

299761

299701

29



PATENTE DE INVENCION

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E. U.) 126 Lincoln Avenue,

por:

" Procedimiento para la preparación de amidas indolíficas "

-----:OO:-----

Memoria Descriptiva

Este invento se refiere a la obtención de nuevos compuestos químicos, y más concretamente de una nueva serie de compuestos de la clase del indol. De modo más par-

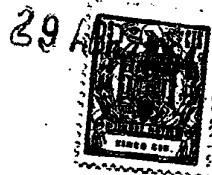


299761

5 ticular aún, concierne a la obtención de amidas secundarias y terciarias de ácidos α -(3-indolil)-levialifáticos con un radical carboxilacilo aromático (por ejemplo, aroilo o heteroaróilo) de menos de tres anillos fusionados ligados al átomo de nitrógeno del anillo de indol. La administración de estos compuestos proporciona el alivio de dolores e inflamaciones.

10 Las nuevas amidas secundarias y terciarias de ácidos aroil- y heteroaróil-indolil-alifáticos a los que se refiere este invento tienen la fórmula general de estructura indicada por fórmula 1 en la adjunta hoja de fórmulas, donde A es un radical aroilo o heteroaróilo, B es hidrógeno, levialquilo o levialquenilo, y M es un radical amido secundario o terciario, incluidos aquellos en que el hidrógeno forma parte de un heterociclo. En los compuestos
15 preferidos, D denota en la fórmula anterior hidrógeno o un radical hidrocarburo con menos de nueve átomos de carbono, el cual puede ser alquilo, arilo o aralquilo. Estas sustancias se pueden considerar como indoles funcionalmente sustituidos. Alternativamente, y con preferencia, se describen como amidas de ácido α -(3-indolil)-levialifático, con un radical aroilo o heteroaróilo en la posición
20 1 (átomo de N) del núcleo de indol.

25 Se ha comprobado ya que los ácidos α -(1-acil-3-indolil)-alifáticos son excelentes remedios antiflogísticos. Las amidas primarias de estos ácidos tienen alguna actividad del mismo carácter, pero son principalmente de importancia como productos intermedios en la preparación de ácidos libres (por la dificultad de saponificar ésteres después de situado el grupo 1-acilo en su sitio). Se ha
30



comprobado ahora que las amidas secundarias y terciarias tienen además otras propiedades inesperadas a juzgar por las de las amidas primarias simples. Las amidas sustituidas son mejores agentes antiinflamatorios, y poseen también buenas propiedades analgésicas, mucho menos manifiestas en las amidas simples. Por otra parte, las amidas secundarias y terciarias son solubles en agua, mientras que no lo son las amidas primarias ni los ácidos libres. En realidad, la sensibilidad del grupo l-acilo a los álcalis impide utilizar fácilmente los ácidos libres en forma de sus sales. Por el contrario, las amidas secundarias y terciarias hidrosolubles se preparan con facilidad. En vista de la gran inferioridad de acción terapéutica de las amidas primarias, esta mayor eficacia de las amidas secundarias y terciarias es muy sorprendente, pues induce a prescindir de las amidas la escasa actividad de aquéllas. Estas ventajas se aprecian sobre todo en las amidas secundarias y terciarias derivadas de los aminocompuestos más complicados, como hidroxilalquilaminas, polihidroxialquilaminas, dialquilaminoalquilaminas, compuestos heterocíclicos (como morfolina, piperacina, piperidina, pirrolidina, etc.) y sus análogos.

En sus aspectos más circunscritos, el presente invento comprende amidas indolilalifáticas de las fórmulas de estructura indicadas por Fórmulas 2 donde R_3 es hidrógeno, levialquilo, aralquilo, levialquenilo, o forma parte con R'_3 de un grupo ciclopropilo; R'_3 es hidrógeno, o participa con R_3 de un grupo ciclopropilo; R_2 es hidrógeno o un radical hidrocarburo con menos de nueve átomos de carbono; Ar es un anillo arilo simple o sustituido, y Het es un ani-

299761 29



llo aromático heterocíclico; R_6 y R_7 son como se define más adelante; R_4 es alquilo simple o sustituido, como hidroxialquilo, polihidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, dialquilamidocarboxialquilo, cicloalquilo, arilo (fenilo, alcoxifenilo, halofenilo), aralquilo como bencilo, cicloalquilo como ciclohexilo; R_5 puede ser hidrógeno o cualquiera de los radicales R_4 ; y además, R_4 y R_5 pueden formar juntos un heterociclo como piperidina, piperacina, morfolina, piperolidina y análogos. El grupo $N \begin{matrix} R_5 \\ R_4 \end{matrix}$ puede formar asimismo parte de un aminosacárido tal como D-glicosamina, D-galactosamina, otras hexilaminas y pentosaminas, y sus derivados O-acilados y glicósidos.

En los compuestos preferidos del invento, R_6 y R_7 son hidrógeno, levialquilo, levialcoxilo, nitro o amino simple o sustituido. Ejemplos de alquilos y alcoxilos son metilo, etilo, propilo, t-butilo, metoxilo, etoxilo, i-propoxilo y sus análogos. Pero R_6 y R_7 no se limitan a esta clase de sustitutos, sino que pueden representar otros, como arilo, ariloxilo, hidroxilo, mercapto, halo, pseudohalo (como CF_3 , CHF_2 u otro haloalquilo), nitro, amino, alquilamino, acilamino, haloalquilo, ciano, sulfamilo, sulfóxido, aminometilo simple o sustituido, y grupos carboxilo y carboalcoxilo.

Una característica esencial de estos compuestos es la presencia de un radical aroilo o heteroarilo ligado a la posición N-1 del indol. Estos grupos acilo pueden estar además sustituidos en el anillo aromático con grupos hidrocarburo o con sustitutos funcionales. Son aroilos adecuados los grupos benzoilo y naftoilo. Los anillos aromáticos de estos grupos pueden contener, y contienen en los com-



299731

puestos preferidos, un sustituto funcional por lo menos.

Este puede ser un hidroxilo simple o esterificado (hidro-
carbonoxi), como un levialcoxilo, p.ej., un grupo metoxi,
etoxi, isopropoxi, aliloxi, propoxi, o un grupo ariloxi
5 o aralcoxi, p.ej., fenoxi, benciloxi, halobenciloxi, levial-
coxibenciloxi y análogos. Igualmente puede ser un radical
nitro, un halógeno como cloro, bromo, yodo o flúor; un gru-
po amino simple o sustituido, p.ej., acilamino, aminoóxido,
cetiminas, uretanos, levialquilamino, levidialquilamino,
10 amidina simple o sustituida, hidracina simple o sustituida,
alcoxiaminas y aminas sulfonadas. También sirve un radical
mercapto simple o sustituido, p.ej., un grupo alquiltio,
como metiltio, etiltio y propiltio, o ariltio o aralquil-
tio, como benciltio y feniltio. El radical aroilo de N-1
25 puede estar haloalquilado, si se quiere, p.ej., con un sus-
tituto trifluorometilo, trifluoroetilo, perfluoroetilo,
 β -cloroetilo o similar; acilado, p.ej., con acetilo, pro-
pionilo, benzoilo, fenilacetilo, trifluoroacetilo y otros
grupos acilo; o contener un sustituto haloalcoxi o haloal-
30 quiltilio. Además, el invento comprende compuestos en los
que el radical aroilo contiene un radical sulfamilo, bencil-
tiometilo, ciano, sulfamido o dualquilsulfamido. Asimismo
puede contener un sustituto carboxilo o derivado del mismo,
como una sal alcalimetálica o un éster levialquílico del
25 radical carboxi, aldehído, acida, amida, hidrazina o simi-
lar, o un derivado aldehídico del tipo representado por ace-
tales o tioacetales. En los compuestos preferidos, el ra-
dical aroilo de N-1 es benzoilo, y el sustituto funcional
se halla en la posición para del anillo hexámero.

30 Alternativamente, el grupo de N-1 puede ser un sus-



tituto heteroacilo, y más concretamente un sustituto heteroarilo de fórmula Het-G-, donde Het representa un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros, y con preferencia de menos de tres anillos fusionados. Ejemplos de estos radicales son los anillos de furilo, tienilo, pirri-
5 lo, tiazolilo, tiadiazolilo, piracinilo, piridilo, alquilpiridilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, e isoxazolilo.

Los ácidos α -(3-indolil)-alifáticos de donde se derivan las amidas aquí reivindicadas, son con preferencia levialifáticos, tales como los α -(3-indolil)-derivados de los ácidos acético, propiónico, butírico, valerianico, β -halopropiónico, acrílico, 4-pentenoico, etc. Estos ácidos se preparan generalmente por medio de sus ésteres o amidas
10 primarias simples, y se convierten luego en las amidas secundarias o terciarias. Alternativamente, las aminas secundarias o terciarias de estos ácidos se sintetizan directamente, como se describe más lejos, en lugar de los ésteres o las amidas primarias, suprimiendo las etapas de ob-
15 tención del ácido libre y luego de la amida buscada. En esta síntesis más directa, las amidas comprendidas en este invento se obtienen muy bien preparando primero la amida secundaria o terciaria que interesa de un ácido α -(3-indolil)-levialifático no sustituido en la posición 1, y
20 acilando luego el compuesto por el procedimiento descrito más adelante. Tales amidas se obtienen de modo conveniente haciendo reaccionar el ácido libre con una urea sustituida, o tratando el cloruro de ácido apropiado con la amina indicada.



299761

B₂) puede estar no sustituida; aunque se prefiere que haya en esa posición de la molécula un radical hidrocarburo con menos de nueve átomos de carbono: Grupos levialquilo, como metilo, etilo, propilo o butilo; son los más satisfactorios; pero sirven también para los fines del invento 2-fenil y 2-bencilindoles, y también indoles que en la posición 2 tengan un radical alifático no saturado, como alilo o vinilo, o un residuo alifático cíclico del tipo de ciclohexilo.

Los siguientes compuestos son ejemplos de los comprendidos en el invento y obtenibles por el procedimiento que se expone más adelante: α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetomorfolida; N- β -hidroxietil- α -(1-p-clorobenzoil-2,5-dimetil-3-indolil)-acetamida, N-bencil- α -(1-p-metiltiobencil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetamida, N-b-(N',N'-dietilamino)-etil- α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionamida, N-carboximetil- α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetamida; N-carboximetil- α -(1-benzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetamida, N- α -[1-(2,4-diclorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil]-propionilpiperidina, N'-metil-N- α -[1-(2'-tenoil)-5-metoxi-3-indolil]-acetilpiperazida, N- α -[1-(4'-tiazolil)-2-etil-5-metil-3-indolil]-propionilpirrolidina, N- α -[1-(2'-furoil)-2,5-dimetil-3-indolil]-propionilpiperacina, α -[1-(nicotinoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil]-acetomorfolida; α -[1-(naftoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil]-acetomorfolida, N-hidroxietil- α -[1-(4-tiazolil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil]-propionamida; α -desoxi-2-(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indol-acetamido)-1,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranosido.

