

JE.

295138

295138

28



P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de

MERCK & CO., Inc. de nacionalidad norteamericana, domiciliada en RAHWAY (New Jersey) 126 East Lincoln Avenue,

por:

"Procedimiento para preparar ésteres terciarios".

M e m o r i a d e s c r i p t i v a.

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para preparar ésteres terciarios de ácidos indolilalifáticos, compuestos útiles como productos químicos intermedios. El invento concierne también a la obtención de nuevos ésteres terciarios de gammaetoácidos empleados para preparar dichos ésteres terciarios de ácidos indolilalifáticos.



Más concretamente, el invento atañe a un nuevo procedimiento de preparación de ésteres terciarios de ácidos α -(3-indolil)alifáticos a partir de ésteres terciarios nuevos de gammacetoácidos, el cual comprende tratar una sal ácida de
5 fenilhidracina o una fenilhidracina sustituida con un éster terciario de ácido gammacetónico en ausencia de un catalizador.

Los ésteres terciarios de ácidos α -(3-indolil)alifáticos que pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento de este invento tienen la fórmula general de estructura representada por la Fórmula 1 de las adjuntas hojas de fórmulas, donde R, R₁ se eligen del grupo integrado por un átomo de hidrógeno y radicales levialquilo; R₂ se toma del grupo constituido por hidrógeno, halógenos y radicales levialquilo, levialcoxilo, haloalquilo, hidroxilo, nitro, ciano,
15 amino, amino sustituido, aminometilo simple o sustituido, dialquilsulfamido, mercapto y alquilmercapto; y R₃, R₄, R₅ se aligen del grupo formado por radicales alquilo, alcoxialquilo, aralquilo, arilo y alcarilo. Además, R₃ y R₄, con el átomo de carbono del éster terciario, representan un
20 miembro elegido del grupo compuesto por radicales cicloalquilo y cicloalquenilo, y en tal caso, R₅ es un radical levialquilo.

Los ácidos α -(3-indolil)alifáticos y sus correspondientes ésteres, acilados en la posición N-1 del núcleo del indol con grupos acilo tales como radicales benzoilo y naf-
25 toilo, han resultado ser potentes antiflogísticos. La preparación de estos materiales comprende generalmente acilar un éster de ácido indolílico no sustituido en la posición
30 N-1, para formar un ácido indolílico N-acilado, del cual



puede obtenerse el ácido libre. Pero se ha observado que el grupo N-acilo se hidroliza, y se pierde en consecuencia, en las condiciones normalmente empleadas para saponificar el éster a ácido libre. Por eso, hay que tener cuidado al

5 convertir los ésteres de ácidos indolilícos N-acilados en los respectivos ácidos libres. Un método conveniente de efectuar esta conversión comprende acilar los ésteres terciarios de ácidos indolilícos no sustituidos en N, ya que los ésteres terciarios de ácidos indolilícos N-acilados se

10 pueden transformar en estos ácidos libres por pirólisis, sin eliminar sustancialmente el grupo N-acilo. Por tanto, el objeto del invento proporciona un método sencillo y conveniente de preparar ésteres terciarios de ácidos indolilícos no N-sustituidos, que, tras acilación de la posición N-1, pueden

15 convertirse fácilmente en los ácidos libres respectivos.

El método general más importante para formar derivados de indol es la síntesis de Fischer, que comprende la eliminación del amoniaco de las fenilhidrazonas simples o sustituidas de una gran variedad de aldehidos, cetonas o ácidos cetónicos. Por consiguiente, se condensa fenilhidracina simple

20 o sustituida con un compuesto carbonilo adecuado, para formar una fenilhidrazona correspondiente, a lo cual sigue la condensación intramolecular de la fenilhidrazona para formar el respectivo indol. Es esencial efectuar la condensación intramolecular en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, cloruro de cinc, ácido clorhídrico alcohólico, ácido sulfúrico diluido, o ácido acético glacial. Pero, por necesitarse un

25 catalizador ácido en la síntesis de Fischer, no es posible preparar ésteres terciarios de ácidos α -(3-indolil)alifáticos

30 a partir de las fenilhidrazonas de ésteres terciarios de gam-



macetoácidos, pues el medio ácido descompone estos ésteres, liberando los correspondientes ácidos gammacetónicos.

Se ha comprobado ahora que los precitados ésteres terciarios de ácidos α -(3-indolil)alifáticos se pueden preparar por un sencillo método monofásico, haciendo reaccionar directamente, sin la presencia de un catalizador, una mezcla de sal ácida de fenilhidracina simple o sustituida, con no menos de una posición orto sin sustituir, y cuya estructura química puede representarse por la Fórmula 2, donde R_2 es como ya se ha definido y se describirá luego con más detalle, y HX representa el componente ácido, con un nuevo éster terciario de ácido gammacetónico de estructura como se indica en la Fórmula 3, donde R, R_1 , R_3 , R_4 , R_5 son como ya se ha definido y se describirá luego con más detalle. Esta reacción de sales ácidas de fenilhidracina con ésteres terciarios de gammacetoácidos en un medio sustancialmente neutro, puede ilustrarse por la ecuación representada por las Fórmulas 4.

La ecuación anterior se desarrolla en un disolvente orgánico con punto de ebullición superior a 50°C, a ser posible. Entre los disolventes orgánicos preferidos utilizables aquí están hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y análogos, y alcoholes alifáticos, como metanol, etanol, isopropanol, tercibutanol, deutobutanol y similares, así como mezclas de éstos hidrocarburos aromáticos y alcoholes alifáticos. La reacción se conduce con ventaja a temperatura ambiente, pero se prefieren las de reflujo y las superiores a 50°C. Conviene emplear cantidades estequiométricas (equimoleculares), aunque se prefiere un exceso molecular de 10-50% del éster terciario de gammacetoácido. La



sal amónica resultante se separa de la mezola de reacción y el producto buscado se obtiene por técnicas corrientes de laboratorio.

