up, while in more vigorous conditions dealkoxy-carbonylated products resulted.
- We determined the elementary steps of the amidation of compound **6c**: in the first step ammonium salt **21c** is formed with ammonium carbonate, which is transformed into the ammonium salt of *tenidap* (**22**), this salt furnishes the *tenidap* (**1**) by acidic work-up. Therefore 2 equiv. of ammonium carbonate are required in the ammonolysis and it is indispensable the solubility of **21c** in the solvent used (DMF), otherwise it precipitates from the reaction mixture and it fails to be transformed into the carboxamide.



6a

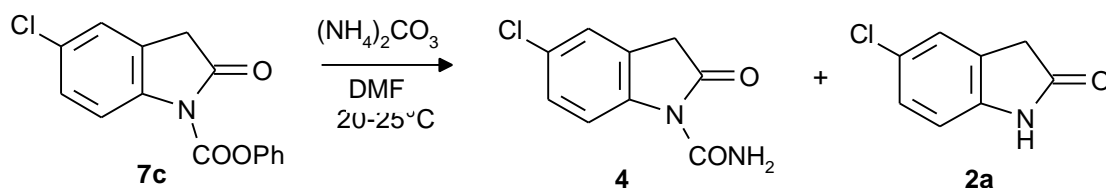


20a



8. We observed that the *N*-phenoxycarbonyl derivatives substituted and unsubstituted in position 3 show different reactivity: whereas the former give a clean carbamoylation reaction to the corresponding *N*-carboxamide, in the

case of the latter (**7c**) removal of the phenoxycarbonyl group is the main reaction resulting **2a**, carboxamide **4** is formed only in reduced amounts.

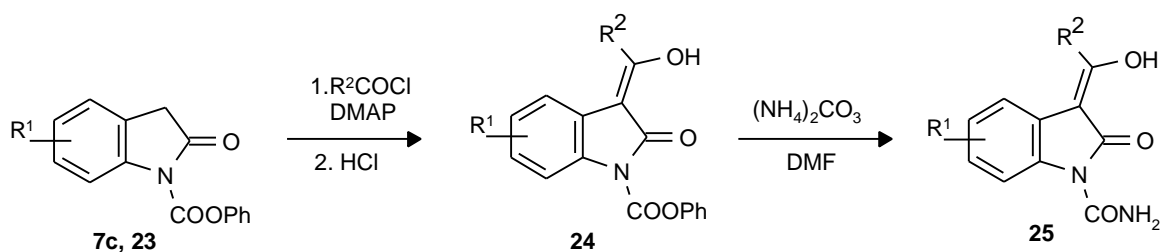


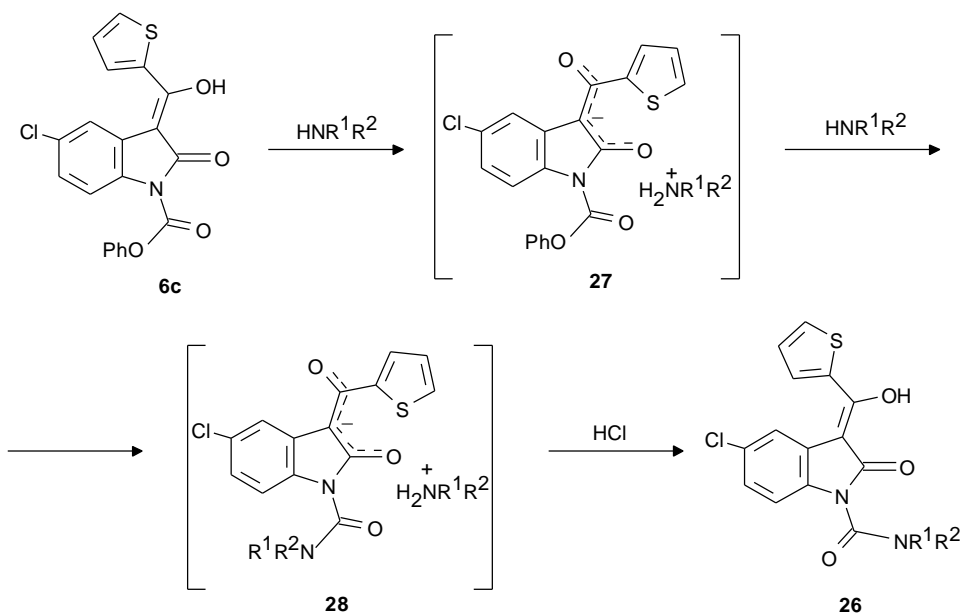
9. The elucidation of the mechanism of the reactions mentioned above allowed the development of a simple one-pot process for the synthesis of *tenidap*. Starting from *N*-phenoxycarbonyl derivative **7c**, *tenidap* was obtained in 78% yield (relative to **7c**) without the isolation of the compound **6c**. Starting from *N,O*-diphenoxycarbonyl derivative **16c** by successive treatments with ammonium carbonate, thiophen-2-carbonyl chloride, in the presence of DMAP and ammonium carbonate, the yield was 74% (relative to