299761

29



Las amidas α -(1-aroil o heteroaroil-3-indolil)-levialifáticas descritas aquí se sintetizan por acilación de la amida α -(3-indolil)-levialifática provista de sustitutos adecuados en las posiciones 2 y 5 del núcleo del anillo, o por acilación del correspondiente ácido o éster, seguida de conversión en la amida buscada. Es preferible acilar un éster o una amida derivada del ácido levialifático. Cuando se acila un éster, es posible convertirlo, en condiciones adecuadas de reacción, en el ácido libre, que se transforma luego en la amida deseada. Se ha observado que el 1-aroil o heteroaroil-derivado se hidroliza con facilidad en las condiciones normales para saponificar un éster a ácido libre. Por ello, cuando se emplea este método, hay que cuidar de convertir los ésteres de ácidos α -(1-aroil o heteroaroil-3-indolil)-levialifáticos en los ácidos libres correspondientes. Se ha comprobado que un modo conveniente de efectuar esta conversión comprende la acilación del éster bencílico y la separación hidrogenolítica subsiguiente del mismo. Alternativamente, sirven otros ésteres, como los t-butílicos, que se prestan a la eliminación selectiva por otro tratamiento, como calentando a más de 210°C., o entre 25° y 110°C. en presencia de una cantidad catalítica de un ácido arilsulfónico o de otros ácidos. Cuando en lugar de un éster se preparan las amidas primarias de esos ácidos, se forman los ácidos libres por reacción de esas amidas con una cantidad estequiométrica de ácido nitroso en un disolvente inerte. Sin embargo, puede prescindirse de toda la etapa formando la amida sustituida que interesa antes de acilar el nitrógeno del indol.

La acilación se practica con preferencia tratando



1 el ácido α -(3-indolil)-levialifático inicial (éster o amida) con un hidruro de metal alcalino, como el de sodio, para formar, p.ej., una sal sódica, y poniendo luego en íntimo contacto esta sal con un haluro de ácido aroíllico o heteroaróíllico en un disolvente anhidro. Es preferible emplear disolventes tales como dimetilformamida, dimetilformamida-benceno, benceno, tolueno o xileno, y acilar alrededor de la temperatura ambiente, aunque se pueden emplear otras más bajas si los cuerpos reaccionantes se descomponen con facilidad.

5 Otro método de acilar la posición 1 consiste en emplear un éster fenólico del ácido acilante, como el éster p-nitrofenílico, que se prepara mezclando el ácido y p-nitrofenol en tetrahidrofurano, y añadiendo despacio dicitclohexil-carbodiimida en tetrahidrofurano. La dicitclohexilurea que se forma se separa por filtración, y del filtrado se recupera el éster nitrofenílico. También es posible emplear el anhídrido, la azida o el éster tioenlílico del ácido acilante. En cualquier caso, se consigue la acilación del ácido α -(3-indolil)-levialifático de partida formando una sal sódica de dicho material con hidruro sódico en un disolvente anhidro y añadiendo el éster nitrofenílico.

15 Las amidas se pueden obtener antes de la acilación, o bien se transforma el éster acilado en ácido libre, y luego en la amida final. Las amidas se obtienen por reacción del haluro de ácido (p.ej., del cloruro) con la amina que interesa. El ácido, cuando se acila en la posición 1, puede transformarse convenientemente en cloruro por intercambio con otro haluro de ácido como un cloroformiato de alquilo.



299761

Si no se acila hasta después de formarse la amida, el ácido indólico no sustituido en 1 puede someterse a métodos más directos, como la reacción con cloruro de tionilo, para formar el haluro de ácido. Estos haluros, sustituidos o no en 1, se tratan luego con las aminas que convengan para formar las amidas de este invento.

Entre las aminas que se pueden emplear para producir las amidas de este invento se cuentan alquilaminas, como metilamina, etilamina, propilamina, butilamina y similares, y dialquilaminas como dimetilamina, dietilamina, metiletilamina, metilbutilamina, dibutilamina y análogas. El principal efecto de esta alquilsustitución es reforzar la débil actividad antiflogística de la amida primaria simple hasta una proporción útil. También sirven alquilaminas hidroxiladas, como etanolamina, dietanolamina, glucosamina, glicosilamina, glucosilamina y similares, que muestran mayor actividad antiinflamatoria, y también tienen propiedades analgésicas más marcadas. Las aminas más complejas son preferibles, porque en ellas aumenta mucho más la actividad analgésica que la antiflogística. Entre ellas se cuentan morfolina, N-metilpiperacina, piperacina, N-fenilpiperacina, piperidina, bencilamina, anilina, p-tetoxianilina, ciclohexilamina, pirrolidina, N-hidroxiethylpiperacina, carbobenciloximetilamina (de la cual se obtienen N-carboximetilamida), N,N-dimetil-carboxiamifometilamina, N,N-dietilaminoetilamina, y similares. Aunque en el invento comprende en general todas las amidas sustituidas, las predilectas son las que tienen al menos un sustituto en N más complicado que un simple grupo alquilo.

La mayor solubilidad en agua de estas amidas sus-



tituidas, en particular con ²⁹⁹⁷⁶¹ las estructuras más complicadas de la clase preferida, permite formar soluciones para aplicaciones tópicas de estos remedios antiflogísticos, lo cual no es fácil con los ácidos libres.

5 Las amidas de ácidos α -(1-arcoil o heteroarcoil-3-indolil)-levialifáticos de las fórmulas I y II precedentes son productos analgésicos muy activos, y a la vez algo anti-
 10 tiflogísticos. Sirven para mitigar el dolor provocado por inflamación u otra causa, y algunos poseen esta propiedad en alto grado. Además, los compuestos de este invento muestran bastante actividad antipirética, y combaten algo la inflamación. Para estos diversos fines, se suelen administrar por vía oral en tabletas o cápsulas, y su dosis óptima depende, como es natural, del compuesto utilizado y del tipo
 15 y gravedad de la infección en tratamiento. Aunque las cantidades óptimas de los compuestos de este invento que han de emplearse de este modo dependen del compuesto particular y de la clase de estado morbozo, sirven en general dosis del orden de 10 a 2000 mg. diarios de los compuestos
 20 predilectos, según su actividad respectiva y la reactividad de los pacientes. También pueden aplicarse tópicamente en solución acuosa.

Los compuestos de ácido indolilalifático empleados como material de partida en la reacción precitada, y que
 25 corresponden a la Fórmula 3, donde R_2 , R_3 y R_5 tienen los significados ya definidos, e Y es un radical hidrocarbonoxi con menos de nueve átomos de carbono, o $-HN_2$, o $N \begin{matrix} R_4 \\ \diagdown \\ R_5 \end{matrix}$, donde R_4 y R_5 tienen los valores antedichos, se pueden sintetizar de diversos modos. Cuando R_2 es hidrógeno, metilo, arilo o aralquilo, es preferible formar tales compuestos
 30

299761²⁹⁴²



7

5

10

15

20

25

mediante reacción de una fenilhidracina apropiadamente sustituida (III) y un compuesto de fórmula IV; esto da una fenilhidrazona intermedia, que se cicla en las condiciones de reacción para formar el compuesto indólico representado en las Fórmulas 4, donde R₃, R₅ e Y son como antes, y R₂ denota hidrógeno, metilo, arilo o aralquilo. La reacción se efectúa normalmente en un levialcanol, como metanol, etanol, isopropanol o butanol, que contenga un ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o acético, o en un ácido inorgánico acuoso, como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o acético concentrados, u otros ácidos de Lewis, como ZnCl₂, BF₃, SnCl₄ y similares. El ácido sirve de catalizador de las reacciones de condensación y ciclación que llevan al compuesto indólico V. Si el compuesto IV es un éster, su naturaleza no es esencial, aunque se prefiere utilizar un éster levialquílico, p.ej., el compuesto de metilo, etilo, propilo, isobutilo o isopropilo. Para evitar una posible transesterificación, el alcohol empleado como disolvente es con preferencia el de la fracción alcohólica del éster. Cuando R₂ es hidrógeno, es conveniente emplear el aldehído en forma de acetal, como γ,γ-dimetoxibutirato de metilo. Suele preferirse a la base libre una sal ácida de adición de la fenilhidracina reaccionante, como el clorhidrato, por razones prácticas, una de las cuales es que muchas de ellas sirven para la síntesis de indol sin necesidad de catalizador. Por lo demás, esas sales y la base son equivalentes en la propia reacción.

30

La amida o el éster de ácidos α-(3-indolil)-alifáticos se forman a temperaturas altas, y se obtienen buenos



299761

resultados sometiendo la mezcla reaccionante a reflujo no menos de unos 15 minutos, y aún más tiempo, si se quiere. El compuesto buscado se recupera de la mezcla en reacción, y se purifica por procedimientos tales como extracción con disolvente, cromatografía y/o destilación. Como los ésteres de la fórmula V son sólidos de fusión lenta, conviene purificarlos por destilación a presión reducida. Se saponifican tratándolos con un hidróxido de metal alcalino.

Las fenilhidracinas sustituidas empleadas como uno de los materiales de partida en esta síntesis se preparan por métodos conocidos. Uno conveniente consiste en diazoar la anilina adecuadamente sustituida, para obtener el compuesto diazoico, tratar este último con cloruro estannoso, para formar un compuesto de estaño, y descomponer este complejo a la fenilhidracina con hidróxido sódico.

El grupo 1-acilo de los ácidos y ésteres α -(1-acil-3-indolil)-alifáticos de este invento se hidrolizan con facilidad, como ya se ha dicho, en las condiciones normales de saponificación de un éster. Por ello convienen como materiales de partida los ésteres bencílicos de los ácidos α -(3-indolil) no sustituidos en 1, que se obtienen formando el ácido α -(1-insustituído-3-indolil)-alifático libre y esterificándolo con alcohol bencílico y un catalizador ácido (sulfúrico, arilsulfónico, etc.) en un disolvente inerte. También se sintetiza el éster bencílico intermedio directamente empleando el del ácido levulínico propio en la síntesis original del anillo de indol, o bien por intercambio, de otros ésteres, catalizando con una base. Después de acilar el nitrógeno del indol de estos ésteres bencílicos intermedios, se puede retirar limpiamente



299761

el grupo bencilo por hidrogenólisis, operación que deja intacto el grupo l-acilo.

Alternativamente, es posible producir primero un indol correspondiente a la Fórmula 5, donde R₂ y R₅ designan lo mismo que antes, e introducir luego el residuo de ácido carboxílico en la posición 3. Esto se consigue tratando el indol de la fórmula VI, en las condiciones de la reacción de Mannich, con formaldehído-dialquilamina, a fin de obtener una gramina sustituida, haciendo reaccionar este último compuesto con un cianuro de metal alcalino en un levialcoanol, e hidrolizando por último con una base energética, como hidróxido sódico o potásico.

Este método de introducir el residuo de ácido alifático en la posición 3, después de elaborar el anillo de indol, es desde luego aplicable en general a compuestos de la anterior estructura, y en particular sirve para obtener compuestos de este invento en los que R₂ sea un radical alquilo distinto de metilo, como 2-etilo, 2-propilo, 2-alilo, y similares. Los compuestos de fórmula VI se preparan con facilidad siguiendo las normas expuestas en la bibliografía. Por síntesis se preparan productos donde R₅ es aciloxi, halo, ciano, carboxi, carboalcoxi, alquilo, arilo, aralquilo, nitro o hidrocarbonoxi, comenzando a partir de un 2-nitrobenzaldehído o 2-nitrotolueno sustituido.

La síntesis de diversos compuestos de este invento con un 5-sustituto en el sistema anular de indol, y un nitrógeno ligado al anillo homocíclico del mismo, se basa generalmente en el 5-nitrocompuesto, que se transforma en el 5-sustituto buscado, antes o después de acilar la posición 1, o de introducir el grupo amida sustituyente, según el

29
299761



grado en que este último influya en esas reacciones. Si esta interferencia es posible, la acilación en 1 y/o la formación de amida deben efectuarse en el 5-nitroindol, y el nitro se transformará luego en el 5-sustituto que se quiera. Esta operación es posible de varios modos. La reducción de los grupos 5-nitro da grupos 5-amino, y la reacción del amino con haluros de alquilo da grupos monoalquil- y dialquilamino. Si el haluro de alquilo es un grupo dihaloalquileno (p.ej., 1,4-dibromobutano), se forma un anillo heterocíclico (como pirrolidino). De manera análoga, el éter bis(β-cloretílico) dará un N-morfolin-compuesto. La alquilación puede también ir acompañada de reducción simultánea, p.ej., con formaldehido, níquel Raney e hidrógeno. Asimismo es posible efectuarla en los 5-aminocompuestos o en los 5-nitrocompuestos (con reducción simultánea), para obtener 5-acilamidocompuestos. El grupo 5-amino, por reacción con isocianatos, da 5-ureidocompuestos.

