

mc/

Expediente nº. 300.850.

Caso: 9170.

300850



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, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

" Procedimiento de obtención de anhídridos indolílicos "

-----:oOo:-----

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

Este invento se refiere a la obtención de nuevos compuestos químicos, y más concretamente de una nueva clase de compuestos de la serie del indol, en particular

300850



1964

nuevos ácidos α -(3-indolil)-levialifáticos con un radical carboxilacilo aromático de menos de tres anillos soldados unidos al átomo de nitrógeno del anillo de indol, y un sustituto en el anillo homocíclico del núcleo de indol en posición distinta de la 5. También concierne el invento a la síntesis de las sales, ésteres y amidas de esos compuestos.

Los nuevos compuestos de ácidos aroil y heteroaroilindolilalifáticos a que se refiere este invento tienen la fórmula general de estructura representada por Fórmula 1 en las adjuntas hojas de fórmulas, donde R_1 puede ser cualquier radical aromático de menos de tres anillos soldados, en el que cualesquiera heteroátomos pueden ser nitrógeno, oxígeno o azufre, y los sustitutos, halógeno, levialquilo, levialquiltio, levialcoxi, trifluorometilo, fenoxi, levialquilfenoxi, levialcoxifenoxi, halogenofenoxi, trifluoroacetilo, difluoroacetilo, monofluoroacetilo, di(levialquil)sulfamilo, levialcanoilo, di(levialquil)carboxamido, ciano, carbolevalcoxilo, aldehído, trifluorometiltio, levialquilsulfinilo, levialquilsulfonilo, benciltio, levialquilbenciltio, levialcoxibenciltio, halogenobenciltio, mercapto, nitro, amino, di(levialquil)amino, levialquilamino, levialcanoilamino, hidroxilo, levialcanoiloxilo, trifluoroacetoxilo, difluoroacetoxilo, monofluoroacetoxilo, benciloxilo, levialquilbenciloxilo, levialcoxibenciloxilo y halogenobenciloxilo;

R_2 puede ser hidrógeno, levialquenilo o levialquilo;

R_3 puede ser hidrógeno o levialquilo; o, junto



con R'_3 , alquilidenilo o parte de un anillo ciclopropílico;

R'_3 puede ser hidrógeno, o, junto con R_3 , alquilidenilo o parte de un anillo ciclopropílico;

5 R_4 puede ser levialquilo, flúor, levialquilo o trifluorometilo;

R_5 puede ser hidrógeno, levialquilo, levialcoxilo, nitro, amino, levialquilamino, di(levialquil)-amino, levialcancilamino, levialcanoilo, levialquilamino, bis-
10 (hidroxilevialquil)-amino, 1-pirrolidino, 4-metil-1-piperidinilo, 4-morfolinilo, ciano, aminolevialquilo, di(levialquil)aminolevialquilo, trifluorometilo, halógeno, di(levialquil)sulfamilo, benciltio, levialquilbenciltio, levialcoxibenciltio, halogenobenciltio, benciloxilo, levialquilbenciloxi, levialcoxibenciloxi, halogenobenciloxi,
15 levialquenilo, levialqueniloxi, 1-azaciclopropilo, ciclopropilmetiloxi o ciclobutilmetiloxi; y

M puede ser OH, NH_2 , levialcoxilo, benciloxilo, u OZ, donde Z es un catión.

20 En los compuestos predilectos de este procedimiento, R_5 es levialquilo, levialcoxilo, nitro, amino o amino sustituido. Ejemplos de alquilo o alcoxilo son metilo, etilo, propilo, t-butilo, metoxi, etoxi, i-propoxi y similares. R_5 no se limita a esta clase de sustitutos, sino que puede representar, si se quiere, otros como hidrógeno, arilo, ariloxi, hidroxilo, mercapto, halo; pseudohalo, como CF_3 , CHF_2 u otros haloalquilos; nitro, amino, alquilamino, acilamino, haloalquilo, ciano, sulfamilo, sulfóxido, aminometilo simple o sustituido, carboxi o carboxiloxilo.
25
30

4 300850



Una característica esencial de los nuevos com-
puestos descritos es la presencia de un radical arilo
ligado a la posición N-1 del indol. Estos grupos acilo
pueden estar además sustituidos en el anillo aromático
5 con grupos hidrocarburo o con sustitutos funcionales.
Son sustitutos aroilo adecuados los grupos benzoilo, fe-
nilbenzoilo y naftoilo. Los anillos aromáticos de esos
grupos pueden contener, y contienen en los compuestos
preferidos, al menos un sustituto funcional; éste puede
10 ser un grupo hidroxilo simple o eterificado (hidrocarbo-
noxi), como un levialcoxilo, por ejemplo, metoxi, etoxi,
isopropoxi, propoxi; un alquenciloxi, como aliloxi; un
ariloxi o aralcoxi, por ejemplo, fenoxi, benciloxi, ha-
lobenciloxi, levialcoxibenciloxi y análogos. Puede ser
15 un radical nitro; un halógeno, como cloro, bromo, yodo
o flúor; un grupo amino simple o sustituido, como aci-
lamino, aminoxido, cetiminas, uretanos, levialquilamino,
leviidialquilamino, amidina, amidinas aciladas, hidracina
simple o sustituida, alcoxiaminas y aminas sulfonadas.
20 Asimismo puede ser un radical mercapto simple o sustitui-
do del tipo representado por grupos alquiltio, como me-
tiltio, etiltio y propiltio, y grupos ariltio o aral-
quiltio, como benciltio y feniltio. El radical N-1-
arilo se puede haloalquilar, si conviene, por ejemplo,
25 con un sustituto trifluorometilo, trifluoroetilo, perfluoro-
etilo, β -cloroetilo o similar, acilado, por ejemplo,
con grupos acetilo, propionilo, benzoilo, fenilacetilo,
trifluoroacetilo y otros acilo, o contener un haloalcoxi
o haloalquiltio. El invento comprende la obtención de
30 compuestos en los que el radical aroilo contiene un gru-



5 po sulfamilo, benciltiometilo, ciano, sulfonamido o dialquilsulfonamido. Igualmente puede contener un sustituto carboxi o un derivado suyo, como una sal alcalimetálica o un éster levialquílico del radical carboxi, aldehído, azida, amida, hidrazida y similares, o un derivado aldehídico del tipo representado por acetales o tioacetales. En los compuestos preferidos, el radical N-1-arcoilo es benzoilo, y el sustituto funcional está en la posición para del anillo hexámero.

10 Los ácidos α -(3-indolil)-alifáticos aquí descritos son, con preferencia, levialifáticos tales como los α -(3-indolil)-derivados de ácidos acético, propiónico, butírico, valeriánico y similares. El invento se refiere también a ésteres levialquílicos, sales y amidas
15 de esos ácidos alifáticos. Los ésteres son intermedarios importantes en la síntesis de los ácidos libres, y en muchos casos tienen importancia propia como productos finales. Los ésteres preferidos son los levialquílicos, tales como metílico, etílico, propílico o t-butílico, y los ésteres bencílico, p-halobencílico y similares.
20 res.