16c). In both cases the overall yield relative to 5-chloro-2-oxindole was 72.5%. This represents a significant improvement even of our own procedure.

10. The procedure elaborated for the synthesis of *tenidap* was successfully used for the synthesis of other oxindole-1-carboxamides acylated in position 3.

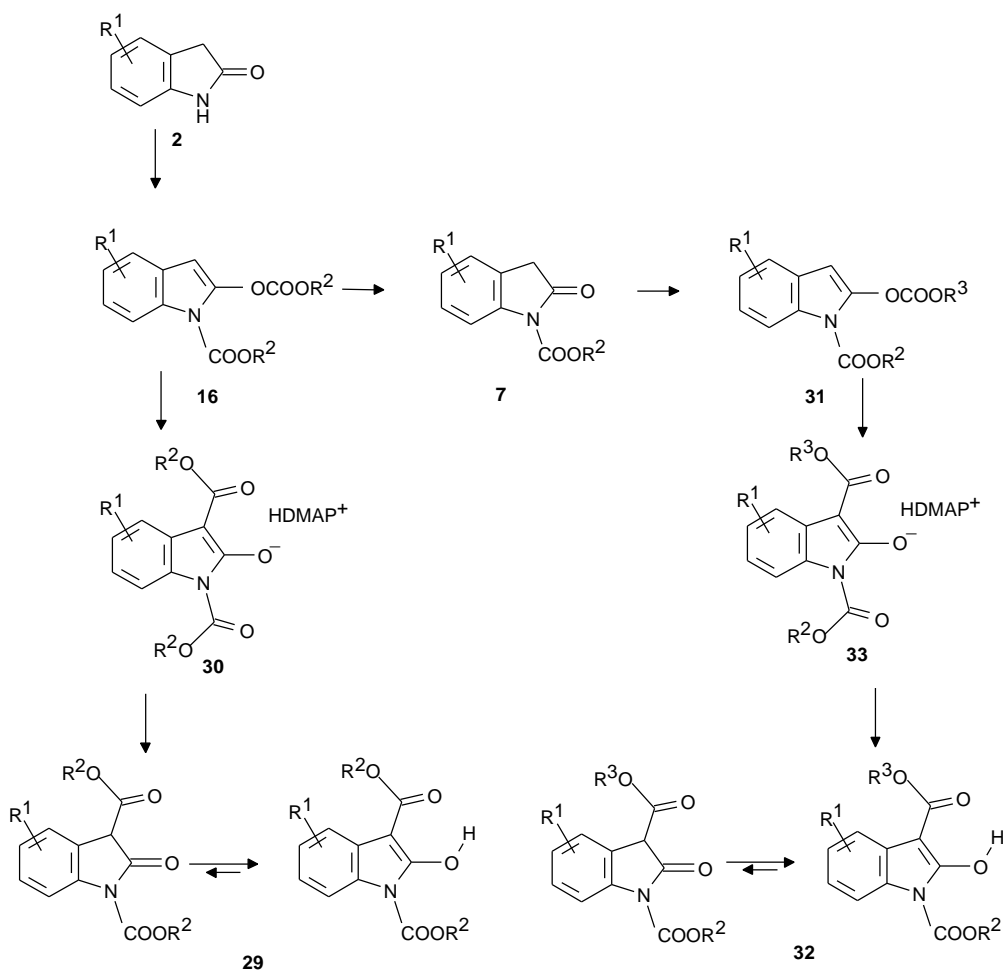
11. The ammonolysis elaborated for *tenidap* was generalized for the preparation of 3-acyl-oxindole-1-carboxamides *N*-mono- and *N,N*-disubstituted (**26**) by the aminolysis of the 1-phenoxycarbonyl derivative **6c**.