Los siguientes ejemplos se ofrecen con idea de ilustración, y no de limitación.

EJEMPLO 18.

A. α-(2-Metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de etilo.

Se calienta unos minutos, en baño de vapor, una solución de 25 g. de clorhidrato de p-metoxifenilhidracina y 20 g. de α-metil-levulinato de etilo en 250 ml. de clorhidrato de etanol 2n. Se produce una reacción exotérmica, con desprendimiento de cloruro amónico. Se retira el matraz de reacción del baño de vapor, y se deja la mezcla a refluj-

299731



jo moderado hasta que cese la reacción inicial. Se calienta la mezcla de nuevo en baño de vapor a reflujo durante 30 minutos, y luego se concentra en vacío hasta unos 80 ml. Se diluye el concentrado con unos 400 ml. de agua, y se extracta con éter. El extracto etéreo resultante se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico y con agua, y se deseca sobre sulfato sódico anhidro. La solución desecada se filtra, se evapora, y deja un jarabe pardo oscuro, que se purifica por cromatografía sobre unos 450 g. de alúmina lavada con ácido, en una columna de 2 1/2" de diámetro interno, empleando como eluyente mezclas de éter y éter de petróleo (1:9 a 1:1 v/v). El jarabe amarillo claro así obtenido se destila en un aparato de circuito corto, y se recoge el producto que hierve a 150-153°C. y 0,25 mm. El destilado de α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de etilo cristaliza por trituración con éter de petróleo; p.fus. 53-55,5°C. Recristalizando en una mezcla de éter y petroléter, no cambia el punto de fusión.

Análisis para $C_{15}H_{19}O_3N$:

Calculado: C, 68,94; H, 7,33; N, 5,36.

Hallado: C, 69,23; H, 7,31; N, 5,60.

Empleando en la anterior reacción éster metílico, propílico, isopropílico o bencílico del ácido α -metillevulínico, en vez del éster etílico, se obtienen α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de metilo, α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de propilo, α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de isopropilo, o α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de bencilo, respectivamente. De igual modo, empleando en este procedimiento un éster de ácido levulínico como material de partida, se



299761

obtiene el correspondiente éster del ácido α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acético.

B. α -(2,5-Dimetil-3-indolil)-propionato de etilo.

Se añaden 20 g. de clorhidrato de p-metilfenil-
5 hidracina y 20 g. de α -metil-levulinato de etilo a 250 ml. de cloruro de hidrógeno estatóico 2n, y se calienta la mezcla hasta que comience la reacción. Terminada la reacción inicial exotérmica, se somete la mezcla una media hora a reflujo, y se concentra luego en vacío hasta $\frac{1}{3}$ del volumen. Se agregan 400 ml. de agua, y la solución acuosa se
10 extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan con solución de bicarbonato sódico y con agua, y se desecan sobre sulfato sódico. Se concentra la solución etérea hasta pequeño volumen en vacío, y se cromatografía sobre alúmina
15 lavada con ácido (unos 450 g. de alúmina en columna de 2-1/4" de diámetro interno). El material, eluido con éter y éter de petróleo (9:1 a 1:1 v/v), se destila en un aparato de circuito corto, y da α -(2,5-dimetil-3-indolil)-propionato de etilo a 150-170°C. (temp. del baño) y 1 mm.;
20 cristaliza por trituración con éter de petróleo, p.fus. 88-88,5°C.

Empleando un levulinato de levialquilo o bencilo en vez de α -metil-levulinato de etilo, se obtiene el correspondiente (2,5-dimetil-3-indolil)-acetato de levialquilo o de bencilo.
25

EJEMPLO 2º.

α -(1-p-Metiltiobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de etilo.

Una suspensión de 2,3 g. (0,046 mol.) de hidruro

299761



sódico y aceite mineral al 50% en 250 ml. de dimetil-
formamida se agita 20 minutos bajo nitrógeno, refrigeran-
do con hielo. Luego se añaden 8,64 g. (0,035 mol.) de
5 α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de etilo, y se
agita la mezcla durante 20 minutos. Se añaden a gotas 8,6
g. (0,046 mol.) de cloruro de p-metiltiobenzoil en 50 ml.
de dimetilformamida, en un lapso de 30 minutos. Se agi-
ta la mezcla cinco horas, bajo nitrógeno, en un baño de
hielo, y se vierte luego en una mezcla de 500 ml. de éter,
10 5 ml. de ácido acético y 1 litro de agua helada. Los pro-
ductos orgánicos se extractan con 3 x 300 ml. de éter. Se
reúnen las soluciones etéreas, y se lavan con mucha agua;
luego se desecan sobre sulfato sódico. La solución se fil-
tra, se evapora casi hasta sequedad, y el residuo se car-
15 ga en una columna de 300 g. de alúmina. El α -(1-p-metil-
tiobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de etilo
se eluye con éter al 10% en éter de petróleo, y se obtiene
en forma de aceite amarillo al concentrar los eluatos has-
ta sequedad.

20 El cloruro de p-metiltiobenzoil de partida se ob-
tiene calentando una mezcla de 25 g. (0,15 mol.) de ácido
p-metiltiobenzóico y 21,4 g. (0,18 mol.) de cloruro de tio-
nilo en baño de vapor, durante una hora; se añaden unos
20 ml. de benceno; y se evaporan. La solución remanente
25 se centrifuga, y se diluye con éter de petróleo. Al en-
friar, se separa el cloruro de ácido, p.fus. 40-44°C.

Empleando en este procedimiento como material de
partida (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo, se
obtiene (1-p-metiltiobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-
30 acetato de metilo.

29976129



α -(1-p-Clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo.

5 En un matraz de tres bocas y 1 litro de capacidad, se añaden a 3,9 g. (0,078 mol.) de hidruro sódico al 51% en aceite mineral en 150 ml. de dimetilformamida destilada 9,5 g. (0,040 mol.) de (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo en 150 ml. de dimetilformamida. Se tiene en agitación la mezcla durante una hora, y se agregan luego 10 a gotas 9,1 g. (0,052 mol.) de cloruro de p-clorobenzoil en 50 ml. de dimetilformamida, en un lapso de 30 minutos. Se agita la mezcla 30 minutos más a 0°C., y se deja reposar doce horas en frío.

15 La mezcla se filtra luego, y los sólidos se lavan con éter. Se añade el éter al filtrado, que se lava luego con agua y se deseca sobre sulfato sódico. Después de separar por filtración el sulfato sódico, se añaden unos 75 g. de alúmina lavada con ácido a la solución etérea, y esta mezcla se concentra en vacío. La alúmina cubierta de 20 indol se aplica luego en lo alto de una columna de 400 g. de alúmina, y ésta se eluye con éter de petróleo que contiene proporciones crecientes de éter etílico. Se eluye α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo con éter al 15% en éter de petróleo. Se reúnen es- 25 tos últimos eluatos, y se concentran hasta sequedad. La recristalización del residuo en benceno y éter de petróleo da α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo sustancialmente puro, p.fus. 99-100°C.

30 Efectuando esta preparación con α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de etilo o con α -(2,5-dimetil-3-indo-



299761

lil)-propionato de bencilo, se obtienen respectivamente α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de etilo y α -(1-p-clorobenzoil-2,5-dimetil-3-indolil)-propionato de bencilo.

5

EJEMPLO 4^a.

α -[1-(o-Metil-p-metiltiobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil]propionato de etilo.

Una mezcla de 100 ml. de dimetilformamida, 5,2 g. (0,02 mol.) de α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de etilo y 1,2 g. (0,025 mol.) de hidruro sódico en aceite mineral (dispersión al 50%), se agita en un baño de hielo bajo nitrógeno durante una hora. Luego se añade en media hora una solución de 4,0 g. (0,02 mol.) de cloruro de 2-metil-4-metiltiobenzoil (preparado del ácido, p.fus. 159-162°C., y cloruro de tionilo) y 25 ml. de dietilformamida, y se continúa agitando por espacio de 16 horas, a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla en 350 ml. de agua, se extracta con éter, y la solución etérea se lava con agua, se deseca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora hasta sequedad, a presión reducida. El aceite remanente se disuelve en éter de petróleo (60-70°C.) y se cromatografía sobre 250 g. de alúmina lavada con ácido. El α -[1-(o-metil-p-metiltiobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil]-propionato de etilo se eluye con éter al 15% en éter de petróleo, y se separa en forma de aceite. IR $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{CHCl}_3}$ 5,77 (CO), 5,94 (CO), 6,21, 6,73.

EJEMPLO 5^a.

α -(1-Benzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de etilo.

A una solución de 5,22 g. de α -(2-metil-5-metoxi-3-



299761

indolil)-propionato de etilo en 20 ml. de dimetilformamida se añade una suspensión de 1,2 g. de hidruro sódico al 51% en aceite mineral en 40 ml. de dimetilformamida. Al cabo de una hora de agitación a temperatura ambiente, se agrega una solución de 2,88 ml. de cloruro de benzoilo en 10 ml. de dimetilformamida, para inicial una suave reacción exotérmica, con precipitación de cloruro sódico. La mezcla reaccionante se agita seis horas, y se deja reposar luego durante la noche; se vierte a continuación en unos 200 g. de hielo, y se extracta tres veces con éter. La solución etérea se lava con agua y con bicarbonato sódico, y se deseca sobre carbonato potásico. Después de filtrar, la solución se evapora hasta consistencia de jarabe y se cromatografía sobre una columna de 100 g. de alúmina lavada con ácido, empleando con eluente mezclas de benceno y éter de petróleo (2:1 a 3:1 v/v). Se obtienen en total 1,06 g. de α -(1-benzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de etilo, en forma de aceite amarillo espeso. El espectro infrarrojo muestra absorción N-H cerca de 2,8-3 μ , y fuertes absorciones O-O a 5,8 y 5,95 μ , características de grupos funcionales de éster y amida, respectivamente.

EJEMPLO 62.

α -(1-p-Clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de etilo.

Se añaden 13 g. de (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de etilo a una mezcla de 2,5 g. de emulsión de hidruro sódico al 51% en aceite mineral en 240 ml. de dimetilformamida. La mezcla resultante se agita 30 minutos a temperatura ambiente, y se añade despacio una solución de



299761

8,75 g. de cloruro de p-clorobenzilo en 50 ml. de dimetilformamida, en un lapso de 40 minutos. La mezcla se agita luego cuatro horas bajo nitrógeno, en un baño de hielo; y se vierte en una mezcla de éter, ácido acético y agua, como se describe en el ejemplo 2^o. Siguiendo el tratamiento, y con una columna de alúmina de 200 g. para la cromatografía, la elución con una mezcla 1:1 de benceno y éter de petróleo da α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de etilo, en forma de aceite amarillo.

EJEMPLO 7^o.

Acido (1-benzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acético.

A. Se fracciona lentamente una solución de 15 g. de (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo y 0,2 g. de sodio en 60 ml. de alcohol bencílico; en un lapso de 4 1/2 horas; a través de una columna de Vigreux, para eliminar el metanol. Se elimina luego el alcohol bencílico en exceso, por destilación a 60°C. y 2,5 mm.; para obtener un residuo de 18,6 g. de (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de bencilo.

B. Se añaden 10 g. del éster bencílico así obtenido a 3,3 g. de emulsión de hidruro sódico al 51% en aceite mineral en 260 ml. de dimetilformamida, como se describe en el ejemplo 2^o. Esta mezcla se trata según allí se indica, en 7,7 ml. de cloruro de p-clorobenzilo, y la mezcla reaccionante se somete al procedimiento anterior, empleando una columna cromatográfica de 340 g. de alúmina, y eluyendo con 20-30% de éter en éter de petróleo. De estos eluatos se obtiene (1-benzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-

acetato de bencilo, p.fus. 91-92°C.