Las sales de estos nuevos ácidos α -(1-arcoil o heteroarcoil-3-indolil)-levialifáticos se pueden obtener
25 tratando el ácido libre con una base en condiciones moderadas. De este modo se forman sales de metales alcalinos, como las de sodio, potasio, aluminio o magnesio, o las de metales alcalinotérreos, de las que son ejemplo las de bario o calcio. Sales de aminas orgánicas, como dimetilamina, morfolina, metilciclohexilamina o glucosamina pueden obtenerse por reacción del ácido con la
30

300850



base orgánica apropiada. Las amidas que comprende este invento se sintetizan convenientemente preparando primero la amida de un ácido α -(3-indolil)-levialifático no sustituido en la posición 1 y acilando luego el compuesto por el procedimiento que se describe más abajo. Tales amidas se forman bien por reacción del ácido libre con urea, o por tratamiento del cloruro de ácido adecuado con amoniaco.

La posición 2 del núcleo del anillo de indol (R_2 en la anterior fórmula) puede ser hidrógeno, aunque se prefiere que haya en esta posición de la molécula un radical hidrocarburo con menos de nueve átomos de carbono. Los grupos más satisfactorios son levialquilos, como metilo, etilo, propilo o butilo, pero también sirven radicales levialquenilo.

Son compuestos representativos de los que pueden prepararse por este procedimiento, que más abajo se explica, los siguientes: α -(p-clorobenzoil-2-metil-4-trifluorometil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo, α -(1-p-clorobenzoil-2,5,6-trimetil-3-indolil)acetato de metilo, α -(1-p-metiltiobenzoil-2-metil-5-metoxi-6-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo, ácido α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-7-fluoro-3-indolil)-propiónico, α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5,7-dimetoxi-3-indolil)-acetamida, α -(1-benzoil-2-metil-5-metoxi-7-fluoro-3-indolil)-acetamida, α -(1-(2,4-diclorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-4-trifluorometil-3-indolil)-propionato de etilo, α -(1-(naftoil)-2-metil-4-fluoro-5-metoxi-3-indolil)-acetato de bencilo, y sus análogos.

Los ácidos α -(1-aroil o heteroaroil-3-indolil)-



levialifáticos y sus derivados aquí descritos se sintetizan por acilación del ácido α -(3-indolil)-levialifático, éster o amida, con los sustitutos deseados en las posiciones 2 y 4, 5, 6 y/o 7 del núcleo del anillo. Es preferible realizar la acilación con un éster o una amida derivados del ácido levialifático. Cuando interese el ácido libre, el éster se puede convertir en dicho ácido en condiciones adecuadas de reacción. Se ha observado que el sustituto l-arcoilo o heteroarcoilo se hidroliza fácilmente en las condiciones normalmente empleadas para saponificar un éster a ácido libre. Por ello, al convertir los ésteres de ácidos α -(l-arcoil o heteroarcoil-3-indolil)-levialifáticos en los correspondientes ácidos libres, debe procederse con cuidado. Se ha comprobado que un método conveniente para tal conversión comprende la acilación del éster bencílico, y la subsiguiente eliminación hidrogenolítica de dicho éster. También se pueden emplear otros ésteres, como los t-butílicos, susceptibles de eliminación selectiva por otro tratamiento, como calentando a 210°C., o a 25-110°C. en presencia de una proporción catalítica de ácido arilsulfónico o de otros ácidos. Cuando en vez de un éster se preparan las amidas de esos ácidos, se forman los ácidos libres por reacción de las amidas con una cantidad estequiométrica de ácido nitroso en un disolvente inerte.

La reacción de acilación se realiza con preferencia tratando el ácido α -(3-indolil)-levialifático de partida con un hidruro de metal alcalino, para formar, por ejemplo, una sal sódica, y poner luego en contacto íntimo esa sal con un haluro de ácido arcoílico o hetero-

300850



1964

5 aroílico en un disolvente anhidro. Se prefiere emplear disolventes tales como dimetilformamida, dimetilformamida-benceno, benceno, tolueno o xileno, y acilar a temperatura aproximadamente ordinaria, aunque pueden emplearse otras más bajas si los cuerpos reaccionantes respectivos son demasiado propensos a descomponerse.

10 Un método alternativo de acilar la posición 1 consiste en utilizar un éster fenólico del ácido acilante, como el éster p-nitrofenílico. Este último se prepara mezclando el ácido y el p-nitrofenol en tetrahidrofurano, y añadiendo despacio dicitclohexilcarbodiimida en tetrahidrofurano. La dicitclohexilurea que se forma se retira por filtración, y el éster nitrofenílico se recupera del filtrado. Alternativamente, puede emplearse también el anhídrido, la azida o el éster tiofenólico del ácido acilante. En cualquiera de los casos, el ácido α -(3-indolil)-levialifático de partida se acila formando una sal sódica del mismo con hidruro sódico en un disolvente anhidro, y añadiendo el éster nitrofenílico.

20 Los compuestos de ácidos α -(1-aroil o heteroaroil-3-indolil)-levialifáticos obtenidos según este invento desarrollan en alto grado actividad antiflogística, y son eficaces para prevenir y reprimir la formación de tejido granulomatoso. Algunos de ellos poseen esta propiedad muy acentuada, y son útiles en el tratamiento de trastornos artríticos y dermatológicos y de afecciones similares que respondan a los agentes antiflogísticos. Además, estos compuestos son bastante antipiréticos. Para estos fines, se administran normalmente por vía bucal, en tabletas o cápsulas, y la dosis óptima depende, como es na-

25

30

300850



304

tural, del compuesto particular empleado y del tipo y la gravedad de la afección en tratamiento. Aunque las cantidades óptimas de dichos compuestos utilizadas de este modo dependen del concretamente aplicado y del tipo particular de la afección de que se trate, sirven dosis orales del orden de 1,0 a 2000 mg. diarios de los compuestos preferidos para combatir estados artríticos, según la actividad del compuesto específico y la sensibilidad reactiva del paciente.

5

10 Los compuestos de ácidos indolilalifáticos empleados como materiales de partida en la reacción precitada, que tienen la fórmula indicada por Fórmula 2 en la hoja de fórmulas, donde R_2 , R_3 , R'_3 , R_4 y R_5 tienen los significados ya dichos, y E es un radical hidrocarbonoxi con

15 menos de nueve átomos de carbono o $-NH_2$, pueden sintetizarse de diversos modos. Cuando R_2 es hidrógeno o metilo, es preferible formar tales compuestos haciendo reaccionar juntos una fenilhidracina adecuadamente sustituida y un éster levulínico o una amida sustituidos, para obtener una

20 fenilhidrazona intermedia, que se cicla en las condiciones de reacción y da el compuesto indólico de la Fórmula 3, donde R_3 , R_4 , R_5 y E son como queda dicho, y R_2 designa hidrógeno o metilo. La reacción se conduce normalmente en un levialcanol, como metanol, etanol, isopropanol o

25 butanol que contiene un ácido, por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o acético, o un ácido inorgánico acuoso, como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o acético concentrados, o en otros ácidos Lewis, tales como $ZnCl_2$, BF_3 , $SnCl_4$ y similares. El ácido sirve como catalizador

30 en las reacciones de condensación y ciclación que conducen

300850



5 al indol no sustituido en 1. Cuando se emplean los ésteres levulínicos sustituidos, la naturaleza del éster no es esencial, aunque se prefiere utilizar uno levialquílico, como metílico, etílico, propílico, isobutílico o isopropílico. Para evitar una posible transesterificación del alcohol utilizado como disolvente, se prefiere el mismo de la fracción alcohólica del éster. Cuando R_2 es hidrógeno, conviene emplear el aldehído en forma de acetal, por ejemplo, γ, γ -dimetoxibutirato de metilo. Una sal ácida de adición del cuerpo reaccionante 10 fenilhidracina, como el clorhidrato, se prefiere normalmente a la base libre por razones prácticas, aunque esas sales y la base son equivalentes en la reacción misma.