12. Based on the experiences acquired during the synthesis of *tenidap*, we elaborated a procedure for preparation of 1,3-di[alkoxy(aryloxy)carbonyl]-2-oxindoles with iden-

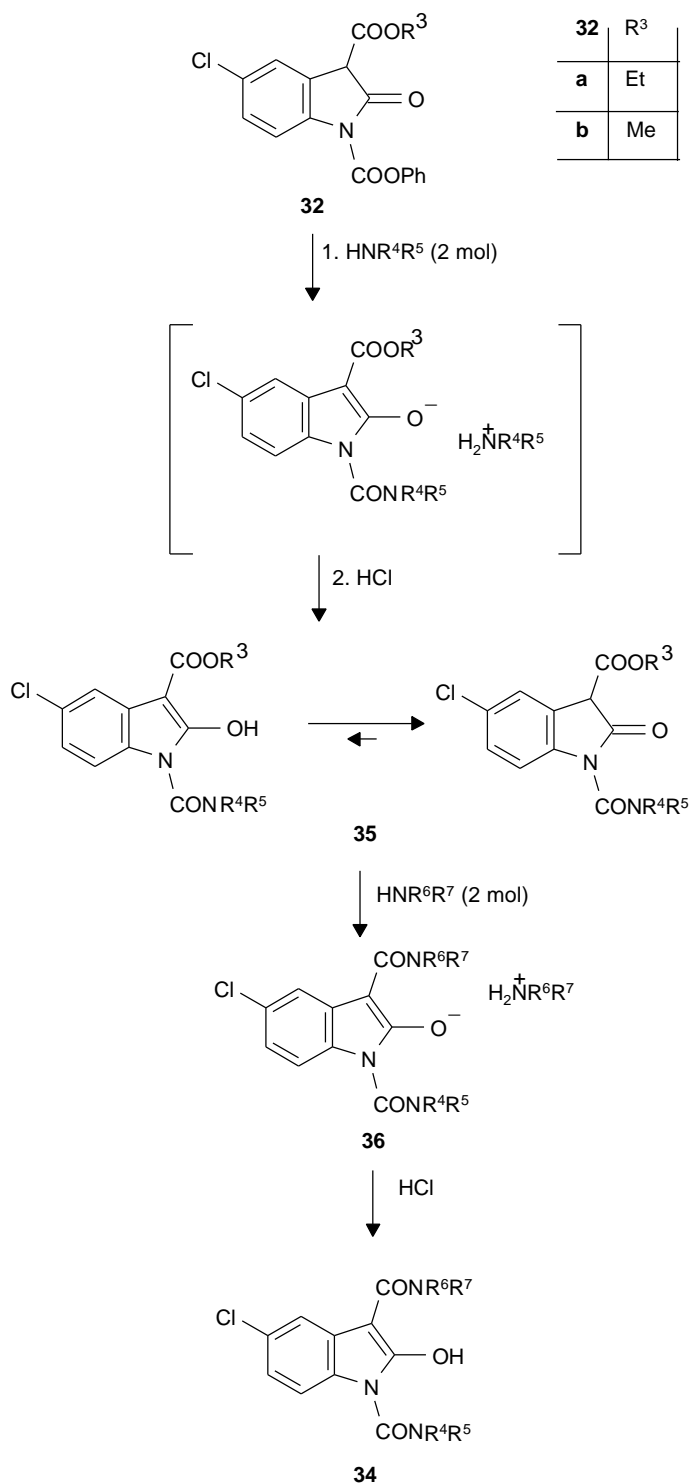
tical (**29**) or different (**32**) ester groups in the two positions by *O@C(3)* rearrangement in the presence of DMAP.