5 El procedimiento del invento ha resultado ser particularmente adecuado para preparar ésteres terciarios de ácido α -(3-indolil)alifáticos de fórmula según se indica por número 5, donde R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ son como ya se ha definido, y en este caso, las sales ácidas iniciales de fenilhidracina se han de sustituir en la posición para cuando
10 R₂ es un grupo distinto de hidrógeno.

Las sales ácidas de fenilhidracina utilizadas aquí se derivan de la interacción de la correspondiente fenilhidracina con un ácido (HX) de constante de ionización no menor de 10⁻⁵, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido oxálico o ácido acético, con preferencia el
20 clorhídrico. En general, tales fenilhidracinas son bien conocidas, y pueden prepararse por técnicas corrientes, como la de diazoación de la respectiva anilina sustituida, con reducción consecutiva del compuesto diazoico resultante.

20 Los sustitutos representados por R₂, que pueden ser radicales iguales o distintos, en las sales ácidas de fenilhidracina, son preferentemente grupos levialquilo, levialcoxilo, nitro, amino y aminosustituído. Ejemplos de estos radicales alquilo y alcoxilo son metilo, etilo, propilo,
25 tercibutilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y similares. Ejemplos de los citados radicales aminosustituídos son los derivados de alquilaminas, como metilamina, etilamina, dimetilamina, dietilamina y análogos; alcanol-aminas, como etanolamina, dietanolamina, 2-amino-1-butanol, morfina y similares;
30 arilaminas tales como anilina, difenilamina y similares



aminas aromatoalifáticas mixtas, como monoetilaminas, mono-
noetilaminas y análogas; aralquilaminas, como bencilamina,
 β -feniletilamina y análogas; aminas alifáticas o aromáticas
halosustituídas, como β -cloroetilamina, paracloroanilina,
5 paraclorobencilamina y similares, y otras aminas alifáticas
o aromáticas sustituídas, como β -metoxietilamina, paratolil-
amina, parametoxianilina y similares. R_2 no se limita, sin
embargo, a esta clase de sustitutos, sino que puede represen-
tar otros, tales como un átomo de hidrógeno; un átomo de ha-
10 lógeno, con preferencia flúor; un radical haloalquilo, mejor
trifluoro-metilo; un radical hidroxilo, ciano o aminometilo;
un radical alquilaminometilo; dialquilsulfonamido, con prefe-
rencia dimetilsulfonamido; mercapto, o alquilmercapto. Ejem-
plos típicos de sales ácidas de fenilhidracina polisustituí-
15 das utilizables con este fin son las sales ácidas (por ejem-
plo, el olhidrato) de 2-cloro-5-metoxifenilhidracina, 2-clo-
ro-4-metoxifenilhidracina, 2,4-dimetilfenilhidracina, 3-metil-
-4-metoxifenilhidracina, 2-cloro-5-metilfenilhidracina, -nafti-
lhidracina, 2-cloro-4,5-dimetilfenilhidracina, y similares.

20 En los nuevos ésteres terciarios de ácidos gammace-
tónicos del invento, R , R_1 pueden representar átomos de hi-
drógeno o radicales levalquilo, con no más de ocho átomos
de carbono, aunque se prefieren los de uno a cuatro, por
ejemplo, radicales metilo, etilo, propilo y butilo. Los com-
25 ponentes R_3 , R_4 , R_5 ligados al átomo de carbono del éster ter-
ciario se eligen del grupo consistente en radicales alquilo,
como levalquilos con no más de ocho átomos de carbono, es de
cir, metilo, etilo, propilo, octilo, ciclopentilo, ciclohexilo
y análogos; radicales alcoxialquilo, por ejemplo, levalcoxia-
30 quilos como metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo y simila-



res; radicales aralquilo, como bencilo, fenetilo y análogos; radicales arilo de la serie del benceno, como fenilo y bifenililo; y radicales alcarilo, por ejemplo, levialquilfenilos, como toliilo p-etilfenilo. Los componentes R_3 , R_4 ,
5 R_5 pueden ser radicales iguales o diferentes, aunque, en el modo de realización predilecto del invento, uno al menos de ellos es un radical levialquilo. Además, R_3 , R_4 , unidos al átomo de carbono del éster terciario, pueden representar radicales cicloalquilo, como ciclopentilo y ciclohexilo, o radicales cicloalquenilo, como 2-ciclopentenilo, 3-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo y 3-ciclohexenilo, y en tal caso,
10 R_5 es un radical levialquilo, con preferencia metilo.

Un método de preparar ésteres terciarios de ácidos gammacétonicos con un radical alquilo, alcoxialquilo o aralquilo por lo menos ligado al átomo de carbono del éster terciario, consiste en tratar un cetoácido de la fórmula 6,
15 donde R , R_1 son como queda definido, en medio ácido, con una olefina terciaria de la fórmula 7, donde R_3 , R_4 son como ya se ha definido, y R_5 es un precursor alquilo, alcoxialquilo o aralquilo, o sea, un radical ligado al átomo de carbono del éster terciario por medio de un enlace alquilenílico, y capaz de convertirse en un radical R_5 de tipo alquilo, alcoxialquilo o aralquilo por adición de un átomo de hidrógeno. La reacción se puede representar por la ecuación representada por las Fórmulas 8.
20
25