15 El ácido α -(3-indolil)-alifático o su éster se forma a temperaturas elevadas, y se obtienen buenos resultados calentando a reflujo la mezcla reaccionante no menos de unos quince minutos; lapsos más largos no perjudican, y pueden adoptarse si se quiere. El compuesto buscado se recupera de la mezcla en reacción, y se 20 purifica por extracción con disolvente, cromatografía y/o destilación. Como los ésteres no sustituidos en 1 son sólidos de bajo punto de fusión, conviene purificarlos destilándolos a presión reducida. Se saponifican por tratamiento con un hidróxido de metal alcalino.

25 Las fenilhidracinas sustituidas que se emplean 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 éste con cloruro estannoso, para formar un complejo de estaño, y des- 30



componer el complejo a la fenilhidracina con hidróxido sódico.

5 El grupo l-acilo de los ácidos α -(1-acil-3-indo-
lil)-alifáticos y ésteres de este invento se hidrolizan
fácilmente, como ya se ha dicho, en las condiciones nor-
males de saponificación de un éster. Por ello es un ma-
terial de partida conveniente el éster bencílico de los
10 ácidos α -(1-insustituido-3-indolílicos). Estos se ob-
tienen formando el ácido α -(1-insustituido-3-indolil)-
alifático libre, y esterificándolo con alcohol bencílico
en un disolvente inerte con un catalizador ácido (ácidos
sulfúrico, arilsulfónico, etc.). Alternativamente, el
éster bencílico intermedio se sintetiza de modo directo
15 empleando el del ácido levulínico propio en la síntesis
original del anillo de indol, o se forma por intercambio
con otros ésteres, catalizando con una base. Después
de acilar el nitrógeno de indol de estos intermediarios
de éster bencílico, el grupo bencilo se puede eliminar
limpiamente por hidrogenólisis, procedimiento que deja
20 intacto el grupo l-acilo.

Asímismo es posible producir primero un indol de
la Fórmula 4, donde R_2 , R_4 y R_5 tienen el mismo signifi-
cado que antes, e introducir después el residuo de ácido
carboxílico en la posición 3. Para ello, se trata el in-
25 dol de la fórmula precedente con formaldehído-dialquilami-
na, en las condiciones de la reacción de Mannich, para
producir una gramina sustituida; se hace reaccionar des-
pués este último compuesto con un cianuro de metal alcal-
lino en un levialcanol, y se hidroliza finalmente con una
30 base fuerte, como hidróxido sódico o potásico.



Este método de introducir un resto de ácido ali-
fático en la posición 3 después de elaborar el anillo de
indol es generalmente aplicable, desde luego, a compues-
tos de la estructura precitada, pero es particularmente
5 útil para obtener compuestos de este invento donde R_2 sea
un radical alquilo distinto de metilo, como 2-etilo, 2-
propilo, 2-alilo y sustancias afines. Compuestos de la
fórmula anterior, no sustituidos en la posición 3, se pre-
paran fácilmente siguiendo los procedimientos reseñados
10 en la bibliografía. Productos donde R_2 es aciloxi, halo,
ciano, carboxi, carboalcoxi, alquilo, arilo, aralquilo,
nitro o hidrocarbonoxi se preparan por vía sintética, co-
menzando por un 2-nitrobenzaldehido o 2-nitrotolueno sus-
tituidos.

15 La síntesis según este invento de diversos com-
puestos que tienen en el sistema anular de indol un 5-
sustituto con un nitrógeno ligado al anillo homocíclico
del indol se basa generalmente en el 5-nitrocompuesto,
que se transforma en el 5-sustituto buscado. Tal trans-
20 formación puede ocurrir antes o después de acilar la po-
sición 1, según el grado en que el 5-sustituto buscado
influya en la acilación. Si tal interferencia es posi-
ble, la acilación en 1 deberá hacerse en el 5-nitroindol,
y el nitro se transformará luego en el 5-sustituto que in-
25 teresa. Esta transformación es posible de varios modos.
La reducción de los grupos 5-nitro da un grupo 5-amino.
La reacción del amino con haluros de alquilo da grupos
monoalquilamino y dialquilamino. Si el haluro de alquilo
es un grupo dihaloalquileno (por ejemplo, 1,4-dibromobu-
30 tano), se forma un anillo heterocíclico (como pirrolidino).



5 Similarmente, el bis(β -cloretil)éter dará un N-morfolino. La alquilación puede simultanearse también con la reducción, por ejemplo, con formaldehído, níquel Raney e hidrógeno. La acilación es factible análogamente en los compuestos 5-amino o en los 5-nitro (con reducción simultánea), para obtener compuestos 5-acilamido. El grupo 5-amino puede hacerse reaccionar con isocianatos para producir 5-ureidocompuestos.

EJEMPLO 1º.

10 Fase A. 3-Trifluorometilfenilhidracina.

Se añaden lentamente 250 ml. de ácido clorhídrico concentrado enfriado, agitando, a 0,40 mol. de trifluoruro de 3-aminobencilo recién destilado, que se mantiene frío en un baño de sal en hielo. Cuando la temperatura de esta suspensión es de 0°C., se añade por un embudo separador una solución previamente enfriada de 0,40 mol. de nitrito sódico en 125 ml. de agua, manteniendo la punta del embudo sumergida debajo de la superficie del líquido. La adición dura 75 minutos, y la reacción se mantiene a menos de 3°C. Luego se agrega a gotas a esta solución agitada y enfriada de diazonio, en tres horas, una solución enfriada de 0,89 mol. de cloruro estannoso dihidratado en 200 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Durante esta adición, la temperatura se mantiene a 0-5°C., y después, la solución se agita a 0°C. durante una hora más. El sólido resultante se recoge por filtración, se exprime todo lo posible, y se agita luego con 700 ml. de hidróxido sódico al 25%. La mezcla amarilla obtenida se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente; luego se extracta con tres porciones de 300 ml. de benceno.



La solución bencénica conjunta filtrada se deseca sobre 20-30 g. de hidróxido potásico. La destilación de esta solución bencénica en vacío da 3-trifluorometilfenilhidracina.

5 Empleado en este procedimiento, en vez de trifluoruro de 3-aminobencilo, cantidades equivalentes de trifluoruro de 2-aminobencilo, 4-metoxi-3-trifluorometil-
lanilina, 4-metoxi-2-trifluorometil-anilina, 4-nitro-3-
trifluorometil-anilina, 4-nitro-2-trifluorometil-anilina o
10 4-metil-3-trifluorometil-anilina, se obtienen 2-trifluoro-
metilfenilhidracina, 4-metoxi-3-trifluorometilfenilhidra-
cina, 4-metoxi-2-trifluorometilhidracina, 4-nitro-3-tri-
fluorometilfenilhidracina, 4-nitro-2-trifluorometilfenil-
hidracina, o 4-metil-3-trifluorometilfenilhidracina, res-
15 pectivamente.

Fase B. 4- y 6-Trifluorometil-3-indolilacetato de metilo.