13. We studied the reaction of amidation of 1,3-di[alkoxy(aryloxy)carbonyl]-2-oxindoles with identical (**29**) or different (**32**) ester groups in the two positions. We elaborated a general method for the synthesis of oxindole-1,3-dicarboxamides.

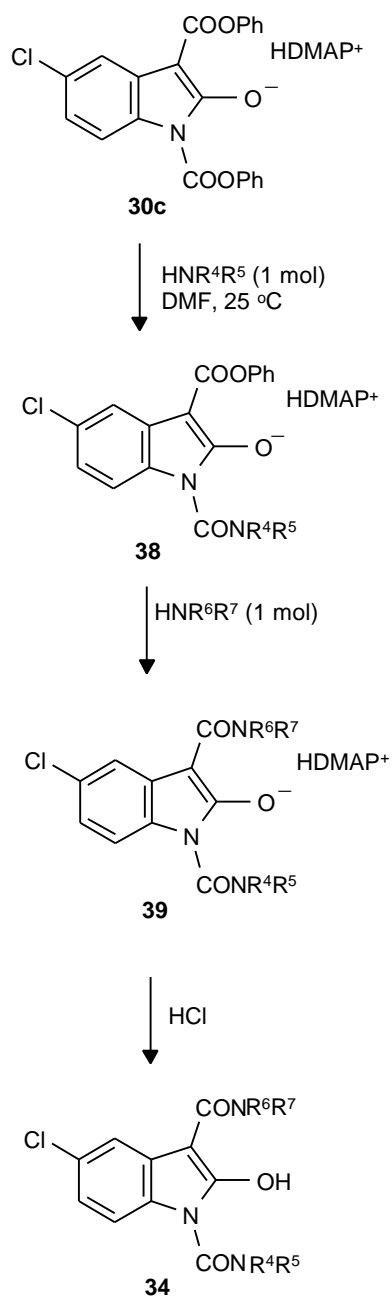
a) We synthesized oxindole-1,3-carboxamides starting from 1,3-di[alkoxy(aryloxy)carbonyl]-2-oxindoles with different ester groups (**32**) in the two positions.

The phenoxy-carbonyl group of compound **32** can be converted selectively in oxindole-1-carboxamide. Using more vigorous reaction conditions the intermediate **35** affords the 1,3-dicarboxamide **34**. The formation of salts during the amidation, observed by the synthesis of *tenidap* has a similar role in this case as well (an amount of 2 mol amine is required).



b) Considering the significant difference between the reactivity of the ester groups in the two positions, oxindole-1,3-dicarboxamides are

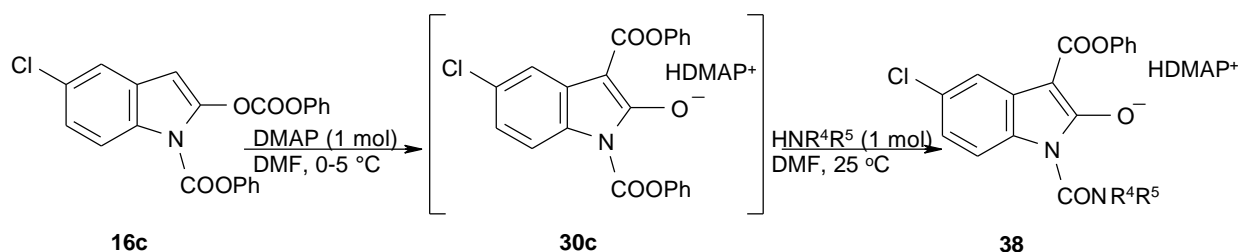
available starting even from the 4-dimethylaminopyridinium salt of 1,3-diphenoxycarbonyl-oxindole **30c**.