El empleo de un disolvente no es esencial, y la reacción se puede desarrollar sin él. Sin embargo, es preferible hacer reaccionar el cetoácido con la olefina terciaria en presencia de un disolvente orgánico, como cloruro de metileno, cloroformo, benceno, dioxano y sus análogos. Es con-
30



veniente tomar cantidades estequiométricas (equimoleculares), pero se prefiere un exceso molecular de 10-50% de la olefina terciaria. La reacción se desarrolla mejor a unos 25°C, aunque sirven otras temperaturas, entre 0° y 40°C. La reacción tarda generalmente 20 a 70 horas, y más con temperaturas bajas de reacción y/o olefinas menos reactivas. Cuando la olefina terciaria es gaseosa en estado normal, por ejemplo, isobutileno, convienen presiones atmosféricas y temperaturas de 0° a 20°C, aunque se prefiere operar a presiones aproximadas de 0,70 a 2,11 kg/cm² y temperaturas de 20° a 40°C. La reacción debe efectuarse en medio ácido, y conviene emplear catalizadores ácidos, tales como ácido sulfúrico, ácido paratoluensulfónico, ácido metaxilensulfónico, ácido metansulfónico y similares. Al final del periodo de reacción, el catalizador ácido se neutraliza, por ejemplo, tratando la mezcla reaccionante con una solución acuosa fría de una base (por ejemplo, hidróxido sódico, bicarbonato sódico, carbonato sódico, etc.) El producto se puede recuperar y aislar luego según técnicas corrientes de laboratorio, por ejemplo, destilación en vacío, si es líquido, o cristalización, si es sólido.

Las condiciones precedentes de reacciones pueden servir también para preparar los ésteres terciarios de gammace-
toácidos en que R₃, R₄, en unión del átomo de carbono del éster terciario, constituyen un radical cicloalquilo o cicloalqueno, y R₅ es un radical levialquilo. En consecuencia, el ácido cetónico que interese puede calentarse con alquilen-
cicloalcanos tales como metilen-ciclopentano, metilen-ciclohexano y sus análogos, o con alquilen-cicloalquenos, como metilén-2-ciclopenteno, metilén-2-ciclohexeno, metilén-3-ciclo-



hereno y sus análogos. Igualmente se puede emplear un alquilcicloalqueno-1, como metil-ciclopenteno-1, metil-ciclohexeno-1, y similares, y en este caso se obtiene el mismo producto que empleando los correspondientes alquilen-cicloalcanos.

5 Por ejemplo, la reacción de un cetoácido con metilen-ciclohexano y con metilciclohexeno-1 se puede ilustrar por las Fórmulas 9.

10 Un método alternativo de preparar ésteres terciarios de ácidos gammacetónicos, donde R_3 , R_4 , R_5 son respectivamente un radical alquilo, como levulinato de tercibutilo, consiste en la reacción del correspondiente cloruro de cetoácido con un terciarioóxido alcalino en benceno anhidro, que puede representarse por las Fórmulas 10.

15 El cloruro de álcali resultante se separa por filtración; la solución de benceno se lava con bicarbonato sódico acuoso y agua, y el éster alquílico terciario buscado se recupera utilizando técnicas usuales de laboratorio, por ejemplo destilación en vacío.

20 Otro método de preparar ésteres terciarios de ácidos alquilgammacetónicos consiste en la reacción del correspondiente cloruro de cetoácido con un alcohol terciario, en presencia de un aceptor de hidrógeno, que puede representarse por la ecuación de las fórmulas 11.

25 Esta reacción puede llevarse a cabo en líquidos orgánicos inertes, como benceno, éter o tetracloruro de carbono, en condiciones anhidras. Los aceptores de hidrógeno preferidos son líquidos orgánicos de estructura similar a aminas terciarias. Pueden ser heterocíclicos, como N-alquilpiperidina, N-alquilmorfolina, piridina, lutidina o quinolina; aminas alifáticas, como trietilamina, tributilamina o, en gene-

30



ral, trialkuilaminas; y dialkUILaminas aromáticas, como dieti-
lanilina o dimetilanilina. La expresión "aceptor de hidrácido"
designa aquí los compuestos que se pueden agregar a la
mezcla reaccionante para que se combinen o reaccionen con el
5 hidrácido formado en el curso de la reacción, a fin de desviar
el equilibrio de ésta en beneficio de su consumación. La can-
tidad de aceptor de hidrácido que puede emplearse no es rigu-
rosa, pero las condiciones óptimas requieren que el número
teórico de moles de hidrácido liberadas durante la reacción
10 pueda calcularse fácilmente, de manera que sea sencillo deter-
minar la cantidad correspondiente de aceptor de hidrácido.
Este aceptor no necesita ser soluble en el disolvente orgánico.

Los ésteres terciarios de ácidos gammacetónicos en
los que R_3 , R_4 , R_5 son respectivamente un radical arilo o al-
15 carilo, se pueden preparar tratando una sal del gammacetoácido
respectivo, con preferencia la de plata o amonio, con un halo-
metano triarilado en benceno, en condiciones anhidras. El ha-
lometano arilado se puede representar por la fórmula $(Ar)_3CX$,
donde Ar se escoge entre radicales arilo y alcarilo, y X es
20 un átomo de halógeno, con preferencia bromo. La reacción se
puede ilustrar por la ecuación de las Fórmulas 12.

El haluro resultante se separa según técnicas usuales
de laboratorio, como filtración; la solución de benceno se
concentra en vacío, y el residuo se disuelve en un disolvente
25 orgánico, como éter de petróleo, en el que se cristaliza el
éster terciario de gammacetoácido buscado.

Los siguientes ejemplos ilustran métodos de realiza-
ción del presente invento, pero debe entenderse que son de ca-
rácter estrictamente indicativo, sin idea ninguna de limita-
30 ción.



EJEMPLO 1º. Preparación de levulinato de tercibutilo.