Se añade a gotas 0,2 mol. de γ, γ -dimetoxibu-
tirato de metilo, agitando, a una solución de 0,2 mol. de
3-trifluorometilfenilhidracina en 75 ml. de ácido acético
20 al 50%. La mezcla se somete a agitación tres horas, a
temperatura ambiente, y se añaden luego 300 ml. de agua.
La hidrazina cruda separada se recoge y se deseca en va-
cío. A continuación, 0,04 mol. de la hidrazona desecada
se mezcla íntimamente con 0,05 ml. de cloruro de cinc re-
25 cién fundido. A esta mezcla se añaden en cinco minutos,
agitando, a temperatura ambiente, 135 ml. de ácido acético
glacial y 5 ml. de anhídrido acético; luego se somete la
mezcla una hora a reflujo, y se enfría a temperatura am-
biente. La mezcla así obtenida se vierte sobre hielo ma-



chacado y agua, y se deja reposar durante la noche en un refrigerador. El sólido se recoge y se precipita por filtración, se cromatografía sobre alúmina lavada con ácido, y se eluye con éter y éter de petróleo (5-50% v/v).

5 Los dos isómeros así obtenidos, (4-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo y (6-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo, se diferencian mediante espectroscopia por resonancia magnética nuclear.

10 Empleando en vez de 3-fluorometilfenilhidracina, en el procedimiento anterior, cantidades equivalentes de 4-metoxi-3-trifluorometilfenilhidracina, 4-nitro-3-trifluorometilfenilhidracina o 4-metil-3-trifluorometilfenilhidracina, se obtienen los dos isómeros de cada compuesto: (5-metoxi-4-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo, (5-metoxi-6-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo; (5-nitro-4-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo, (5-nitro-6-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo; (5-metil-4-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo, (5-metil-6-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo.

15

20

De manera análoga, empleando en vez de 3-trifluorometilfenilhidracina cantidades equivalentes de 2-trifluorometilfenilhidracina, 4-metoxi-2-trifluorometilhidracina, 4-nitro-2-trifluorometilfenilhidracina o 4-metil-2-trifluorometilfenilhidracina, se obtienen (7-fluorometil-3-indolil)-acetato de metilo, (5-metoxi-7-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo, (5-nitro-7-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo o (5-metil-7-trifluorometil-3-indolil)-acátato de metilo, respectivamente.

25

30 Fase C. α -(4- o 6-Trifluorometil-3-indolil)-propionato de metilo.

300850



5 Siguiendo el procedimiento de la fase B, con γ , γ -dimetoxi- α -metilbutirato de metilo en vez de γ , γ -dimetoxibutirato de metilo, se obtienen dos isómeros: α -(4-trifluorometil-3-indolil)-propionato de metilo y α -(6-trifluorometil-3-indolil)-propionato de metilo.

10 Si en vez de 3-trifluorometilfenilhidracina se emplean cantidades equivalentes de 4-metoxi-3-trifluorometilfenilhidracina, 4-nitro-3-trifluorometilfenilhidracina o 4-metil-3-trifluorometilfenilhidracina, se obtienen los dos isómeros de cada compuesto: α -(5-metoxi-4-trifluorometil-3-indolil)-propionato de metilo; α -(5-metoxi-6-trifluorometil-3-indolil)-propionato de metilo; α -(5-nitro-4-trifluorometil-3-indolil)-propionato de metilo; α -(5-nitro-6-trifluorometil-3-indolil)-propionato de metilo; α -(5-metil-4-trifluorometil-3-indolil)-propionato de metilo; α -(5-metil-6-trifluorometil-3-indolil)-propionato de metilo, respectivamente.

20 De manera análoga, sustituyendo 3-trifluorometilfenilhidracina por cantidades equivalentes de 2-trifluorometilfenilhidracina, 4-metoxi-2-trifluorometilfenilhidracina, 4-nitro-2-trifluorometilfenilhidracina o 4-metil-2-trifluorometilfenilhidracina, se obtienen α -(7-trifluorometil-3-indolil)-propionato de metilo, α -(5-metoxi-7-trifluorometil-3-indolil)-propionato de metilo, α -(5-nitro-7-trifluorometil-3-indolil)-propionato de metilo, o α -(5-metil-7-trifluorometil-3-indolil)-propionato de metilo, respectivamente.

30 Fase D. (2-Metil-4- o 6-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo.

300950



5 Siguiendo el procedimiento de la fase B, con levulinato de metilo en vez de γ , γ -dimetoxibutirato de metilo, se obtienen dos isómeros: (2-metil-4-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo y (2-metil-6-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo.

10 Si en vez de 3-trifluorometilfenilhidracina se toman cantidades equivalentes de 4-metoxi-3-trifluorometilfenilhidracina, 4-nitro-3-trifluorometilfenilhidracina o 4-metil-3-trifluorometilfenilhidracina, se obtienen los
15 dos isómeros de cada compuesto: (5-metoxi-2-metil-4-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo, (5-metoxi-2-metil-6-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo; (2-metil-5-nitro-4-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo, (2-metil-5-nitro-6-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo; (2,5-dimetil-4-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo, (2,5-dimetil-6-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo, respectivamente.

20 De manera análoga, si en vez de 3-trifluorometilfenilhidracina se toman cantidades equivalentes de 2-trifluorometilfenilhidracina, 4-metoxi-2-trifluorometilfenilhidracina, 4-nitro-2-trifluorometilfenilhidracina o 4-metil-2-trifluorometilfenilhidracina, se obtienen (2-metil-7-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo, (5-metoxi-2-metil-7-trifluorometil-3-indolil)-acetato de
25 metilo, (2-metil-5-nitro-7-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo, o (2,5-dimetil-7-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo, respectivamente.

Fase E. α (2-Metil-trifluorometil-3-indolil)-propionato de metilo.

30 Siguiendo el procedimiento de la fase B, con



1954

300850

α -metil-levulinato de metilo en vez de γ, γ -dimetoxi-
butirato de metilo, se obtienen dos isómeros: α -(2-
metil-4-trifluorometil-3-indolil)-propionato de metilo
y α -(2-metil-6-trifluorometil-3-indolil)-propionato de
5 metilo.

Si en lugar de 3-trifluorometilfenilhidracina
se emplean cantidades equivalentes de 4-metoxi-3-tri-
fluorometilfenilhidracina, 4-nitro-3-trifluorometilfe-
nilhidracina o 4-metil-3-trifluorometilfenilhidracina,
10 se obtienen los dos isómeros de cada compuesto: α -(5-
metoxi-2-metil-4-trifluorometil-3-indolil)-propionato
de metilo, α -(5-metoxi-2-metil-6-trifluorometil-3-in-
dolil)-propionato de metilo; α -(2-metil-5-nitro-4-tri-
fluorometil-3-indolil)-propionato de metilo, α -(2-metil-
15 5-nitro-6-trifluorometil-3-indolil)-propionato de metilo;
 α -(2,5-dimetil-4-trifluorometil-3-indolil)-propionato
de metilo, α -(2,5-dimetil-6-trifluorometil-3-indolil)-
propionato de metilo, respectivamente.

De manera análoga, reemplazando 3-trifluorometil-
20 fenilhidracina por cantidades equivalentes de 2-trifluo-
rometilfenilhidracina, 4-metoxi-2-trifluorometilfenilhi-
dracina, 4-nitro-2-trifluorometilfenilhidracina o 4-metil-
2-trifluorometilfenilhidracina, se obtienen α -(2-metil-
7-trifluorometil-3-indolil)-propionato de metilo, α -(5-
25 metoxi-2-metil-7-trifluorometil-3-indolil)-propionato de
metilo, α -(2-metil-5-nitro-7-trifluorometil-3-indolil)-
propionato de metilo, o α -(2,5-dimetil-7-trifluorometil-
3-indolil)-propionato de metilo, respectivamente.