298761

29



5 C. Se añaden 1,5 g. del éster obtenido en B a 20 ml. de acetato de etilo que contiene una gota de ácido acético; y se reduce catalíticamente; a temperatura ordinaria, en presencia de paladio en carbón vegetal como catalizador. Terminada la reducción, se elimina el catalizador por filtración, y se evapora el filtrado, que deja un residuo cristalino. Este residuo se recrystaliza en etanol acuoso, y da ácido (1-benzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acético, p.fus. 172-173°C. Alternativamente, el residuo
10 obtenido al retirar el disolvente de la reacción se puede purificar disolviéndolo en cloroformo y precipitando por adición de éter de petróleo a la solución clorofórmica.

EJEMPLO 82.

15 α -(1-p-Fluorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de etilo.

20 Se añaden 10,5 g. de α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de etilo a una suspensión de 2,2 g. de emulsión de hidruro sódico al 51% en aceite mineral en 240 ml. de dimetilformamida. Después de 25 minutos de agitación, se añaden despacio 7,5 g. de cloruro de p-fluorobenzoil, en 40 minutos, y la mezcla resultante se agita 40 minutos a 10-15°C. Luego se vierte en 400 ml. de agua, y el producto se aísla como se describe en el ejemplo 42, para
25 obtener α -(1-p-fluorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de etilo sustancialmente puro.

Quando este procedimiento se efectúa haciendo reaccionar la sal sódica de α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de metilo con cloruro de p-trifluorometilbenzoilo,

29 AB



299761

se obtiene α -(1-p-trifluorometilbenzoil-2-metil-3-indolil)-propionato de metilo.

EJEMPLO 92.

Se obtienen los correspondientes N-1-arcoil- o heteroarcoil derivados de α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de bencilo y (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de bencilo haciendo reaccionar juntos, en cantidades equimoleculares y según el ejemplo 3^a, las sales sódicas de estos ésteres y uno de los compuestos siguientes: cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo, cloruro de p-N,N-dimetilsulfamylbenzoilo, cloruro de 3-furoilo, cloruro de ácido 1-metilmidazol-5-carboxílico, cloruro de ácido 1,3-dimetil-2,3-dihidro-2-oximidazol-4-carboxílico, cloruro de 1-metil-benzimidazol-2-carboxilo, cloruro de 5-fluoro-2-tenoilo, cloruro de 3-tenoilo, cloruro de 5-nitro-2-furoilo, cloruro de 1-metilindazol-3-carboxilo, cloruro de 1-metil-6-nitroindazol-3-carboxilo, cloruro de oxazol-4-carboxilo, cloruro de benzoxazol-2-carboxilo, cloruro de tiazol-4-carboxilo, cloruro de tiazol-2-carboxilo, cloruro de 2-feniltiazol-4-carboxilo, cloruro de 2-bencilmercaptotiazol-4-carboxilo, cloruro de p-acetilbenzoilo, cloruro de N,N-dimetil-p-carboxamidobenzoilo, cloruro de p-cianobenzoilo, cloruro de p-carbometoxibenzoilo, cloruro de p-formilbenzoilo, cloruro de p-trifluorometiltiobenzoilo, cloruro de N,N-dimetil-p-sulfonamidobenzoilo, cloruro de p-metilsulfinilbenzoilo, cloruro de p-metilsulfonilbenzoilo, cloruro de p-benciltiobenzoilo, cloruro de p-mercaptobenzoilo, cloruro de p-nitrobenzoilo, cloruro de p-dimetilaminobenzoilo, cloruro de p-acetaminobenzoilo, cloruro de o-fluoro-p-clorobenzoilo, cloruro de o-metoxi-p-clorobenzoilo, cloruro de o-hidroxi-p-clorobenzoilo, y cloruro de 2,4,5-triclorobenzoilo.



299761

Los ésteres de indolilo resultantes, sustituidos en 1, se convierten en los respectivos ácidos libres por el procedimiento del ejemplo 7-C.

EJEMPLO 10.

5 Acido 1-p-Clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil-acético.

A. Anhídrido 2-metil-5-metoxi-3-indolilacético.

Se disuelve dicitclohexilcarbodiimida (10 g., 0,049 mol.) en una solución de ácido 2-metil-5-metoxi-3-indolilacético (22 g., 0,10 mol.) en 200 ml. de tetrahidrofurano, y la solución se deja reposar dos horas a temperatura ambiente. La urea precipitada se retira por filtración, y el filtrado se evapora en vacío hasta un residuo, y se baña con Skellysolve B. El anhídrido oleoso remanente se emplea sin purificar en la fase siguiente.

15 B. 2-Metil-5-metoxi-3-indolilacetato de t-butilo.

Se añaden alcohol t-butílico (25 ml.) y cloruro de cinc fundido (0,3 g.) al anhídrido de A. La solución se tiene 16 horas a reflujo, y se elimina en vacío el exceso de alcohol. El residuo se disuelve en éter, se lava varias veces con bicarbonato en solución saturada, con agua, y con solución salina saturada. Después de desecar sobre sulfato magnésico, la solución se trata con carbón vegetal, se evapora y se baña varias veces con Skellysolve B, para eliminar todo el alcohol. El éster oleoso remanente (18 g., 93%) se emplea sin purificar.

25 C. 1-p-Clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de t-butilo.

Una solución agitada de éster (18 g., 0,065 mol.) en dimetilformamida seca (450 ml.) se enfría a 4°C. en un



299761

baño de hielo, y se le añade en porciones hidruro sódico (4,9 g., 0,098 mol., susp. al 50%). A los 15 minutos, se agrega a gotas cloruro de p-clorobenzoilo (15 g., 0,085 mol.) durante diez minutos, y se agita nueve horas la mezcla, sin rellenar el baño de hielo. La mezcla se vierte luego en 1 litro de ácido acético al 5%, se extracta con una mezcla de éter y benceno; se lava bien con agua, con bicarbonato y con solución salina saturada, se deseca sobre sulfato magnésico, se trata con carbón vegetal, y se evapora hasta dejar un residuo, que cristaliza en parte. Este se agita con éter, se filtra, y el filtrado se evapora; el residuo se solidifica después de refrigerarlo durante la noche. El producto crudo se hierve con 300 ml. de Skellysolve B, se enfría a temperatura ambiente, se decanta para separarlo de algo de material gomoso, se trata con carbón vegetal, se concentra hasta 100 ml. y se deja cristalizar. El producto así obtenido (10 g.) se recristaliza en 50 ml. de metanol, y da 4,5 g. de material analíticamente puro, p.fus. 103-104°C.

20 D. Acido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético.

25 Una mezcla de 1 g. de éster y 0,1 g. de placa porosa pulverizada se calienta en baño de aceite a 210°C., con agitación magnética, bajo una capa de nitrógeno, durante unas dos horas. En este período no se intensifica el color (amarillo pálido). Después de enfriar bajo nitrógeno, el producto se disuelve en benceno y éter, se filtra, y se extracta con bicarbonato. La solución acuosa se filtra con succión, para separar el éter; se neutraliza con



299761

ácido acético, y se acidula con ácido clorhídrico diluido.

El producto crudo (0,4 g., 47%), recristalizado en etanol acuoso y secado en vacío a 65°C.; funde a 151°C.

EJEMPLO 11.

5 Acido 1-p-metiltiobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil- α -propiónico.

A. Anhídrido 2-metil-5-metoxi-3-indolil- α -propiónico

10 Se disuelve dicitclohexilcarbodiimida (9 g., 0,044 mol.) en una solución de ácido 2-metil-5-metoxi-3-indolil- α -propiónico (21 g., 0,09 mol.) y 200 ml. de tetrahidrofurano, y la solución se deja reposar dos horas a temperatura ambiente. La urea precipitada se separa por filtración, y el filtrado se evapora en vacío; el residuo, anhídrido oleoso, se baña con Skellysolve B, y se utiliza sin purificarlo.

B. 2-Metil-5-metoxi-3-indolil- α -propionato de t-butilo.

20 Al anhídrido así obtenido se añaden alcohol t-butílico (25 ml.) y cloruro de cinc fundido (0,3 g.). La solución se tiene 16 horas a reflujo, y se separa en vacío el exceso de alcohol. El residuo se disuelve en éter, se lava varias veces con bicarbonato saturado, con agua y con solución salina saturada. Después de desecar sobre sulfato magnésico, la solución se trata con carbón vegetal, se evapora, y se baña varias veces con Skellysolve B, para retirar del todo el alcohol. El éster oleoso remanente se emplea sin purificar.

C. 1-p-Metiltiobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil- α -propionato de t-butilo.



299701

Una solución del éster obtenido en B (20 g., 0,69 mol.) en 450 ml. de dimetilformamida seca se enfría a 4°C. en un baño de hielo, y se le añade en porciones hidruro sódico (5,2 g., 0,10 mol. susp. al 50%). Después de agitar diez minutos la mezcla, se añade en porciones cloruro de p-metiltiobenzolilo (17 g., 0,091 mol. p.fus. 51^o) durante diez minutos, y la mezcla se agita siete horas a temperatura ambiente, sin rellenar el baño de hielo. Luego se vierte sobre 1 litro de ácido acético al 5%, se extracta con éter, se lava bien con agua, con bicarbonato y con solución salina saturada, se deseca sobre MgSOH, se trata con carbón vegetal, y se evapora en vacío. El residuo (33 g.) se disuelve en éter, se mezcla con 100 g. de alúmina lavada con ácido, y se evapora en vacío hasta sequedad. Lo que queda se pone encima de una columna de alúmina lavada con ácido en Skellysolve B. Después de lavarlo con este producto, se eluye con 5% de éter en Skellysolve B, y deja un aceite amarillo (11 g., 36%).

D. Acido 1-p-metiltiobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil- α -propiónico.

La pirólisis se efectúa del mismo modo que con 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de t-butilo (del ejemplo 10-D). El producto se recristaliza en etanol acuoso o en benceno-Skellysolve B; p.fus. 175-176°C.

EJEMPLO 12.

Acido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil- α -propiónico.

A. A una solución de 20,0 g. (0,07 mol.) de α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de t-butilo en 270

299761



ml. de dimetilformamida, se añaden en pequeñas porciones
7,0 g. (0,14 mol.) de hidruro sódico al 51% en aceite mi-
neral, bajo nitrógeno, agitando y enfriando con hielo. A
los quince minutos se añaden a gotas 17,5 g. (0,10 mol.)
5 de cloruro de p-clorobenzoilo, e inmediatamente se separa
un precipitado blanco. La mezcla se agita dos horas a 0°C.,
y se deja reposar en frío durante la noche. A la mañana
siguiente, la mezcla se filtra, y se diluye con éter. Una
mitad de la solución se lava con agua, con bicarbonato só-
10 dico y con agua, y se deseca sobre sulfato sódico. La so-
lución desecada se concentra hasta reducirla a un jarabe,
que se cromatografía sobre 400 g. de alúmina lavada con
ácido. Después de eluir el aceite mineral y los indicios
de impurezas con éter de petróleo y con éter al 5% en éter
15 de petróleo, se obtiene el producto buscado eluyendo con
10% de éter en éter de petróleo, en forma de aceite amari-
llo. La otra mitad se trata de manera análoga.

B. El éter obtenido, y unos fragmentos de placa
porosa, se ponen en un matraz sumergido en un baño de acei-
20 te. Se introduce por la abertura en el tubo de ensayo una
corriente sostenida de nitrógeno, elevando entretanto poco
a poco hasta 215°C. la temperatura del baño. Después de
mantenerla así media hora, la mezcla se disuelve en éter,
se filtra, y se lava con bicarbonato sódico. El extracto
25 bicarbónico se acidifica con ácido clorhídrico diluido, y
el precipitado se recoge en éter, se lava con agua, se de-
seca sobre sulfato sódico, y se evapora hasta sequedad.
El residuo sólido se recristaliza en una mezcla de bence-
no y éter de petróleo, y da el ácido buscado, p.fus. 87-
30 88°C.