A) En un recipiente cerrado, se deja reposar durante 64 horas una mezcla de 128,7 g de ácido levulínico seco y 91,5 de isobutileno en 224 ml de cloruro de metileno que
5 contiene una porción catalítica de ácido sulfúrico (1,09 ml). La mezcla reaccionante se vierte luego en bicarbonato sódico acuoso entre 0º y 5ºC. Se separa la fase acuosa, se seca, se concentra en vacío, y el residuo se destila igualmente en vacío. Así se obtiene 88% del producto, levulinato de ter-
10 cibutilo (p. fus. 72-74ºC a 2 mm).

B) Se hacen reaccionar 13 g de cloruro de levulinilo con 11,3 g de tercibutóxido potásico en benceno anhidro, durante doce horas, a temperatura ambiente (unos 25ºC). El
15 cloruro potásico formado en el curso de la reacción se separa filtrando, y la capa bencénica se lava con bicarbonato sódico acuoso y agua. Por destilación en vacío de la capa bencénica, se obtiene el producto, levulinato de tercibutilo.

C) Se añaden 6,9 g de cloruro de levulinilo a una mezcla de 4,0 g de butanol terciario y 7,9 g de piridina en
20 50 ml de benceno anhidro, a 10ºC. Después de reposo durante la noche a 20ºC, se vierte la mezcla en 100 ml de agua fría (unos 5ºC). La piridina y el ácido remanentes se retiran lavando dos veces con 20 ml de ácido acético acuoso al 50%, y luego con agua, con solución de bicarbonato sódico, y con
25 más agua. El producto, levulinato de tercibutilo, se obtiene por destilación en vacío.

EJEMPLO 2º. Preparación de levulinato de trifenilmetilo.

Se hacen reaccionar 32,3 g de trofenilbromometano con 13,3 g de levulinato amónico seco en benceno anhidro,



5 agitando, durante diez horas. El bromuro amónico formado en el curso de la reacción se separa filtrando; la solución bencénica se concentra en vacío, y el residuo se disuelve en éter de petróleo, en el que cristaliza el producto, levulinato de trifenilmetilo.

EJEMPLO 32.

A) Preparación de 2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de tercibutilo.

10 Una mezcla de 11,4 g (0,1 mol) de clorhidrato de p-metoxifenilhidracina y 20,0 g (0,016 mol) de levulinato de tercibutilo en 150 ml de tercibutanol se tiene cinco horas a reflujo bajo nitrógeno, y se refrigera luego a 25°C. Se separa por filtración el cloruro amónico resultante (5,3 g). El disolvente se elimina en vacío, y el aceite residual se disuelve en 150 ml de cloruro de metileno, y se pasa a través de una columna de alúmina lavada con ácido. La solución amarilla se concentra hasta consistencia siruposa, y se añaden 100 ml de ciclohexano. La mezcla se deja reposar una hora a 10°C, se filtra, y se lava con una mezcla 1:1 de ciclohexano y éter de petróleo; se seca en vacío, y da 22,3 g del éster tercibutílico del ácido 2-metil-5-metoxi-3-indolilacético (p. fus. 111-112°C).

B) Preparación de 2-metil-5-alcoxi-3-indolilacetatos de tercibutilo.

25 De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 3A, pero empezando con una cantidad equivalente de clorhidrato de p-butoxi-, p-propoxi-, o p-etoxifenilhidracina en vez de clorhidrato de p-metoxifenil-hidracina, se obtienen como productos los respectivos ésteres tercibutílicos de los correspondientes ácidos 2-metil-5-alcoxi-3-indolilacéticos.



EJEMPLO 4º.

Se sigue la técnica del ejemplo 3A, con una cantidad equivalente de clorhidrato de fenilhidracina en vez del clorhidrato de p-metoxifenilhidracina, para producir éster terci-
5 butílico de ácido 2-metil-3-indolilacético.

EJEMPLO 5º.

Se sigue la técnica del ejemplo 3A, empleando una cantidad equivalente de clorhidrato de p-fluorofenilhidra-
cina en vez de clorhidrato de p-metoxifenilhidracina, para
10 producir éster tercibutílico de ácido 2-metil-5-fluoro-3-
indolilacético.

De manera análoga, con una cantidad equivalente de clorhidrato de p-trifluorometilhidracina en lugar de clorhi-
drato de p-metoxifenilhidracina, se obtiene el correspondien-
15 te éster tercibutílico del ácido 2-metil-5-trifluorometil-3-
indolilacético.

EJEMPLO 6º.

Se procede como en el ejemplo 3A, empleando una can-
tidad equivalente de clorhidrato de p-metilfenilhidracina en
20 vez de clorhidrato de p-metoxifenilhidracina, para producir
éster tercibutílico de ácido 2,5-dimetil-3-indolilacético.

Similarmente, con cantidades equivalentes de clorhi-
drato de p-etilfenilhidracina y clorhidrato de p-butilfenil-
hidracina, en vez de clorhidrato de p-metoxifenilhidracina
25 se obtienen los correspondientes ésteres tercibutílicos de
ácido 2-metil-5-alkil-3-indolilacético.

EJEMPLO 7º.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 3A, empleando una cantidad equivalente de clorhidrato de p-dimetilaminofe-



nilhidracina en lugar de clorhidrato de p-metoxifenilhidracina, para producir éster tercibutílico de ácido 2-metil-5-dimetilamino-3-indolilacético.

5 De manera análoga, con cantidades equivalentes de clorhidrato de p-dimetilsulfonaminofenilhidracina y clorhidrato de p-dietilaminofenilhidracina, respectivamente, en vez de clorhidrato de p-metoxifenilhidracina, se obtienen los correspondientes ésteres tercibutílicos de ácido 2-metil-5-sustituto-3-indolilacético.

10 EJEMPLO 8º.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 3A, empleando una cantidad equivalente de clorhidrato de p-nitrofenilhidracina en vez de clorhidrato de p-metoxifenilhidracina, para producir éster tercibutílico de ácido 2-metil-5-nitro-3-indolilacético.