30 Fase F. Acido 1-benzoil-4-trifluorometil-3-indolil)-
acético.

300850



1954

5 a) Una solución de 0,05 mol. de (4-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo y 0,01 mol. de sodio en 60 ml. de alcohol bencílico anhidro se fracciona lentamente en 4 1/2 horas a través de una columna de Vigreux, para eliminar metanol. El exceso de alcohol bencílico se retira por destilación a 60°C. y 2,5 mm., y queda un residuo de (4-trifluorometil-3-indolil)-acetato de bencilo crudo.

10 b) Una suspensión de 0,046 mol. de hidruro sódico al 5% con aceite mineral en 250 ml. de dimetilformamida se agita 20 minutos bajo nitrógeno, enfriando en hielo. Luego se añade 0,035 mol. del éster bencílico obtenido, y se agita la mezcla 20 minutos. Se añade a gotas, en 30 minutos, 0,046 mol. de cloruro de p-benzoilo
15 en 50 ml. de dimetilformamida. La mezcla se agita cinco horas en un baño de hielo, bajo nitrógeno, y se vierte luego en una mezcla de 500 ml. de éter, 5 ml. de ácido acético y 1 lit. de agua helada. Los productos orgánicos se extractan con 3 x 300 ml. de éter. Las soluciones
20 etéreas se combinan y se lavan con mucha agua, y se secan sobre sulfato sódico. La solución se filtra, se evapora casi hasta sequedad, y el residuo se carga sobre una columna de 300 g. de alúmina. El (1-benzoil-4-trifluorometil-3-indolil)-acetato de amidobencilo se eluye
25 con éter y éter de petróleo (5-50% v/v).

30 c) Se añade 0,02 mol. del éster obtenido en la fase B a 50 ml. de acetato de etilo que contienen una gota de ácido acético, y se reduce la mezcla catalíticamente, a temperatura ordinaria, en presencia de paladio sobre carbón vegetal. Terminada la reducción, se retira el ca-



talizador por filtración, y se evapora el filtrado, para obtener ácido 1-benzoil-4-trifluorometil-3-indolil-acético.

5 Cuando en los procedimientos anteriores se emplean los ésteres metálicos descritos en las fases C, D, E, y F, se obtienen los correspondientes derivados de ácido 1-benzoil-3-indolil-acético o 3-indolil- α -propiónico.

10 Si en el procedimiento anterior se sustituye el cloruro de benzoilo por cloruro de p-clorobenzoilo, de p-metiltiobenzoilo de p-metoxibenzoilo, o de p-benciloxibenzoilo, se obtienen los correspondientes ácidos benzoil-3-indolíficos sustituidos en 1.

EJEMPLO 2º.

15 Acido (1-benzoil-5-dimetilamino-4-trifluorometil-3-indolil)-acético.

20 Una mezcla de 10 cc. de ácido acético glacial y 5,0 ml. de solución acuosa de formaldehido al 37% se añade a una solución de 0,01 mol. de ácido (1-benzoil-4-trifluorometil-5-nitro-3-indolil)-acético en 150 ml. de dimetoxietano destilado. Esta mezcla se reduce con níquel Raney a 40 psi y temperatura ambiente. Después de absorber la cantidad teórica de hidrógeno, se filtra la mezcla reaccionante. El catalizador se lava bien con éter. El filtrado reunido y las lavaduras de éter se lavan con agua, se desecan sobre sulfato sódico, y se evaporan en vacío, para obtener ácido (1-benzoil-5-dimetilamino-4-trifluorometil-3-indolil)-acético.

25 Cuando el ácido 1-benzoil-4-trifluorometil-5-nitro-3-indolil-acético se reemplaza por los compuestos de



300850

ácido 1-benzoil-5-nitro-3-indolílico en el procedimiento anterior, se obtienen los correspondientes 1-benzoil-5-dimetilaminoderivados.

EJEMPLO 3º.

5 Acido (1-benzoil-5-hidroxi-4-trifluorometil-3-indolil)-acético.

Se añade en porciones 0,001 mol. de ácido 1-benzoil-5-metoxi-4-trifluorometil-3-indolilacético, agitando, a 1,5 g. de clorhidrato de piridina a 160-220°C. Después de enfriar, se extracta el residuo con solución saturada de bicarbonato sódico, y se neutraliza con HCl normal. La solución se extracta luego con éter, y los extractos etéreos se lavan bien con agua y se desecan sobre sulfato sódico. La solución etérea se concentra, y da
10 ácido 1-benzoil-5-hidroxi-4-trifluorometil-3-indolilacético.
15 tico.

EJEMPLO 4º.

(1-Benzoil-4-trifluorometil-3-indolil)-acetato de propilo.

Una solución de 0,0054 mol. de N,N'-díciclohexilcarbodiimida en 60 ml. de tetrahydrofurano anhidro se añade a otra de 0,005 ml. de ácido 1-benzoil-4-trifluorometil-3-indolilacético y 0,0054 mol. de alcohol n-propílico en 25 ml. de tetrahydrofurano anhidro. La mezcla reaccionante se agita vigorosamente, y se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se separa por filtración la díciclohexilurea, y se añaden al filtrado 2 ml. de ácido acético glacial. La mezcla se deja reposar una hora. Se
20 filtra la solución, y se añaden al filtrado unos 200 ml.
25

300850



de éter. Este filtrado se extracta luego bien con agua. La solución etérea se deseca sobre sulfato sódico, y se concentra en vacío. El material crudo se cromatografía sobre alúmina, empleando como eluente éter y éter de petróleo (5-50% v/v), para obtener 1-benzoil-4-trifluorometil-3-indolilacetato de propilo.

EJEMPLO 5º.

Fase A. 2-Fluoro-4-metilfenilhidracina.

Se añaden lentamente 150 ml. de HCl concentrado, agitando, a 0,1 mol. de 2-fluoro-4-metilanilina. Cuando la temperatura de esta suspensión está a -10°C., se agrega 0,1 mol. de solución de nitrito sódico al 40%. Esta adición se hace en 75 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de -5°C. Después se añade a gotas a esta solución de diazonio enfriada y agitada, en tres horas, una solución enfriada de 0,3 mol. de cloruro estannoso en 75 ml. de ácido clorhídrico concentrado, manteniendo la temperatura a 0-5°C. entretanto, y dejando luego la solución varias horas en reposo a 0°C. Se filtra luego la mezcla, y la torta se lava con solución fría de cloruro sódico. Este sólido se añade después a 100 ml. de solución saturada de acetato sódico, se extracta con éter, y se deseca éste. Finalmente, esta 2-fluoro-4-metilfenilhidracina cruda se aísla y se purifica como clorhidrato.

Empleando en este procedimiento, en vez de 2-fluoro-4-metilanilina, cantidades equivalentes de 3-fluoro-4-metilanilina, 2-fluoro-4-metoxianilina, 3-fluoro-4-metoxianilina, 2-fluoro-4-nitroanilina o 3-fluoro-4-nitroanilina, se obtienen 2-fluoro-4-metilfenilhidracina, 2-fluoro-



4-metoxifenilhidracina, 3-fluoro-4-metoxifenilhidracina, 2-fluoro-4-nitrofenilhidracina o 3-fluoro-4-nitrofenilhidracina, respectivamente.

Fase B. 4- o 6-Fluoro-3-indolilacetato de metilo.