29



EJEMPLO 12, 99761

(1-isonicotinil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo.

5 A. En un matraz redondo de 500 ml. (todo el equipo se deseca a la llama) se ponen 13,9 g. de p-nitrofenol y 12,3 g. de ácido nicotínico en 250 ml. de tetrahidrofurano seco. Por un embudo cuentagotas se añaden en 30 minutos 20,6 g. de dicitclohexilcarbodiimida en 100 ml. de tetrahidrofurano seco. Se deja seguir la reacción durante la noche, agitando. La dicitclohexilurea formada durante la reacción se filtra, y la torta se lava con tetrahidrofurano seco. Se evapora la solución hasta sequedad; el residuo se recoge en benceno, se lava con solución de bicarbonato sódico y con agua, y se deseca sobre sulfato sódico anhidro. La solución se concentra en vacío hasta sequedad. El p-nitrofenilisonicotinato sólido se recristaliza en benceno, p.fus. 126-127°C.

20 B. En un matraz redondo de 250 ml. (equipo secado a la llama) se ponen, a 0°C. y en nitrógeno, 100 ml. de dimetilformamida seca con 10,5 g. de a-(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo, y se añaden 2,5 g. de hidruro sódico al 50% en aceite mineral. Después de agitar la mezcla 30 minutos, se agrega en 15 minutos una solución de 11 g. de isonicotinato de p-nitrofenilo en 50 ml. de dimetilformamida seca. La mezcla reaccionante se agita cuatro horas a 0°C., bajo nitrógeno, y luego se agita durante la noche bajo nitrógeno, a temperatura ambiente; luego se vierte en una solución de agua de hielo y éter que contiene unos mililitros de ácido acético, y se separan las capas. La fase acuosa se lava con éter, y los extractos etéreos se



295761

reúnen; a las capas etéreas se añade una solución saturada de cloruro de hidrógeno gaseoso en éter seco. Se separa el éter por decantación, y deja un aceite espeso, que se lava con éter; se añade solución acuosa de bicarbonato sódico, y el producto se extracta luego con éter. Se deseca la capa etérea sobre sulfato sódico anhidro, y se concentra hasta sequedad. El producto se cristaliza en éter seco, p.fus. 114-115°C.

Microanálisis:

Calculado: C, 67,45; H, 5,37; N, 8,28.

Hallado: C, 67,67; H, 5,50; N, 8,14.

EJEMPLO 14.

(2-Metil-5-nitro-3-indolil)-acetato de metilo.

Una solución de 40 g. de ácido levulínico en 300 ml. de agua caliente se añade a otra de 65 g. de clorhidrato de p-nitrofenilhidracina en 700 ml. de agua caliente, agitando. Después de una media hora, el derivado de hidrazona se recoge en un filtro, se lava con agua, y se seca a 110°C. en vacío. El rendimiento es de 84 g.; p.fus. 175-179°C.

Se añaden 42 g. de la hidrazona mencionada a una solución de 120 g. de cloruro de cinc fundido en 100 ml. de etanol absoluto, y la mezcla se tiene 18 horas a reflujo. La solución enfriada se vierte en ácido clorhídrico diluido, agitando, y el material gomoso insoluble separado se extracta con etanol caliente. El extracto etanólico se evapora en vacío, hasta consistencia de jarabe; éste se redissuelve en éter, y la solución etérea se extracta con carbonato sódico al 10% varias veces. Acidificando

299761²⁹



la solución acuosa, se obtiene un producto crudo, que, re-
cristalizado en cloroformo, dá ácido (2-metil-5-nitro-3-in-
dolil)-acético, p.fus. 238°C.

5 Este ácido se trata con una mezcla de 3 g. de áci-
do sulfúrico y 40 ml. de metanol, durante seis horas, a tem-
peratura de reflujo. El éster metílico se obtiene en forma
de producto cristalino; p.fus. 132-140°C., después de recris-
talizar en benceno.

10 Similar es la preparación de α -(2-metil-5-nitro-3-
indolil)-propionato de metilo, empleando una cantidad equi-
valente de ácido α -metilevulínico como material de partida.

EJEMPLO 15.

(2-Metil-5-amino-3-indolil)-acetato de metilo.

15 Se disuelven 3 g. de (2-metil-5-nitro-3-indolil)-
acetato de metilo en 300 ml. de metanol seco, y se reduce
con hidrógeno en autoclave, empleando níquel Raney como ca-
talizador. Después de recoger la cantidad teórica de hi-
drógeno, el catalizador se elimina por filtración. El ca-
talizador y el matraz de reacción se lavan con metanol, y
20 la solución metanólica se evapora hasta sequedad. El pro-
ducto se cristaliza en benceno, p.fus. 144-145°C.

Microanálisis:

Calculado: C, 66,03; H, 6,47; N, 12,84.

Hallado: C, 65,96; H, 6,29; N, 12,56.

EJEMPLO 16.

(2-Metil-5-(1'-pirrolidin)-3-indolil)-acetato de metilo.

25 En un matraz de 125 ml. se ponen 80 ml. de etanol,
y se añaden 1,0 g. de (2-metil-5-amino-3-indolil)-acetato de



299761

metilo, 0,99 g. de 1,4-dibromobutano y 0,975 g. de carbonato sódico anhidro. La mezcla se agita seis horas a temperatura de reflujo, en atmósfera de hidrógeno, y se filtra luego; el filtrado se concentra en vacío a pequeño volumen, y se diluye con éter. Esta solución se lava dos veces con agua, se deseca con sulfato sódico anhidro, y se concentra en vacío hasta sequedad. El producto se adsorbe en 6 g. de sílice gelatinosa, y se cromatografía sobre 30 g. de la misma, empleando como eluente éter-petroléter 3:1 (v/v) y éter. Los eluatos reunidos se cristalizan en benceno-Skellysolve; p.fus. 117-118°C.

Microanálisis:

Calculado: C, 70,56; H, 7,40; N, 10,29.

Hallado: C, 70,77; H, 7,72; N, 10,00.

EJEMPLO 17:

(1-p-Clorobenzoil-2-metil-5-(1'-pirrolidin)-3-indolil-acetato de metilo.

En un matraz seco de 125 ml., se ponen 1,2 g. de 2-metil-5-(1'-pirrolidin)-3-indolil-acetato de metilo en 60 ml. de dimetilformamida seca. A esta solución, enfriada a 0°C., se añade 0,23 g. de suspensión de hidruro sódico al 50% en aceite mineral. La mezcla se agita 30 minutos, y se le añade luego a gotas una solución de 0,8 g. de cloruro de p-clorobenzoil diluida con 5 ml. de dimetilformamida seca. Esta mezcla se agita cuatro horas a 0°C., en atmósfera de nitrógeno, y después, durante la noche, también bajo nitrógeno; a temperatura ambiente. A continuación se agrega a una mezcla de agua de hielo y éter que contiene algunos mililitros de ácido acético.

Se separa la capa etérea, y la acuosa se lava con

299761

29 46



éter. Las capas etéreas combinadas se lavan una vez con
carbonato sódico y dos con agua, se desecan sobre sulfato sódico
anhidro, y se evaporan en vacío hasta consistencia de
aceite, y se cromatografía en 60 g. del mismo; luego se re-
coge, empleando éter y éter de petróleo (1:3 a 1:1, v/v).
El material reunido se cristaliza en éter; p.fus. 62-64°C.

EJEMPLO 18.

(1-p-Clorobenzoil-2-metil-5-nitro-3-indolil)-acetato de metilo.

En un matraz seco de 250 ml. se ponen 3,9 g. de (2-
metil-5-nitro-3-indolil)-acetato de metilo en 125 ml. de
dimetilformamida seca. A esta solución, enfriada a 0°C.,
se añade 0,8 g. de hidruro sódico al 50% en aceite mineral,
y la mezcla se agita 30 minutos bajo nitrógeno. Luego se
añaden a gotas 2,75 g. de cloruro de p-clorobenzoil en 15
ml. de dimetilformamida seca, en cinco minutos. La mezcla
reaccionante se agita cuatro horas a 0°C. bajo nitrógeno,
y luego durante la noche, también en nitrógeno, a tempera-
tura ambiente. Se cuidadosamente se vierte en una solución de
agua de hielo y benceno, que contiene unos mililitros de
ácido acético. Se separa la capa bencénica, y la acuosa
se lava con benceno. Los extractos bencénicos reunidos se
lavan con bicarbonato sódico y con agua, se desecan sobre
sulfato sódico anhidro, y se concentran hasta sequedad en
vacío. El producto se cristaliza en benceno-Skellysolve,
p.fus. 170-171°C.

Microanálisis:

Calculado: C, 59,00; H, 3,91; N, 7,24.

Hallado: C, 59, 24; H, 4,00; N, 7,39.



El propionato correspondiente se forma empleando una cantidad equivalente del respectivo α -(2-metil-5-nitro-3-indolil)-propionato de metilo, preparado en el ejemplo 13, como material de partida.

5

EJEMPLO 19.

(1-p-Clorobenzoil-2-metil-5-dimetilamino-3-indolil)-acetato de metilo.

10 A una solución de 0,387 g. de α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-nitro-3-indolil)-acetato de metilo en 20 ml. de dimetoxietano destilado, se añaden 1,5 ml. de ácido acético glacial y 0,5 ml. de una solución acuosa de formaldehído al 37%. Esta mezcla se reduce con níquel Raney a 40 psi y temperatura ambiente. Después de reaccionar la cantidad teórica de hidrógeno, la mezcla reaccionante se filtra, se
15 concentra en vacío a reducido volumen, y se diluye con éter. La solución etérea se lava con bicarbonato sódico y con agua, se deseca con sulfato sódico anhidro, y se concentra en vacío hasta consistencia oleosa.

Microanálisis:

20

Calculado: C, 65,50; H, 5,50; N, 7,28.

Hallado: C, 65,66; H, 5,91; N, 7,46.

EJEMPLO 20.

(1-p-Clorobenzoil-2-metil-5-acetamino-3-indolil)-acetato de metilo.

25

A 0,388 g. de (1-p-clorobenzoil-2-metil-5-nitro-indolil)-acetato de metilo en 30 ml. de acetato de etilo anhidro, se añade 0,306 g. de anhídrido acético. La mezcla se reduce con níquel Raney, a temperatura ambiente y 40 psi. Después de absorbida la cantidad teórica de hidro-



299761

geno; se elimina el catalizador por filtración. La solución se concentra en vacío hasta pequeño volumen; y se vierte en una mezcla de agua de hielo y éter. La capa etérea se separa, y la acuosa se lava con éter. Los extractos etéreos reunidos se lavan con bicarbonato sódico y con agua, se desecan con sulfato sódico anhidro, y se concentran en vacío hasta sequedad. El producto se cristaliza en una mezcla de benceno y éter; p.fus. 176-177°C.

Microanálisis:

Calculado: C, 63,25; H, 4,80; N, 7,02.
Hallado: C, 63,40; H, 4,82; N, 6,89.

EJEMPLO 21.

(2-Metil-5-nitro-3-indolil)-acetato de bencilo.