15 Similarmente, con una cantidad equivalente de p-cianofenilhidracina en vez de clorhidrato de p-metoxifenilhidracina, se obtiene el respectivo éster tercibutílico de ácido 2-metil-5-ciano-3-indolilacético.

20 EJEMPLO 9º.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 3A, empleando una cantidad equivalente de éster t-butílico de ácido $C_2H_5COCH_2CH_2COOH$ en vez de levulinato de tercibutilo, para producir éster tercibutílico de ácido 2-etil-5-metoxi-3-indolilacético.

25 De manera análoga, con cantidades equivalentes de los ésteres tercibutílicos de los ácidos $C_3H_7COCH_2CH_2COOH$ y $C_4H_9COCH_2CH_2COOH$ en lugar de levulinato de tercibutilo, se obtienen los respectivos ésteres tercibutílicos de ácido 2-



propil ó 2-butil-5-metoxi-3-indolilacético. Además, el empleo de cantidades equivalentes de los otros clorhidratos de fenilhidracina descritos en los ejemplos 3^a a 8^a en vez del clorhidrato de p-metoxifenil-hidracina en este ejemplo, da los correspondientes ésteres tercibutílicos de ácido 2-etil, 2-propil o 2-butil-5-sustituto-3-indolilacético.

EJEMPLO 10.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 3A con una cantidad equivalente de α -metil-levulinato de tercibutilo en vez de levulinato de tercibutilo, para producir éster tercibutílico de ácido α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propiónico.

De manera análoga, cantidades equivalentes de α -etil-levulinato de tercibutilo, α -propil-levulinato de tercibutilo y α -butil-levulinato de tercibutilo, en vez de levulinato de tercibutilo, dando los respectivos ésteres tercibutílicos de ácido α -indolilbutírico, α -indolilpentanoico y α -indolilcaproico.

Además, con los clorhidratos de fenilhidracina de los ejemplos 3^a a 8^a, exceptuado el clorhidrato de p-metoxifenilhidracina, y los ésteres tercibutílicos de este ejemplo, en cantidades equivalentes, se obtienen los respectivos ésteres tercibutílicos de ácido α -(2-metil-5-sustituto-3-indolil)-alifático.

EJEMPLO 11.

Se siguen los procedimientos de los ejemplos 3A y 3B, empleando una cantidad equivalente de levulinato de trifenilmetilo en vez de levulinato de tercibutilo, para producir los ésteres trifenilmetílicos de los respectivos ácidos 2-metil-5-alcoxi-3-indolilacéticos.



EJEMPLO 12.

Una mezcla de 12,6 g de clorhidrato de p-metoxifenilhidracina y 10 g de levulinato de tercibutilo en 50 ml de benceno se tiene a reflujo durante la noche, bajo nitrógeno, y se refrigera luego a 25°C. La mezcla se filtra, el filtrado se concentra en vacío, y al aceite residual se añaden 20 ml de ciclohexano. Se enfría la solución a 10°C, se filtra, y el material cristalino resultante, desecado en vacío, da 10,4 g del éster tercibutílico de ácido 2-metil-5-metoxi-3-indolilacético.

EJEMPLO 13.

Una mezcla de 24,5 g de clorhidrato de p-metoxifenilhidracina y 20 g de levulinato de tercibutilo en 10 ml de isopropanol se tiene a reflujo cuatro horas bajo nitrógeno. Se filtra la mezcla en caliente, y el filtrado se concentra a unos 35 ml. Después de enfriar a 5°C, el material cristalino resultante se separa por filtración, se lava luego con porciones de 10 ml de isopropanol, y después tres veces con porciones de 10 ml de éter de petróleo. Así se obtienen 14,62 g de éster tercibutílico de ácido 2-metil-5-metoxi-3-indolilacético (p.fus. 107-110°C).

EJEMPLO 14.

Con las mismas técnicas de los ejemplos 3A y 3B, pero sustituyendo el levulinato de tercibutilo por cantidades equivalentes de los respectivos ésteres terciarios de ácido levulínico, donde los sustitutos R₃, R₄, R₅ son los relacionados más abajo, se obtienen los correspondientes ésteres terciarios de ácido 2-metil-5-alcoksi-3-indolilacético.



	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>
	-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅
	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅
	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ C(CH ₃) ₃
5	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ OOH ₃
	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ C ₆ H ₅
	-CH ₃	-CH ₃	-C ₆ H ₅
	-CH ₃	-CH ₃	-C ₆ H ₄ CH ₃
	-CH ₃	-CH ₃	-C ₆ H ₁₁

10 De manera análoga, el empleo de una cantidad equivalente de un éster terciario de ácido levulínico, en el que R₃, R₄ están unidos al átomo de carbono terciario del éster, para formar un radical ciclohexilo, ciclopentilo, 2-ciclohexenilo y 2-ciclopentenilo, respectivamente, y en el que R₅ es un radical metilo, proporciona los respectivos ésteres terciarios de ácido 2-metil-5-alcoxi-3-indolilacético. Además,

15 empleando en este procedimiento cantidades equivalentes de los clorhidratos de fenilhidracina de los ejemplos 3^o a 8^o, excepto el clorhidrato de p-metoxi-fenilhidracina, con los compuestos de la lista anterior, se obtienen los correspondientes ésteres terciarios de ácido indolílico.

20

EJEMPLO 15. Preparación de 2,4,5-trimetil-7-cloro-3-indolilacetato de tercibutilo.

Una mezcla de 20,7 g de clorhidrato de 2-cloro-4,5-dimetil-fenilhidracina y 20 g de levulinato de tercibutilo en 100 ml de tercibutanol se calienta seis horas a reflujo.