5 Se añade 0,07 mol. de 3-fluorofenilhidracina y 0,08 mol. de γ, γ -dimetoxibutirato de metilo a 250 ml. de cloruro de hidrógeno 2n en etanol, y se temple la mezcla hasta que comienza la reacción. Cuando cesa la reacción exotérmica inicial, se tiene la mezola a reflujo alrededor de media hora, y se concentra luego en vacío hacia 1/3 de su volumen. Se añaden 400 ml. de agua, y la solución acuosa se extracta con éter. Los extractos etéreos se lavan con solución de bicarbonato sódico y con agua, y se desecan sobre sulfato sódico. La solución etérea se concentra a poco volumen en vacío, y se cromatografía sobre 200 g. de alúmina lavada con ácido. El material se eluye con éter y éter de petróleo (50-60% v/v), y se destila en un aparato de circuito corto. Así se obtienen dos isómeros: 4-fluoro-3-indolilacetato de metilo y 6-fluoro-3-indolilacetato de metilo. Las estructuras de estos dos isómeros se diferencian mediante espectroscopia por resonancia magnética nuclear.

10

15

20

25 Empleando en vez de 3-fluorofenilhidracina cantidades equivalentes de 3-fluoro-4-metilfenilhidracina, 3-fluoro-4-metoxifenilhidracina o 3-fluoro-4-nitrofenilhidracina, se obtienen los dos isómeros de cada compuesto: (4-fluoro-5-metil-3-indolil)-acetato de metilo, (6-fluoro-5-metil-3-indolil)-acetato de metilo; (4-fluoro-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo, (6-fluoro-5-metoxi-3-indolil)-

300850



acetato de metilo; (4-fluoro-5-nitro-3-indolil)-acetato de metilo, (6-fluoro-5-nitro-3-indolil)-acetato de metilo, respectivamente.

5 De manera análoga, si en vez de 3-fluorofenilhidracina se toman cantidades equivalentes de 2-fluorofenilhidracina, 2-fluoro-4-metilfenilhidracina, 2-fluoro-4-metoxifenilhidracina o 2-fluoro-4-nitrofenilhidracina, se obtienen (7-fluoro-3-indolil)-acetato de metilo, (7-fluoro-5-metil-3-indolil)-acetato de metilo, (7-fluoro-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo o (7-fluoro-5-nitro-3-indolil)-acetato de metilo, respectivamente.

Fase C. α -(4- o 6-fluoro-3-indolil)-acetato de metilo.

15 Siguiendo el procedimiento de la fase B, con γ, γ -dimetoxi- α -metilbutirato de metilo en vez de γ, γ -dimetoxibutirato de metilo, se obtienen dos isómeros: α -(4-fluoro-3-indolil)-propionato de metilo y α -(6-fluoro-3-indolil)-propionato de metilo.

20 Cuando se emplea en vez de 3-fluorofenilhidracina una cantidad equivalente de 3-fluoro-4-metilfenilhidracina, 3-fluoro-4-metoxifenilhidracina o 4-nitrofenilhidracina, se obtienen los dos isómeros de cada compuesto: α -(4-fluoro-5-metil-3-indolil)-propionato de metilo, α -(6-fluoro-5-metil-3-indolil)-propionato de metilo; α -(4-fluoro-5-metoxi-3-indolil)-propionato de metilo, α -(6-fluoro-5-metoxi-3-indolil)-propionato de metilo; α -(4-fluoro-5-nitro-3-indolil)-propionato de metilo, α -(6-fluoro-5-nitro-3-indolil)-propionato de metilo, respectivamente.

De manera análoga, sustituyendo 3-fluorofenilhidra-

300850²



cina con cantidades equivalentes de 2-fluorofenilhidracina, 2-fluoro-4-metilfenilhidracina, 2-fluoro-4-metoxifenilhidracina o 2-fluoro-4-nitrofenilhidracina, se obtienen α -(7-fluoro-3-indolil)-propionato de metilo, α -(7-fluoro-5-metil-3-indolil)-propionato de metilo, α -(7-fluoro-5-metoxi-3-indolil)-propionato de metilo o α -(7-fluoro-5-nitro-3-indolil)-propionato de metilo, respectivamente.

5

10

Fase D. 4- o 6-Fluoro-2-metil-3-indolilacetatos de metilo.

Siguiendo el procedimiento de la fase B, pero con levulinato de metilo en vez de γ , γ -dimetoxibutirato de metilo, se obtienen dos isómeros: (4-fluoro-2-metil-3-indolil)-acetato de metilo y (6-fluoro-2-metil-3-indolil)-acetato de metilo.

15

Si en vez de 3-fluorofenilhidracina se toma una cantidad equivalente de 3-fluoro-4-metilfenilhidracina, 3-fluoro-4-metoxifenilhidracina o 3-fluoro-4-nitrofenilhidracina, se obtienen los dos isómeros de cada compuesto: (2,5-dimetil-4-fluoro-3-indolil)-acetato de metilo, (2,5-dimetil-6-fluoro-3-indolil)-acetato de metilo; (4-fluoro-5-metoxi-2-metil-3-indolil)-acetato de metilo, (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-3-indolil)-acetato de metilo; (4-fluoro-2-metil-5-nitro-3-indolil)-acetato de metilo, (6-fluoro-2-metil-5-nitro-3-indolil)-acetato de metilo, respectivamente.

20

25

De manera similar, si en vez de 3-fluorofenilhidracina se emplean cantidades equivalentes de 2-fluorofenilhidracina, 2-fluoro-4-metilfenilhidracina, 2-fluoro-4-



metoxifenilhidracina o 2-fluoro-4-nitrofenilhidracina, se obtienen (7-fluoro-2-metil-3-indolil)-acetato de metilo, (2,5-dimetil-7-fluoro-3-indolil)-acetato de metilo, (7-fluoro-5-metoxi-2-metil-3-indolil)-acetato de metilo o (7-fluoro-2-metil-5-nitro-3-indolil)-acetato de metilo, respectivamente.

5 Siguiendo el procedimiento de la fase B, con α -metil-levulinato de metilo en vez de γ , γ -dimetoxibutirato de metilo, se obtienen dos isómeros: α -(4-fluoro-2-metil-3-indolil)-propionato de metilo y α -(6-fluoro-2-metil-3-indolil)-propionato de metilo.

10 Si se reemplaza la 3-fluorofenilhidracina por una cantidad equivalente de 3-fluoro-4-metilfenilhidracina, 3-fluoro-4-metilfenilhidracina o 3-fluoro-4-nitrofenilhidracina, se obtienen los dos isómeros de cada compuesto: α -(2,5-dimetil-4-fluoro-3-indolil)-propionato de metilo, α -(2,5-dimetil-6-fluoro-3-indolil)-propionato de metilo; α -(4-fluoro-5-metoxi-2-metil-3-indolil)-propionato de metilo, α -(6-fluoro-5-metoxi-2-metil-3-indolil)-propionato de metilo; α -(4-fluoro-2-metil-5-nitro-3-indolil)-propionato de metilo, α -(6-fluoro-2-metil-5-nitro-3-indolil)-propionato de metilo, respectivamente.

25 Además, cuando la 3-fluorofenilhidracina se reemplaza por una cantidad equivalente de 2-fluorofenilhidracina, 2-fluoro-4-metilfenilhidracina, 2-fluoro-4-metilfenilhidracina o 2-fluoro-4-nitrofenilhidracina, se obtienen α -(7-fluoro-2-metil-3-indolil)-propionato de metilo, α -(2,5-dimetil-7-fluoro-3-indolil)-propionato de metilo, α -(7-fluoro-5-metoxi-2-metil-3-indolil)-pro-

30



1964

300850

pionato de metilo, o α -(7-fluoro-2-metil-5-nitro-3-indolil)-propionato de metilo, respectivamente.