En un matraz seco de 250 ml. se ponen 80 ml. de benceno seco y 20 ml. de alcohol bencílico. Luego se añaden 3,0 g. de ácido 2-metil-5-nitro-3-indolilacético y 0,2 g. de ácido p-toluensulfónico. Esta suspensión (que se aclara al calentarla), se calienta a reflujo, bajo nitrógeno. El agua formada durante la reacción se recoge en un tubo de Stark & Dean. La reacción se detiene cuando el destilado es diáfano (unas dos horas). El exceso de alcohol bencílico se elimina en vacío. El residuo se disuelve en benceno; se lava con bicarbonato sódico y con agua; se deseca sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentra en vacío. El producto se adsorbe en 15 g. de alúmina lavada con ácido, y se cromatografía sobre 75 g. del mismo material. A continuación se eluye con éter-benceno (1:1 a 3:1, v/v). El eluato se evapora, y el producto reunido se cristaliza en benceno-Skellysolve B; p.fus. 147-148°C.

29 APR



299761

Microanálisis:

Calculado: C, 66,66; H, 4,97; N, 8,64.

Hallado: C, 66,83; H, 4,77; N, 8,52.

EJEMPLO 22.

5 (1-p-Clorobenzoil-2-metil-5-nitro-3-indolil)-acetato de bencilo.

En un matraz seco de 125 ml. se ponen 3,0 g. de (2-metil-5-nitro-3-indolil)-acetato de bencilo en 60 ml. de dimetilformamida seca. A esta solución, enfriada a 0°C. en atmósfera de nitrógeno, se añade 0,475 g. de hidruro sódico al 50% en aceite mineral; y la mezcla se agita 30 minutos. Se agregan a gotas 1,65 g. de p-clorobenzoil en 10 ml. de dimetilformamida seca, en cinco minutos. La mezcla reaccionante se agita cuatro horas a 0°C. en atmósfera de nitrógeno, y durante la noche a temperatura ambiente, también bajo nitrógeno; después se vierte en una mezcla de agua de hielo y benceno. Se separa la capa bencénica, y la acuosa se lava con benceno. Los extractos bencénicos reunidos se lavan con bicarbonato sódico y con agua, se desecan con sulfato sódico anhidro, y se concentran en vacío hasta sequedad. El producto se cristaliza en benceno-Skellysolve B; p.fus. 166-167°C.

Microanálisis:

Calculado: C, 64,86; H, 4,14; N, 6,05.

Hallado: C, 64,78; H, 4,22; N, 5,91.

EJEMPLO 23.

α-(1-p-Clorobenzoil-2-metil-5-amino-3-indolil)-propionato de metilo.

Se hidrogena 0,025 mol. de α-(1-p-clorobenzoil-2-



299761

metil-5-nitro-3-indolil)-propionato de metilo en 100 ml. de etanol, en presencia de 120 mg. de paladio al 10% sobre carbón vegetal como catalizador, a 40 psi y temperatura ambiente. Consumido 0,075 mol. de hidrógeno, se detiene la hidrogenación, y se filtra la solución para eliminar el catalizador. El filtrado se concentra hasta sequedad en vacío, y da α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-amino-3-indolil)-propionato de metilo.

EJEMPLO 24.

10 α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-(N-metilacetamido)-3-indolil)-acetato de metilo.

Se añade 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-(N-metilacetamido)-3-indolilacetato de metilo a una suspensión de hidruro sódico en dimetilformamida, agitando y enfriando en hielo.

15 Al cabo de una hora, se añade yoduro de metilo, y la mezcla se agita durante la noche. Seguidamente se vierte en agua helada, y se extracta con éter. Evaporando la solución etérea, y mediante cromatografía del aceite remanente sobre una columna de alúmina, empleando como eluente éter al 15-
20 25% (v/v) en éter de petróleo, se obtiene 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-(N-metilacetamido)-3-indolil-acetato de metilo.

EJEMPLO 25.

A. α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-bis(β -hidroxietil)-amino-3-indolil)-acetato de metilo.

25 Se calienta en autoclave a 100°C., durante 18 horas, una mezcla de 0,02 mol. de α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-amino-3-indolil)-propionato, 0,044 mol. de óxido de etileno y 0,03 mol. de ácido acético en 300 ml. de dimetoxietano. La mezcla se diluye luego con agua, se filtra, y
30 da α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-bis(β -hidroxietil)-amino-3-

29



indolil-7-propionato de metilo. 299761

B. α -[1-p-Clorobenzoil-2-metil-5-(4'-metil-1'-piperacínil)-3-indolil-7]-acetato de metilo.

5 El producto de A se agita a 0°C., en piridina, con dos proporciones molares de cloruro de p-toluensulfonilo, hasta que termine sustancialmente la reacción. La mezcla se vierte en agua; se separa el 5-bis-(p-toluensulfoniloxietil) aminocompuesto, que se disuelve en benceno, y se añade una proporción molar de metilamina. La mezcla se deja tres días

10 en reposo a temperatura ambiente; luego se vierte en agua helada que contiene 2 equivalentes de carbonato sódico, y se extracta al momento con éter. La evaporación del éter deja α -[1-p-clorobenzoil-2-metil-5-(4'-metil-1'-piperacínil)-3-indolil-7]-acetato de metilo.

15 Cualquiera de estos productos, empleado en el procedimiento del ejemplo 7^a, da el correspondiente ácido libre.

EJEMPLO 26.

α -[1-p-Clorobenzoil-2-metil-5-(4'-morfolinil)-3-indolil-7]-acetato de metilo.

20 Una solución de cloruro de tosilo (0,1 mol.) en 200 ml. de benceno se añade a gotas, agitando, a otra de α -[1-p-clorobenzoil-2-metil-5-bis(β -hidroxietil)-amino-3-indolil-7]-acetato de metilo (0,1 mol.) y piridina (0,3 mol.) en 300 ml. de benceno; a temperatura ambiente, en una hora. La mezcla se calienta luego tres horas a reflujo, se lava con agua; se deseca sobre sulfato sódico, y se evapora hasta reducirla a un jarabe. La cromatografía de éste sobre una columna de alúmina, empleando éter al 30-50% (v/v) en éter de petróleo como eluente, da α -[1-p-clorobenzoil-2-metil-5-

25

299761^{29 AB}



(4'-morfolinil)-3-indolil/-acetato de metilo.

Este producto, utilizado en el procedimiento del ejemplo 7^a, da el correspondiente ácido libre.

EJEMPLO 27.

5 A. Ester metílico del ácido 2-metil-5-ciano-3-indolilacético.

Una solución de p-cianofenilhidracina (0,1 mol.) y ácido levulínico (0,1 mol.) en 200 ml. de ácido clorhídrico concentrado se calienta a 90°C. durante 20 minutos, y se diluye con agua helada (400 ml.). El producto crudo separado se extrae con éter y se cromatografía sobre una columna de sílice gelatinosa, para dar ácido 2-metil-5-ciano-3-indolilacético, empleando como eluyente éter al 20-50% (v/v) en éter de petróleo.

15 El éster metílico se prepara por tratamiento con diazometano en éter, hasta que el amarillo del diazometano persiste, y se evapora la mezcla.

B. α -(1-p-Clorobenzoil-2-metil-5-ciano-3-indolil)-acetato de metilo.

20 La alquilación del éster (preparado en el ejemplo 26-A) en dimetilformamida con hidruro sódico y cloruro de p-clorobenzoil, por el procedimiento del ejemplo 2^a, da (1-p-clorobenzoil-2-metil-5-ciano-3-indolil)-acetato de metilo.

25 C. α -(1-p-Clorobenzoil-2-metil-5-aminometil-3-indolil)-acetato de metilo.

El 5-cianoéster preparado en el ejemplo 27-B se hidrogena en etanol, en presencia de níquel Raney y de 3 moles de amoníaco anhidro, a 2000 psi y temperatura ambien-



299761

te, y, después de separar el catalizador por filtración y evaporar la mezcla reaccionante, da (1-p-clorobenzoil-2-metil-5-aminometil-3-indolil)-acetato de metilo, que se puede recrystalizar en etanol acuoso.

5 D. (1-p-Clorobenzoil-2-metil-5-dimetilaminometil-3-indolil)-acetato de metilo.

Tratando el anterior α -aminometilindol con 2 moles de yoduro de metilo, se obtiene el 5-dimetilaminometil-derivado.

10 E. Si se utilizan los productos de los ejemplos 27-C y 27-D precitados en el procedimiento del ejemplo 7^a, se obtienen los respectivos ácidos libres.

EJEMPLO 28.

15 Acido α -(1-p-metilmercaptobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-butírico.

20 Cuando se sigue el procedimiento de los ejemplos 1^a y 2^a, empleando α -etil-levulinato de etilo en lugar de α -metil-levulinato de etilo, se obtienen sucesivamente α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-butirato de etilo y α -(1-p-metilmercaptobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-butirato de etilo. Si se emplea el segundo en el procedimiento del ejemplo 7^a, se obtiene el correspondiente derivado de ácido butírico.

25 El α -etilevulinato de etilo inicial se prepara mediante alquilación del derivado sódico de acetilacetato de etilo en etanol con 1 mol. de α -bromobutirato de etilo, seguida de hidrólisis y descarboxilación. El ácido α -etil-levulínico obtenido se esterifica de nuevo con cloru-



ro de hidrógeno etanólico 2n, durante 18 horas, a temperatura de reflujo.

EJEMPLO 29.

1-p-Clorobenzoil)-2-fenil-5-metoxi-3-indolil-acetato de metilo.

Una mezcla de 0,145 mol. de acetato sódico anhidro y 0,183 mol. de clorhidrato de p-metoxifenilhidracina en 150 ml. de metanol se agita bajo nitrógeno durante media hora. Se añade ácido 3-benzoilpropiónico (0,50 mol.) en 125 ml. de metanol, en un lapso de 20 minutos. La mezcla se calienta dos horas en baño de vapor, se enfría, y se concentra en vacío. El residuo se recoge en 500 ml. de benceno, se lava con 150 ml. de HCl 2,5n y con 150 ml. de NaHCO₃ acuoso saturado, y finalmente con agua, y se deseca sobre Na₂SO₄. La evaporación de la solución bencénica y la cromatografía del producto crudo sobre 200 g. de alúmina lavada con ácido, empleando éter al 20-50% (en volumen) en éter de petróleo como eluente, dan 2-fenil-5-metoxi-3-indolil-acetato de metilo, p.fus. 120-120,5°C.

El éster precipitado se emplea en el procedimiento del ejemplo 3^o en vez del 2-metilindol correspondiente, para obtener 1-p-clorobenzoil-2-fenil-5-metoxi-3-indolil-acetato de metilo.

Cuando en el procedimiento anterior se emplean ácidos 3-p-fluorobenzoilpropiónico, 3-m-trifluorometilbenzoilpropiónico y 3-p-metoxibenzoilpropiónico, se obtienen los correspondientes ésteres del ácido 2-fenil-3-indolílico sustituidos.



299761

EJEMPLO 30.

α -(1-Benzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acrilato de etilo.

5 A. Se agitan una hora a temperatura ambiente, en
atmósfera de nitrógeno, 500 ml. de éter seco, 36,02 g. de
bromuro de trifenilfosfonio y 94,36 ml. de n-butil-litio
1,10n. Se añaden 38 g. de (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-
glioxalato de etilo en 260 ml. de benceno y 500 ml. de
éter seco, y se sigue agitando por espacio de una hora.
Se pasa la mezcla reaccionante a un matraz de presión, y
10 se calienta en un recipiente cerrado a 65-70°C., durante
cinco horas. El líquido se vierte en el matraz de pre-
sión, y la goma se tritura con 500 ml. de benceno al 33%
en éter. Las soluciones se reúnen, y se lavan con tres
porciones de 500 ml. de agua, se secan sobre sulfato só-
15 dico, se filtran y se concentran en vacío hasta consisten-
cia siruposa. El jarabe se deslie en benceno y se carga
sobre una columna de 200 g. de alúmina activada. El α -
(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acrilato de etilo se eluye
lavando la columna con éter al 30% en éter de petróleo, y
20 eliminando los eluentes por evaporación.