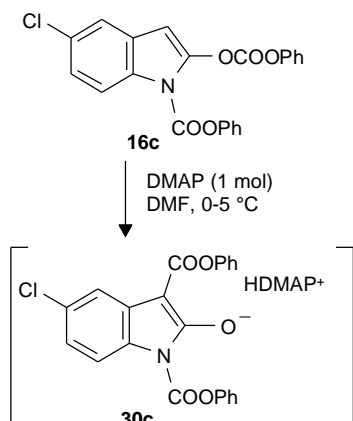


38	NR ⁴ R ⁵
a	
b	
c	
d	
e	
f	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ NH
g	C ₆ H ₅ CH ₂ NCH ₃

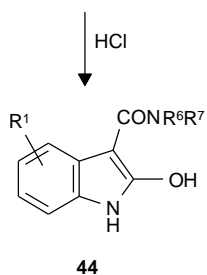
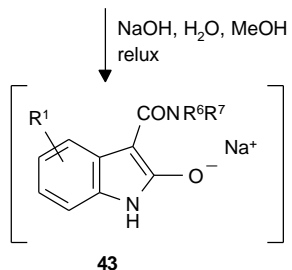
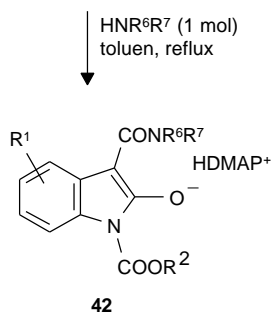
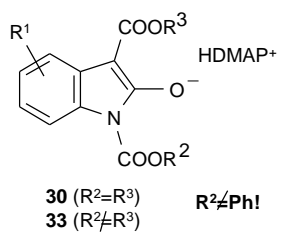
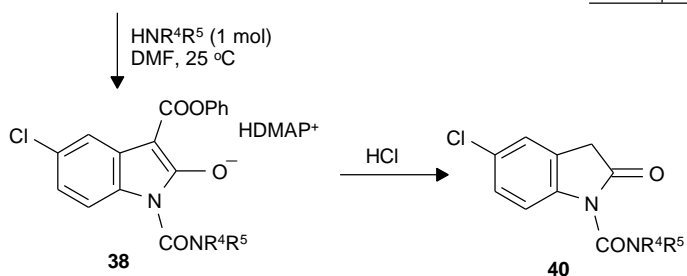
39,34	NR ⁴ R ⁵	NR ⁶ R ⁷
a		
c		
d		
e		
f		
g		
h		
i		
j		C ₆ H ₅ CH ₂ NH
k	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ N	
l	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ N	C ₆ H ₅ CH ₂ NCH ₃

We elaborated a method for the synthesis of the intermediate **38** starting from compound **16c** (without isolation of **30c**).





40	NR^4R^5
a	
b	
c	
d	
e	
f	$(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NH}$
g	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NCH}_3$



	42,44	R^1	R^2	R^3	NR^6R^7
30a	a	5-Cl	Et	Et	
33i	b	H	Bn	Ph	

14. Considering the difference between the reactivity of the two ester groups, we elaborated a general method for the synthesis of oxindole-1-carboxamides **40** starting from the compound **16c** via intermediate **38**.
15. We observed that the ester group in position 3 became the more reactive in amidation reaction when the position 1 was substituted with an ester function different from phenyl group. In this case the ester group was eliminated by hydrolysis in an alkaline medium affording oxindole-3-carboxamides **44**.
16. We noticed that the ester group can be removed from the position 1 (being a protecting group) by alkaline, while from the position 3 (indispensable in the amidation reaction) by acidic hydrolysis.

Publications

1. *New practical synthesis of tenidap*. **Porcs-Makkay, M.**; Simig, Gy., *Org. Proc. Res. & Dev.* **2000**, *4*, 10.
2. *Synthesis of 1,3-di[alkoxy(aryloxy)carbonyl]-2-oxo-2,3-dihydroindoles*. **Porcs-Makkay, M.**; Argay, Gy.; Kálmán, A.; Simig, Gy., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 5893.
3. *New synthesis of oxindole-1-carboxamides*. **Porcs-Makkay, M.**; Simig, Gy., *J. Het.Chem.* forwarded for publication.

Patents

1. *New synthesis of tenidap*. **Porcs-Makkay, M.**; Mezei, T.; Simig, Gy.; Blaskó, G.; Lukács, Gy.; Reiter, J.; Flórián, E.; *HU* 855/96.
2. *New synthesis of tenidap*. Blaskó, G.; Lukács, Gy.; Reiter, J.; Flórián, E.; **Porcs-Makkay, M.**; Mezei, T.; Simig, Gy., *WO* 97 36,895 (1997). *Chem.Abstr.* **1997**, *127*, 318879z.