Fase E. Acido (1-benzoil-4-fluoro-3-indolil)-acético.

5 a) Una solución de 0,05 mol. de (4-fluoro-3-indolil)-acetato de metilo y 0,01 mol. de sodio en 60 ml. de alcohol bencílico se fracciona lentamente, en 4 1/2 horas, a través de una columna de Vigreux, para eliminar metanol. El exceso de alcohol bencílico se retira luego destilando a 60°C. y 2,5 mm., para obtener un residuo de
10 (4-fluoro-3-indolil)-acetato de bencilo.

b) Una suspensión de 0,046 mol. de hidruro sódico al 50% con aceite mineral en 250 ml. de dimetilformamida se agita 20 minutos bajo nitrógeno, enfriando con hielo. Luego se añade 0,035 mol. del éster bencílico así
15 obtenido, y se agita la mezcla 20 minutos. A continuación se añade a gotas a la misma, en 30 minutos, 0,046 mol. de cloruro de p-benzoilo en 50 ml. de dimetilformamida. Se agita la mezcla cinco horas en un baño de hielo, bajo nitrógeno, y se vierte en otra de 500 ml. de éter, 5 ml. de ácido acético y 1 lit. de agua helada. Los productos
20 orgánicos se extractan con 3 x 300 ml. de éter. Las soluciones etéreas se reúnen, se lavan con mucha agua, y se desecan sobre sulfato sódico. Se filtra la solución, se evapora casi hasta sequedad, y el residuo se carga sobre una columna de 300 g. de alúmina. El (1-benzoil-4-fluoro-3-indolil)-acetato de bencilo crudo se eluye con éter y
25 éter de petróleo (5-50% v/v).

c) Se añade 0,02 mol. del éster obtenido en la fase B a 50 ml. de acetato de etilo que contiene una gota
30 de ácido acético, y se reduce a temperatura ambiente en



300850

presencia de paladio sobre carbón vegetal como catalizador. Terminada la reducción, se retira el catalizador por filtración, y, evaporando el filtrado, queda ácido (1-benzoil-4-fluoro-3-indolil)-acético.

5

EJEMPLO 6a.

Fase A. Anhídrido (6-metoxi-3-indolil)-acético.

10

Se disuelve 0,049 mol. de dicitclohexilcarbodiimida en una solución de 0,10 mol. de ácido 6-metoxi-3-indolilacético en 200 ml. de tetrahidrofurano, y se deja reposar dos horas a temperatura ambiente. La urea precipitada se retira por filtración, y el filtrado, evaporado en vacío, deja un residuo que se baña con Skellysolve B. El anhídrido oleoso remanente se emplea en la fase siguiente sin purificar.

15

Fase B. Acetato de (t-butil-6-metoxi-3-indolilo).

20

Al anhídrido procedente de la fase A se añaden 25 ml. de alcohol t-butílico y 0,3 g. de cloruro de cinc fundido. La solución se somete 16 horas a reflujo, y el alcohol en exceso se elimina en vacío. El residuo se disuelve luego en éter y se lava varias veces con solución saturada de sal. El extracto etéreo se deseca sobre sulfato de magnesio, y la solución se trata con carbón vegetal. La solución etérea se evapora luego y se baña varias veces con Skellysolve B, para eliminar por completo el alcohol. El éster oleoso remanente se emplea sin purificar en la siguiente fase.

25

Fase C. Acetato de (t-butil-1-p-clorobenzoil-6-metoxi-3-indolilo).

Se añade 0,065 mol. del éster crudo obtenido en

300850



la fase B a 450 ml. de dimetilformamida, y se enfría la
mezcla a 4°C. en un baño de hielo. A esta solución agi-
tada se añade en porciones 0,098 mol. de una suspensión
de hidruro sódico al 50%. A los 15 minutos, se añade en
5 diez minutos 0,085 mol. de cloruro de p-clorobenzoilo.
Esta mezcla se agita nueve horas, sin rellenar el baño
de hielo. Luego se vierte en 1 lit. de ácido acético al
5%, se extracta con una mezcla de éter y benceno, y se
lava bien con agua, con solución de bicarbonato sódico,
10 y con solución saturada de sal. El extracto etéreo se
desecha sobre sulfato de magnesio, se trata con carbón
vegetal, y se evapora hasta dejar un residuo. El produc-
to crudo así obtenido se cromatografía sobre 600 g. de
alúmina lavada con ácido, empleando como eluente una mez-
15 cla de éter y éter de petróleo (5-50% v/v).

Fase D. Acido 1-p-clorobenzoil-6-metoxi-3-indolilacético.

Una mezcla de 1,0 g. del éster obtenido en la
fase C y 0,1 g. de placa porosa en polvo se calienta a
210°C. durante dos horas en un baño de aceite bajo ni-
20 trógeno, agitando. El producto se deja enfriar en atmós-
fera de nitrógeno, se disuelve en benceno y éter, se fil-
tra, y se extracta con solución de bicarbonato sódico.
La solución acuosa se filtra con succión para eliminar
el éter, se neutraliza con ácido acético, y se acidula con
25 ácido clorhídrico diluido. El producto crudo se recrís-
taliza luego en etanol acuoso, y se deseca en vacío.

Fase E. Acido 1-p-clorobenzoil-5-metoxi-3-indolilacético.

Siguiendo el procedimiento de las fases A, B, C,
y D, con ácido 7-metoxi-3-indolilacético en vez del 6-



metoxiisómero como material de partida, se obtiene ácido 1-p-clorobenzoil-7-metoxi-3-indolilacético.

EJEMPLO 7º.

Acido 1-p-clorobenzoil-5,7-dimetoxi-3-indolilacético.

5 Fase A. 5,7-Dimetoxigramina.

Una solución de 0,032 mol. de 5,7-dimetoxiindol en 40 ml. de dioxano se añade a gotas en 30 minutos a una mezcla enfriada con hielo y agitada de 40 ml. de dioxano, 40 ml. de ácido acético, 3,2 ml. de formaldehido acuoso
10 al 36% y 8,8 ml. de dimetilamina acuosa al 25%. La solución diáfana se agita y enfría durante dos horas, y se deja templar luego a temperatura ambiente por la noche. A esta solución se añaden 500 ml. de agua. La solución turbia se trata después con carbón vegetal, y se pasa a
15 través de una masa filtrante silíceo. El filtrado claro se alcaliniza con 400 ml. de solución diluida de hidróxido sódico, y se deja enfriar en un refrigerador. Esta mezcla se filtra, y la gramina sólida se lava con agua y se seca.

20 Fase B. 5,7-Dimetoxi-indolil-3-acetonitrilo.

Se añade en 20 minutos, 0,106 mol. de la gramina obtenida en la fase A a 420 ml. de yoduro de metilo, agitando vigorosamente. La mezcla reaccionante se mantiene luego 15 horas a 5°C. La solución se filtra, y la torta de
25 yodometolato se seca a 50°C. Este sólido se disuelve en una solución de 60 g. de cianuro sódico en 1 lit. de agua, y se temple dos horas a 80°C. El producto buscado se extracta con cloroformo, que después se evapora y deja un aceite crudo. Éste se disuelve en 250 ml. de éter, se fil-

300850



tra, y se concentra el filtrado; diluyendo con éter de petróleo, precipita el 5,7-dimetoxi-indolil-3-acetonitrilo. La mezcla se filtra, y se seca la torta.

Fase C. Acido 5,7-dimetoxi-indolil-3-acético.