25 Después de refrigerar a 25°C, se separa por filtración el cloruro amónico resultante. El disolvente se elimina en vacío, y el éster tercibutílico crudo de ácido 2,4-5-trimetil-7-cloro-3-indolilacético se recupera y purifica como se describe en el ejemplo 3A.



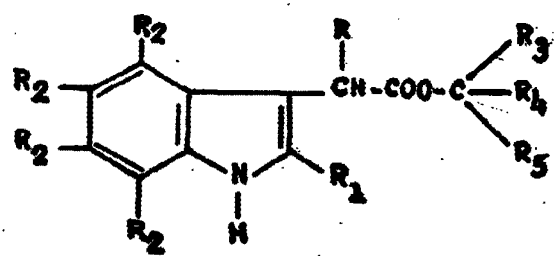
295138

N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente:

1) Procedimiento para preparar ésteres terciarios de ácidos α -(3-indolil)-alifáticos, el cual comprende la reacción de sales ácidas de fenilhidracina con ésteres terciarios de ácidos gammaacéticos en un disolvente orgánico, sin catalizador.

2) Procedimiento para preparar ésteres terciarios de ácidos α -(indolil)alifáticos de fórmula

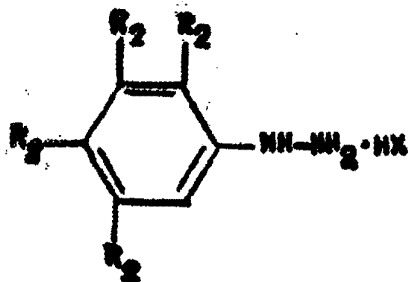


10 donde R, R₁ se eligen del grupo integrado por un átomo de hidrógeno y radicales levialquilo; R₂ se elige del grupo formado por átomos de hidrógeno y halógenos, y radicales levialquilo, levialcoxilo, haloalquilo, hidroxilo, nitro, ciano, amino simple o sustituido, aminometilo simple o sustituido, dialquil-

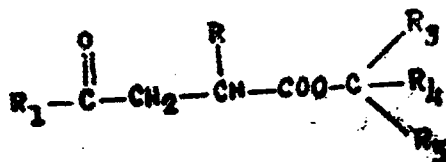
15 sulfonamido, mercapto y alquilmereapto; y R₃, R₄, R₅ se eligen del grupo compuesto por radicales alquilo, alcoxialquilo, aralquilo, arilo y alcarilo; R₃, R₄, unidos al átomo de carbono del éster terciario, representan además un miembro elegido entre radicales cicloalquilo y cicloalquenilo, y en este

20 caso, R₅ es un radical levialquilo; el cual comprende la reacción de una sal ácida de fenilhidracina, de fórmula

295138



donde R₂ es como ya se ha definido, y HX representa un ácido con constante de ionización no menor de 10⁵, con un éster terciario de ácido gammaacetónico de fórmula



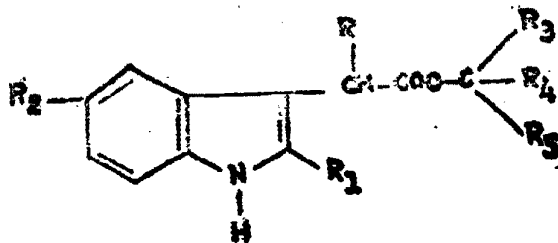
donde R, R₁, R₃, R₄ y R₅ son como ya se ha definido, en un disolvente orgánico, sin catalizador.

5

3) Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el disolvente orgánico se elige entre butanol terciario, benceno e isopropanol.

4) Procedimiento para preparar ésteres terciarios de ácido α-(3-indolil)-alifáticos de fórmula

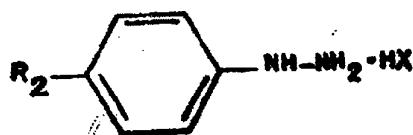
10



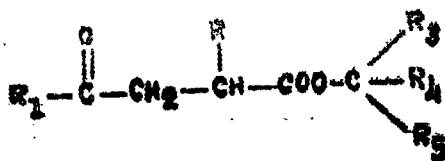
donde R, R₁ se eligen del grupo integrado por un átomo de hidrógeno y radicales levialquilo; R₂ se elige del grupo formado por átomos de hidrógeno y halógenos, y radicales levialquilo,



levialcoxilo, haloalquilo, hidroxilo, nitro, ciano, amino simple o sustituido, aminometilo simple o sustituido, dialquil-sulfonamido, mercapto y alquilmercapto; R₃, R₄, R₅ se eligen del grupo compuesto por radicales alquilo, alcoxi-alquilo, aralquilo, arilo y alcarilo; y R₃, R₄, unidos al átomo de carbono del éster terciario, representan además un miembro elegido entre radicales cicloalquilo y cicloalqueni-
 5 lo, y en este caso, R₅ es un radical levialquilo, el cual comprende la reacción de una sal ácida de fenilhidracina de
 10 fórmula



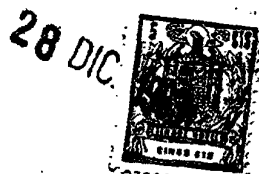
donde R₂ es como ya se ha definido, y HX representa un ácido con constante de ionización no menor de 10⁻⁵, con un éster terciario de ácido gammacetónico de fórmula



15 donde R, R₁, R₃, R₄, R₅ son como queda definido, en un disolvente orgánico, sin catalizador.

5) Procedimiento para preparar ésteres terciarios y en especial 2-metil-5-alcoxiindol-3-acetato de tercibutilo, el cual comprende la reacción de clorhidrato de p-alco-
 20 xifenilhidracina con levulinato de tercibutilo en un disolvente orgánico, sin catalizador.