Luego se sigue la técnica del ejemplo 13-B, emplean-
do p-nitrofenilbenzoato en cantidades equivalentes en lu-
gar del p-nitrofenilisonicotinato, para obtener α -(1-ben-
zoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acrilato de etilo.

25

EJEMPLO 31.

α -(1-Benzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-ciclopropilcarbo-
xilato de etilo.

Se añaden 1,8 g. de α -(1-bencil-2-metil-5-nitro-3-
indolil)-acrilato de etilo en 10 ml. de tetrahidrofurano



299761

seco a 4 g. de diyodometano, 1,25 g. de par cinc-cobre y 0,2 g. de yodo en 20 ml. de tetrahidrofurano seco. La mezcla se somete a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 20 horas, agitando. Luego se filtra, se agrega el filtrado a agua de hielo; y se extracta todo con tres porciones de 50 ml. de éter. Los extractos etéreos reunidos se lavan con dos porciones de 50 ml. de agua, se desecan sobre sulfato sódico; se filtran y se concentran. El jarabe así obtenido se vierte sobre una columna de alumina de 60 g., disperso en benceno. De la columna se recoge α -(1-benzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-ciclopropilcarboxilato de etilo; mediante elución con éter al 60% en éter de petróleo.

EJEMPLO 32.

Se obtienen los correspondientes N-1-aroil o heteroaroiderivados de α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de bencilo, (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de bencilo y (2-metil-5-nitro-3-indolil)-acetato de bencilo; haciendo reaccionar estos ésteres; según se explica en el ejemplo 13-B, con los ésteres p-nitrofenílicos de los siguientes ácidos; obtenidos de ellos por el procedimiento del ejemplo 13-A, empleando en cada caso la cantidad equivalente del ácido elegido en vez del isonicotínico y del éster nitrofenílico del ejemplo 13-B, y cantidades equivalentes de los ésteres indolíficos: ácido 1-metilpirril-2-carboxílico, ácido 5-metilpirazol-3-carboxílico, ácido 1,5-dimetil-4-bromopirazol-3-carboxílico, 1-fenilpirazol-4-carboxílico, 1-fenil-5-pirazolon-3-carboxílico, 2-fenil-5-metiloxazol-4-carboxílico, ácido isoxazol-3-carboxílico;



299761

ácido 5-fenilisoxazol-3-carboxílico, ácido 1,2-benzoisotiazol-3-carboxílico, ácido 1,2,3-tiadiazol-4-carboxílico, ácido 1-metil-1,2,3-triazol-4-carboxílico, ácido nicotínico, ácido picolínico, N-óxido del ácido nicotínico, ácido 3-cloroisonicotínico, ácido 6-metoximicotínico, ácido 6-fenilnicotínico, ácido α -piron-5-carboxílico, ácido piridacín-4-carboxílico, ácido 3-ceto-4-metil-2-fenil-2,3-dihidropiridacín-6-carboxílico, ácido cinolin-4-carboxílico, ácido 2-metilmercapto-4-cloropirimidin-5-carboxílico, ácido 2,4-dicloropirimidin-5-carboxílico, ácido piracinoico, ácido 5-metoxipiracinoico, ácido p-difluorometoxibenzoico (preparado por la acción de difluoroclorometano sobre el p-hidroxibenzoato de alcohol bencílico, seguida de hidrogenación del grupo bencilo). Los ésteres así obtenidos se convierten en los ácidos libres por el procedimiento del ejemplo 7^a-C.

EJEMPLO 33.

α -(1-p-Clorobenzoil-2-metil-5-etoxi-3-indolil)-propionato de etilo.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 1^a-A, empleando una cantidad equivalente de clorhidrato de p-etoxifenilhidracina en lugar de metoxifenilhidracina, para obtener α -(2-metil-5-etoxi-3-indolil)-propionato de etilo. Cuando se emplea éste en el procedimiento del ejemplo 3, se obtiene α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de etilo. Este producto, en el procedimiento del ejemplo 7^a, da el correspondiente ácido α -indolil-propiónico libre.

De manera análoga, utilizando en los anteriores pro-



cedimientos p-propoxi y p-butoxifenilhidracina, se obtienen los correspondientes ácidos indolíficos sustituidos en 5.

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1^a-A, con sustitución de p-metoxifenilhidracina por cantidades equivalentes de p-etilfenilhidracina, p-butilfenilhidracina, p-metil-m-fluorohidracina, p-fluorofenilhidracina y p-fluoro-m-metoxifenilhidracina (que se obtienen todos ellos por diazoación de la respectiva anilina p-sustituida y 10 reducción del grupo diazoico), y acilando el éster indolífico resultante por el procedimiento del ejemplo 3^a, seguido de la técnica del ejemplo 7^a, se obtienen los respectivos ésteres y ácidos indolíficos 5-sustituidos.

15 Por el procedimiento de los ejemplos 1^a-A, 3^a y 7^a, empezando con fenilhidracina, se producen los correspondientes ésteres y ácido indolíficos no sustituidos en 5.

EJEMPLO 34.

1-Benzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil-acetamida,

20 A una suspensión de 1,0 g. de hidruro sódico al 50% en 80 ml. de benceno, se añaden 4,4 g. de 2-metil-5-metoxi-3-indolil-acetamida, con agitación. Se añaden 20 ml. de dimetilformamida, y luego 2,8 g. de cloruro de benzoilo, veinte minutos más tarde. Se agita la mezcla reaccionante una hora, a temperatura ambiente, y se vierte en 400 ml. 25 de hielo y agua. El precipitado se recoge en un filtro, p.fus. 215-218°C. El producto crudo se recristaliza dos veces en acetato de etilo, p.fus. 219-220°C. Su espectro de absorción UV en etanol muestra λ máx. a 2675 Å, $E^{1\%}$ 406 y λ máx. a 3160 Å, $E^{1\%}$ 188, características de un cro-

29



móforo N-benzoil-indol.

299761

Microanálisis para $C_{19}H_{16}N_2O_3$:

Calculado: C, 71,24; H, 5,03.

Hallado: C, 71,00; H, 5,35.

5

EJEMPLO 35.

Acido 1-benzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético.

10

15

A una solución de 3,2 g. de 1-benzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetamida en 50 ml. de dimetoxietano que contienen 1 ml. de ácido clorhídrico 12n a 0°C., se añade 0,7 g. de nitrito sódico, agitando. Terminado el desprendimiento de gas, se vierte la mezcla en 200 ml. de agua helada, y se extracta el precipitado con cloruro de metileno. La solución resultante se extracta con otra de bicarbonato sódico. Acidificando la solución acuosa con ácido clorhídrico 2n, precipita el ácido buscado, que se purifica por recristalización en benceno y en acetato de etilo-Skellysolve B.

EJEMPLO 36.

20

25

Se siguen los procedimientos de acilación de los ejemplos 3^o o 12-A, empleando diversos cloruros de acilo aromáticos, en cantidades equivalentes, en lugar de cloruro de p-clorobenzoilo, y, en caso necesario, ésteres del ácido 2-metil-5-metoxi-3-indolilacético o del ácido α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propiónico. Algunos de los ésteres resultantes se convierten en el ácido libre correspondiente por el método de los ejemplos 7^o o 12-B, como se indica a continuación. Cuando se emplea el método del ejemplo 12-B, para la acilación en 1 se sigue la técnica del ejemplo 12-A.



299761

Los productos obtenidos mediante estos experimentos son:

ácido (1-p-metoxibenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acético, p.fus. 88-89°C. (ácido libre por el método del ejemplo 7^o); ácido α -(1-p-metoxibenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propiónico, p.fus. 65°C. (ácido libre por el método del ejemplo 7^o); (1-p-bromobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo, p.fus. 106-107,5°C.; (1-p-nitrobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo, p.fus. 130-132°C.; (1-o-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo, p.fus. 91-93°C.; (1-m-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo, p.fus. 51-52°C.; (1-p-fenilbenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo, p.fus. 101,5-103°C.; (1-p-acetoxibenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo, p.fus. 99-101°C.; Δ -(4-tiazolil-carboxi)-2-metil-5-metoxi-3-indolil-acetato de etilo, p.fus. 76-82°C.; Δ -(2-tenoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil-acetato de etilo (aceite); α -(1-p-bromobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de t-butilo, p.fus. 103-105°C.; (1- α -naftoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo (aceite); (1-p-benciloxibenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo, p.fus. 116-118°C.; (1-p-hidroxibenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo, p.fus. 155-158°C. (preparado del compuesto p-benciloxibenzoílico, por hidrogenación catalítica sobre paladio); (1-o-benciloxibenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo (no aislado, se emplea para preparar el compuesto siguiente por hidrogenación catalítica sobre paladio); (1-o-hidroxibenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo (aceite); (1-o-fluorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo, p.fus. 98-99°C.



200701

ácido Δ -(2-tenoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil/-acético,
 p.fus. 62° (método del ejemplo 12); (1- β -naftoil-2-metil-
 5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo, p.fus. 120-124°C.;
 5
 Δ -(5-cloro-2-tenoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil/-acetato
 de metilo (aceite); ácido (1-p-trifluorometilbenzoil-2-
 metil-5-indolil)-acético, p.fus. 169-171°C. (método del
 ejemplo 12); Δ -(2,6-dimetoxibenzoil)-2-metil-5-metoxi-
 3-indolil/-acetato de metilo, p.fus. 139,5-141°C.; Δ -(o,p-
 10
 diclorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil/-acetato de
 metilo (aceite).

EJEMPLO 37.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 1^a-A, em-
 pleando una cantidad equivalente de cada una de las si-
 guientes fenilhidracinas en lugar de las p-metoxifenilhi-
 15
 dracinas: p-dimetilsulfonamidofenilhidracina, p-bencil-
 mercaptofenilhidracina, o p-vinilfenilhidracina.

Acilando el ácido indolílico resultante por el
 procedimiento del ejemplo 3^a, se obtienen los respectivos
 ácidos 1-clorobenzoilindolílicos.

20

EJEMPLO 38.

Acido 1-p-clorobenzoil-2-bencil-3-indolilacético.

Se emplea el método de Stoll y otros (Helv.Chim.
 Acta, 1955, 38;1452) con 2-bencilindol, para obtener ácido
 2-bencil-3-indolilacético. A una solución de 0,1 mol. de
 25
 este ácido en 200 ml. de tetrahidrofurano, se añade 0,049
 mol. de dicitclohexilcarbodiimida. La mezcla se deja re-
 posar dos horas a temperatura ambiente; la urea precipi-
 tada se separa por filtración, y el filtrado se evapora en
 vacío. El residuo (anhídrido crudo del ácido) se baña con

239781



enfria asimismo bajo nitrógeno, y el producto se disuelve en benceno y éter 1:1. La solución se extrae con bicarbonato sódico acuoso, se somete a presión reducida para eliminar el éter, y se acidula con HCl diluido. El ácido 1-p-clorobenzoil-2-bencil-3-indolilacético crudo se recristaliza en etanol acuoso y se deseca en vacío.

EJEMPLO 39.

1-p-Clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetomorfolida.

Se añade cloroformiato de isobutilo (0,0077 mol.) a una solución, enfriada en hielo bajo nitrógeno, de ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético (0,0075 mol.) y trietilamina (0,0075 mol.) en 40 ml. de 1,2-dimetoxietano anhidro. Después de agitar veinte minutos en frío, la mezcla se filtra, y el filtrado se enfría inmediatamente en hielo y se vuelve a una atmósfera de nitrógeno.

A continuación se añade morfolina (0,008 mol.) en 10 cc. de 1,2-dimetoxietano, y se deja la mezcla en agitación en frío durante la noche. Luego se filtra, y el producto se enjuaga con una pequeña cantidad de disolvente. Una recristalización en benceno y éter de petróleo da 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetomorfolida, p. fus. 162-163,5°C.

EJEMPLO 40.