6) Procedimiento para preparar ésteres terciarios, y en especial 2-metil-5-metoxiindol-3-acetato de tercibutilo,

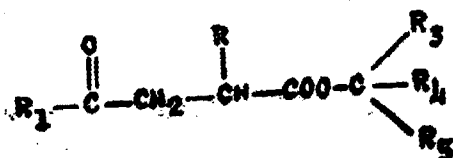


el cual comprende la reacción de ²⁰⁵⁴³⁸clorhidrato de p-metoxifenilhidracina con levulinato de tercibutilo en butanol terciario, sin catalizador.

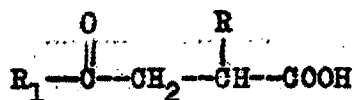
5 7) Procedimiento para preparar ésteres terciarios, y en especial el éster trifenilmetílico de ácido 2-metil-5-alcoxi-3-indolilacético, el cual comprende la reacción de clorhidrato de p-alcoxifenilhidracina con levulinato de trifenilmetilo en un disolvente orgánico, sin catalizador.

10 8) Procedimiento para preparar ésteres terciarios, y en especial el éster trifenilmetílico de ácido 2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, el cual comprende la reacción de clorhidrato de p-metoxifenilhidracina con levulinato de trifenilmetilo en butanol terciario, sin catalizador.

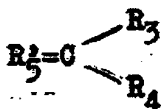
15 9) Procedimiento para preparar ésteres terciarios de ácidos gammacetónicos de fórmula



20 donde R, R₁ se eligen del grupo compuesto por un átomo de hidrógeno y radicales levialquilo; R₃, R₄ se toman del grupo integrado por radicales alquilo, alcoxialquilo, aralquilo, arilo y alcarilo; y R₅ se elige entre radicales alquilo, alcoxialquilo y aralquilo; el cual comprende tratar un gammacetoácido de fórmula



donde R, R₁ son como ya se ha definido, en medio ácido, con una olefina terciaria de fórmula





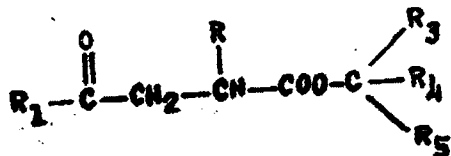
28 118
205138

donde R_3, R_4 son como ya se ha definido, y R'_5 es capaz de convertirse en un radical elegido entre radicales alquilo, alcoxialquilo y aralquilo, al añadir un átomo de hidrógeno.

5 10) Procedimiento para preparar ésteres terciarios, y en especial levulinato de tercibutilo, el cual comprende tratar ácido levulínico con isobutileno, en presencia de un catalizador ácido.

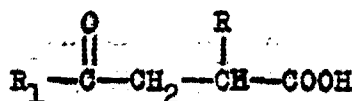
11) Procedimiento para preparar ésteres terciarios de ácido gammacetónico de fórmula

10



donde R, R_1 se eligen del grupo compuesto de un átomo de hidrógeno y radicales levialquilo; R_3, R_4 , unidos al átomo de carbono del éster terciario, constituyen un grupo elegido entre radicales cicloalquilo y cicloalqueno; y R_5 es un radical levialquilo; el cual comprende tratar un gammaceto-ácido de fórmula

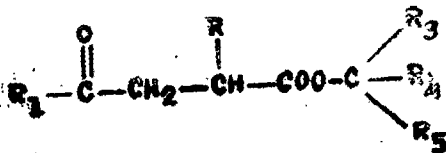
15



donde R, R_1 son como ya se ha definido, en medio ácido, con una olefina terciaria elegida entre radicales alquilencicloalcano, alquilencicloalqueno y alquilcicloalqueno-1.

20

12) Procedimiento para preparar ésteres terciarios, y en especial ésteres terciaralquílicos de ácido gammacetónico de fórmula

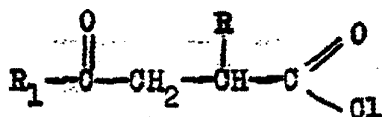


295138



donde R, R₁ se eligen del grupo formado por un átomo de hidrógeno y radicales levialquilo; y R₃, R₄, R₅ son respectivamente radicales alquilo, el cual comprende tratar un cloruro de gammaacetoácido de fórmula.

5

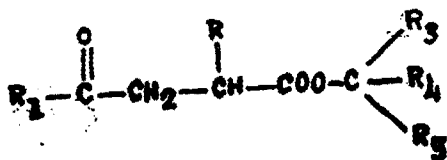


donde R, R₁ son como ya se ha definido, con un terciobóxido alcalino en benceno anhidro.

10

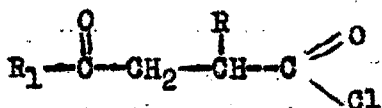
13) Procedimiento para preparar esteres terciarios, y en especial letulinato de terciobutilo, el cual comprende tratar cloruro de levulinilo con un terciobóxido alcalino en benceno anhidro.

14) Procedimiento para preparar ésteres terciarios, y en especial ésteres terciálquílicos de ácido gammacetónico de fórmula



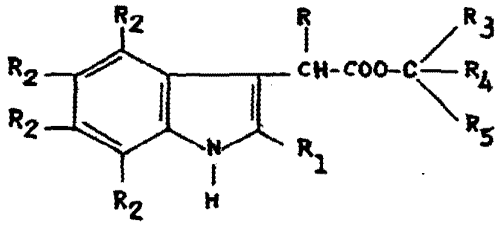
15

donde R, R₁ se eligen del grupo formado por un átomo de hidrógeno y radicales levialquilo; y R₃, R₄, R₅ son respectivamente radicalesálquilo; el cual comprende tratar un cloruro de gammaacetoácido de fórmula

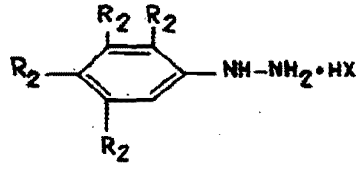


20

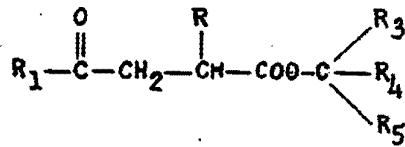
donde R, R₁ son como ya se ha definido, con un alcohol terciario, en un disolvente orgánico inerte, y en presencia de



FORMULA 1

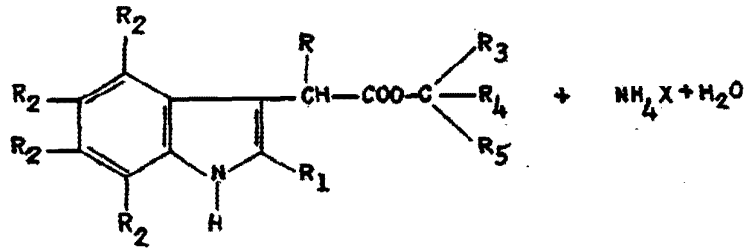
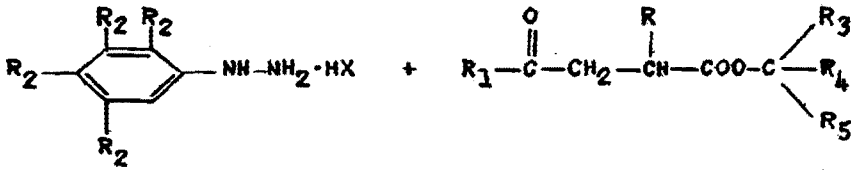


FORMULA 2

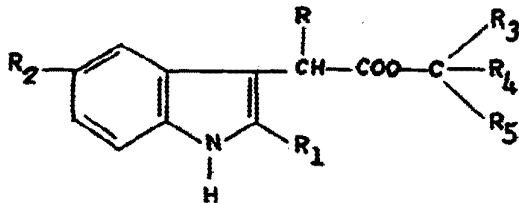


FORMULA 3

295138



FORMULAS 4

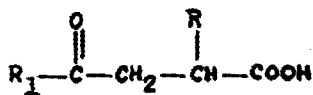


FORMULA 5

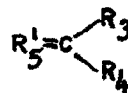
Handwritten scribbles and initials.



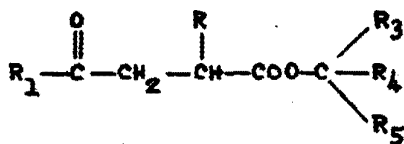
6406



FORMULA 6

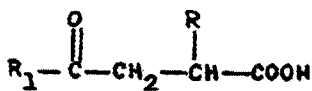


FORMULA 7

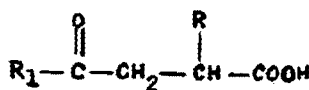
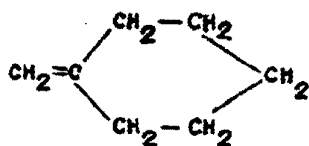


FORMULAS 8

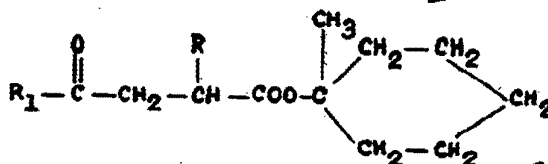
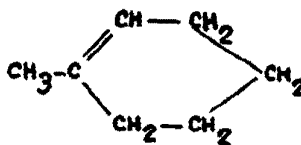
295138



+

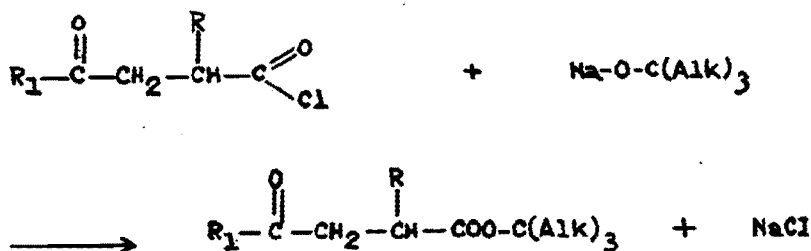


+



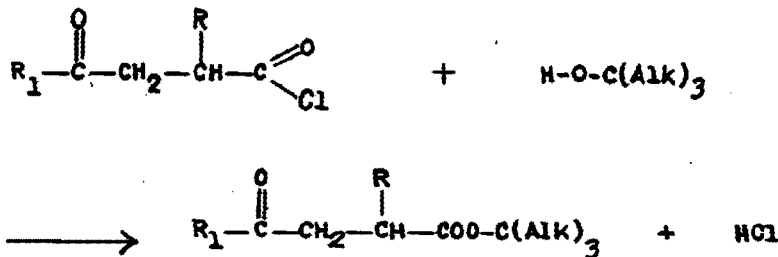
FORMULAS 9

[Handwritten scribbles]

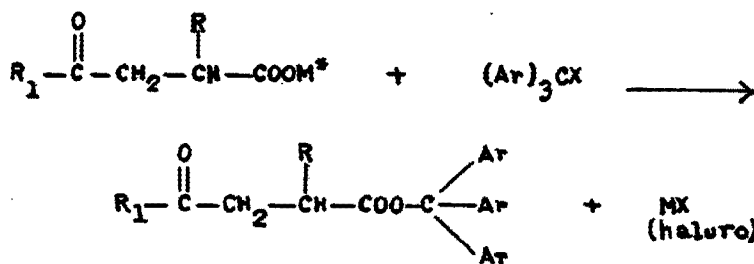


FORMULAS 10

295138



FORMULAS 11



[*M = cation, p. ej., Ag⁺, NH₄⁺, y similares]

FORMULAS 12

[Handwritten scribbles and signatures]