Empleando en el ejemplo 39, en vez de morfolina, cantidades equivalentes de dimetilamina, etanolamina, bencilamina, N,N-dietil-etilendiamina y glicinato de bencilo anhidros, se obtienen N,N-dimetil-1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetamida, p. fus. 179,5-180,5°C.; N-β-

29



299761

hidroxietil-1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolila-
 cetamida, p.fus. 137-138°C.; N-bencil-1-p-clorobenzoil-2-
 metil-5-metoxi-3-indolilacetamida; N-β-N',N'-dietilamino-
 etil-1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetamida,
 5 p.fus. 110-111,5°C.; y N-carbobenciloximetil-1-p-cloroben-
 zoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetamida, p.fus. 133-
 134,5°C.; respectivamente.

EJEMPLO 41.

10 N-Carboximetil-1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indo-
 lilacetamida.

Se reduce N-carbobenciloximetil-1-p-clorobenzoil-
 2-metil-5-metoxi-3-indolilacetamida (0,003 mol.) en 25 ml.
 de metanol acuoso, en presencia de 1 g. de paladio al 5%
 sobre carbón, a temperatura ambiente y presión de hidróge-
 15 no de 40 psi. Se filtra la mezcla, y se retira el metanol
 en vacío, para obtener un aceite que se solidifica por
 trituración con benceno. La recristalización en un siste-
 ma de benceno, metanol y éter de petróleo da N-carboxime-
 20 til-1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetamida,
 p.fus. 152,5-154°C.

EJEMPLO 42.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 39, emplean-
 do en vez de morfolina una cantidad equivalente de piperi-
 dina, pirrolidina, N-metilpiperacina, N-fenilpiperacina,
 25 N-hidroxietilpiperacina, piperacina, dietilamina, dietano-
 lamina, anilina, p-etoxianilina, p-cloranilina, p-fluoro-
 anilina, p-trifluorometilanilina, butilamina, ciclohexi-
 lamina, metilamina, D-glucosamina, tetra-o-acetil-D-gluco-
 samina, 1,3,4,6-tetraacetil-o-metil-D-glucosamina, D-glu-
 30 cosilamina, D-galactosilamina, D-manosilamina, N,N-dime-



299761

tilglicinamida, N,N-dibutilglicinamida, N-metil-2-aminometilpiperidina, N-metil-2-aminometilpirrolidina, N-metil-3-aminopiperidina, N-metil-3-aminopirrolidina, β -etoxietilamina, etanolamina, di(β -etoxietil)amina, bencilamina, β -fenetilamina, α -fenetilamina, dibencilamina y D-manosamina. Los productos obtenidos son las correspondientes amidas del ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético.

Similarmente, empleando en el procedimiento anterior ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-fluoro-3-indolilacético en vez del 5-metoxiacompuesto, se obtienen las correspondientes amidas de las aminas precitadas (p.ej., 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-fluoro-3-indolilacetomorfolidada, p.fus. 168-170°C.).

EJEMPLO 43.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 39, empleando, en vez de ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, una cantidad equivalente de cada uno de los ácidos α -1-acil-3-indolílicos descritos en los ejemplos 1º a 37, para producir las correspondientes morfolidas. De manera análoga, si se emplean allí las otras aminas de los ejemplos 39 y 41, se obtienen las respectivas amidas de cada uno de esos ácidos.

29 A
299761

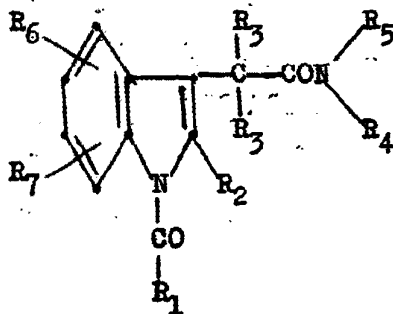


====: N O T A :====

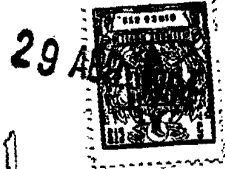
Se reivindica como objeto de esta patente:

1^a.- Procedimiento para la preparación de amidas indolíticas, y especialmente de una amida N-sustituída de un ácido α -(1-aromático-carboxilacil-3-indolil)-alifático, el cual comprende tratar una amida N-sustituída de un ácido α -3-indolilalifático que tiene un hidrógeno en el nitrógeno del indol, con un hidruro de metal alcalino, para formar una sal alcalimetálica, y poner esta sal en contacto con un haluro de ácido o un éster p-nitrofenílico de un ácido aromático carboxílico.

2^a.- Procedimiento para la preparación de amidas indolíticas, y especialmente de un compuesto de fórmula

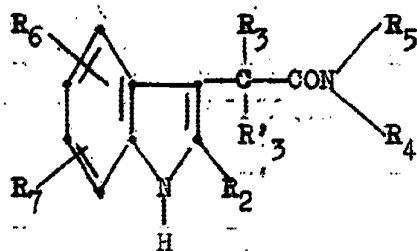


donde R₁ es un radical aromático de menos de tres anillos fusionados; R₂ se elige del grupo compuesto de hidrógeno y radicales levialquilo, levialquenilo, cicloalquilo, arilo y aralquilo; R₃ se elige del grupo consistente en hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, bencilo, y unido a R'₃ forma parte de un anillo ciclopropílico; R'₃ se elige del grupo integrado por hidrógeno, y en unión de R₃ forma parte de un



295781

anillo ciclopropílico; R_4 se elige del grupo compuesto de
 levialquilo, hidroxilevialquilo, polihidroxilevialquilo,
 dialquilaminoalquilo, dialquilamidocarboxialquilo, ciclo-
 alquilo, arilo, aralquilo y cicloalquilo, y, unido a R_5 ,
 5 forma parte de un anillo heterocíclico; R_5 se elige del
 grupo que comprende hidrógeno, los diversos equivalentes
 que pueden constituir R_4 , y en unión de R_4 , forma parte
 de un anillo heterocíclico; y R_6 , R_7 se eligen respectiva-
 mente del grupo integrado por hidrógeno, halógeno, levial-
 10 quilo, levialcoxilo, halolevialquilo, hidroxilevialquilo,
 nitro, amino, levialquilamino, dilevialquilamino, ciano,
 aminometilo, levialquilaminometilo, di(levialquil)aminome-
 tilo, aminometilo, mercapto, levialquiltio, benciltio,
 di(levialquil)sulfonamido y levialquilsulfonamido; el cual
 15 comprende poner en contacto un compuesto de fórmula



con un anhídrido de metal alcalino, para formar una sal
 alcalimetálica, y poner esta sal en contacto con un halu-
 ro de ácido o un éster p-nitrofenílico de un ácido de fór-
 mula R_1-COOH .

20

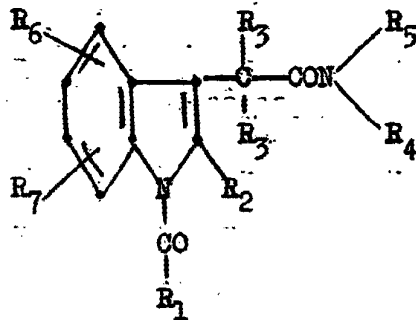
3º.- Procedimiento para la preparación de amidas
 indolíticas, y especialmente de una amida N-sustituída de
 un ácido α -(1-aromático carboxil-3-indolil)-alifático,
 el cual comprende la reacción del haluro de dicho ácido



299761

alifático con una amina primaria o secundaria.

4^a.— Procedimiento para la preparación de amidas indolíficas, y especialmente de un compuesto de fórmula



5 donde R_1 es un radical aromático de menos de tres anillos fusionados; R_2 se elige del grupo integrado por hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, cicloalquilo, arilo y aralquilo; R_3 se elige del grupo consistente en hidrógeno, levialquilo, levialquenilo, bencilo, y, en unión de R'_3 , forma parte de un anillo ciclopropílico; R'_3 se elige del grupo compuesto por hidrógeno, y en unión de R_3 , forma parte de un anillo ciclopropílico; R_4 se elige del grupo formado por levialquilo, hidroxilevialquilo, polihidroxilevialquilo, dialquilaminoalquilo, dialquilamidocarboxialquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo y cicloalquilo, y en unión de R_5 , forma parte de un anillo heterocíclico; R_5 se elige del grupo integrado por hidrógeno, los diversos equivalentes definidos antes para R_4 , y en unión de R_4 , forma parte de un anillo heterocíclico; y R_6 , R_7 se eligen respectivamente del grupo formado por hidrógeno, halógeno, levialquilo, levialcoxilo, halolevialquilo, hidroxilevialquilo, nitro, amino, levialquilamino, dilevialquilamino, ciano,

10

15

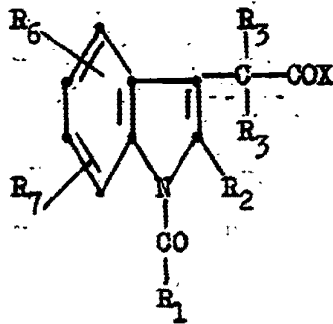
20

299761

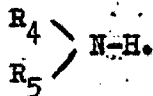
29



aminometilo, levialquilaminometilo, di(levialquil)aminometi-
lo, mercapto, levialquiltio, benciltio, di(levialquil)sul-
fonamido y levialquilsulfonamido, que comprende la reacción
de un compuesto de fórmula



5 donde X es un halógeno, con un compuesto de fórmula



5ª.- Procedimiento para la preparación de amidas
indolíticas.

Esta memoria consta de cincuenta y siete páginas
escritas por una sola cara.

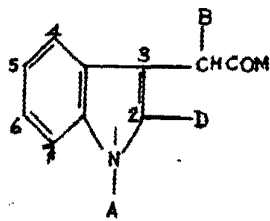
10

BARCELONA, 29 ABR. 1964

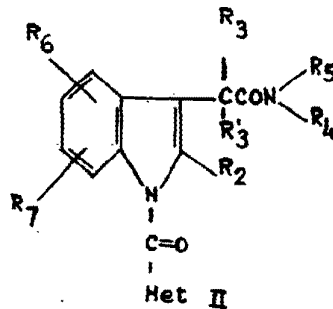
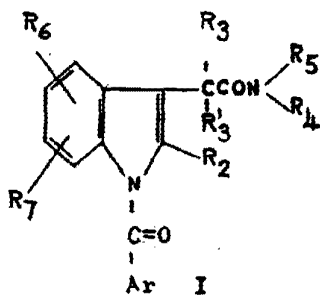
P. A. SOLIPAD
[Handwritten signature]



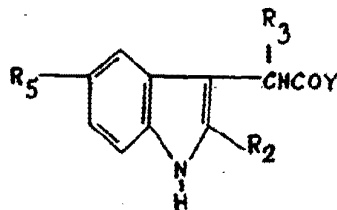
8715



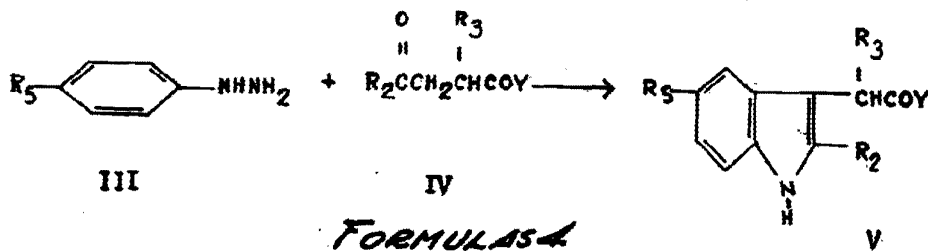
FORMULA 1



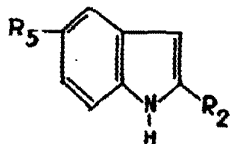
FORMULAS 2



FORMULA 3



FORMULA 4



FORMULA 5

Handwritten signature or scribble.