5 Se añade 0,08 mol. del nitrilo obtenido en la fase B a una solución de 140 ml. de alcohol, 100 ml. de agua y 4,3 g. de hidróxido potásico, y se calienta a reflujo durante 15 horas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, y se añaden 60 ml. de ácido acético glacial.

10 Se pasa la solución por un filtro de talco, y el filtrado se diluye con 500 ml. de agua; luego se filtra y se seca el ácido 5,7-dimetoxi-indolil-3-acético precipitado.

Fase D. Acido 1-p-clorobenzoil-5,7-dimetoxi-3-indolilacético.

15 Se sigue el procedimiento del ejemplo 6^a, fases A, B, C y D, empleando el producto de la fase C de este ejemplo en vez del ácido 6-metoxi-3-indolilacético, para obtener ácido 1-p-clorobenzoil-5,7-dimetoxi-3-indolilacético. Si se emplea ácido 5,6-dimetoxi-3-indolilacético

20 en vez del ácido 6-metoxi-3-indolilacético de la técnica anterior, se obtiene ácido 1-p-clorobenzoil-5,6-dimetoxi-3-indolilacético.

25 Sustituyendo el 5,7-dimetilindol por 5,6-metilendioxiindol o 2-metil-6-metoxiindol en el procedimiento de las fases A, B y C, se obtiene ácido 5,6-metilendioxi-3-indolilacético, que, empleado en el procedimiento de la fase D, da ácido 1-p-clorobenzoil-5,6-metilendioxi-3-indolilacético o ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-6-metoxi-3-indolilacético.



300850

dad en vacío.

Fase D. 4-Metoxi-3-indolilacetato de metilo.

5 Una solución de 4-hidroxi-3-indolilacetato de metilo (10,5 g., 0,065 mol.) en 96 ml. de hidróxido sódico al 10% se agita y se trata con 7,5 ml. de sulfato de dimetilo. Después de agitar varias horas, el producto crudo se extracta con éter, se lava con agua, y se deseca sobre sulfato sódico. La solución etérea se evapora en vacío, y el residuo se cromatografía sobre 200 g. de alúmina lavada con ácido, empleando como eluente una mezcla de éter y éter de petróleo (25-50% v/v).

Fase E. Acido 4-metoxi-3-indolilacético.

15 Una solución de 4-metoxi-3-indolilacetato de metilo en un exceso de hidróxido potásico 2n en etanol absoluto se deja reposar durante la noche, se diluye con agua, y se extracta con éter. La capa acuosa se acidifica; el precipitado se recoge y se recristaliza en etanol acuoso.

20 Fase F. Acido 1-p-clorobenzoil-4-metoxi-3-indolilacético.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 6^o, fases A, B, C y D, empleando el producto de la fase C en vez de ácido 6-metoxi-3-indolilacético; así se obtiene ácido 1-p-clorobenzoil-4-metoxi-3-indolilacético.

25

EJEMPLO 9^o.

Acido 1-p-clorobenzoil-5-cloro-6-metoxi-3-indolilacético.

Fase A. Acido 5-cloro-6-metoxi-3-indolilacético.

300850



Empleando 5-cloro-6-metoxi-3-indolilacetonitrilo en vez de 5,7-dimetoxi-indolil-3-acetonitrilo, en el procedimiento del ejemplo 7^o-C., se obtiene ácido 5-cloro-6-metoxi-3-indolilacético.

5 Fase B. Acido 1-p-clorobenzoil-5-cloro-6-metoxi-3-indolilacético.

10 Siguiendo las técnicas del ejemplo 6^o, fases A, B, C y D, con ácido 5-cloro-6-metoxi-3-indolilacético como material de partida, se obtiene ácido 1-p-clorobenzoil-5-cloro-6-metoxi-3-indolilacético.

Fase C. Acido 1-p-clorobenzoil-2-metil-7-metoxi-3-indolilacético.

15 Empleando 2-metil-7-metoxiindol, en vez del 5,7-dimetoxiindol de los procedimientos del ejemplo 7^o, fases A, B y C, en el ejemplo 6^o, fases A-D, se obtiene ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-7-metoxi-3-indolilacético.

EJEMPLO 10.

Acido 1-p-clorobenzoil-2-metil-4-metoxi-3-indolilacético.

Fase A. 2-Metil-4-metoxiindol.

20 1) Cloruro de 6-metoxi-2-nitrobenzoilo.

25 Se añade 0,046 mol. de ácido 6-metoxi-2-nitrobenzoico a 60 ml. de cloruro de tionilo redestilado, y se calienta dos horas a reflujo. El exceso de reactivo se elimina a presión reducida, manteniendo la temperatura por debajo de 40°C. El residuo se lava con benceno, y se retira luego a presión reducida; finalmente, se deja por la noche en vacío sobre hidróxido sódico.



2) Diazometil-6-metoxi-2-nitrofenilcetona.

Una solución de 0,044 mol. del cloruro de 6-metoxi-2-nitrobenzoilo procedente de 1) en 30 ml. de dioxano se añade a otra de 50 ml. de diazometano en 200 ml. de éter a 0°C., agitando. La mezcla en reacción se deja reposar durante la noche a temperatura ordinaria. Luego se elimina el disolvente a presión reducida, y queda un residuo que contiene la cetona. La 6-metoxi-2-nitrofenol-diazometilcetona se cristaliza de este residuo empleando dioxano.

3) Acido 6-metoxi-2-nitrofenilacético.

Una solución de 0,044 mol. de la diazocetona obtenida en 2) en 75 ml. de dioxano se añade en 20 minutos a otra recién preparada de 4,0 g. de óxido argéntico, 3,0 g. de tiosulfato sódico y 5,0 g. de carbonato sódico en 150 ml. de agua destilada. La temperatura de la mezcla en reacción se mantiene a 50-60°C. durante la adición y una hora más. Luego se hace subir la temperatura a 90-95°C. durante media hora. La mezcla se filtra, y el filtrado se diluye con 200 ml. de agua, se acidifica con ácido nítrico diluido, y se extracta con cloroformo (3 x 200 ml.). El extracto cloroformico reunido se lava con 50 ml. de agua, y se deseca sobre sulfato sódico. Después se elimina el cloroformo, y el residuo se extracta con agua hirviendo (2 x 100 ml.). Concentrando la solución acuosa y enfriando, precipita el ácido 6-metoxi-2-nitrofenilacético.

4) 6-Metoxi-2-nitrofenilacetilmalonato de etilo.

El producto de A-3) se emplea en el procedimiento de A-1) para obtener el correspondiente cloruro de ácido.

330850



1964

Una solución (0,02 mol.) de este compuesto en 25 ml. de éter se añade gradualmente a otra etérea en reflujo de malonato de etiletoximagnesio. Se sigue calentando hasta que la agitación sea difícil por haberse formado un aceite espeso. La mezcla enfriada se agita luego con H_2SO_4 diluido (2,5 g. en 20 ml. de H_2O), hasta que se haya disuelto el complejo oleoso de magnesio. Se separa la fase etérea, se lava con agua, y se deseca sobre Na_2SO_4 . Evaporando, se obtiene el 6-metoxi-2-nitrofenilacetilmalonato de etilo crudo.

5) 6-Metoxi-2-nitrofenilacetona.

Una solución de 5,7- g. del producto de A-4), 12 ml. de ácido acético, 1,5 ml. de ácido sulfúrico y 8 ml. de agua, se tiene seis horas a reflujo. La solución enfriada se alcaliniza con hidróxido sódico 5n, y se extracta con éter (3 x 50 ml.). El extracto etéreo conjunto se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico, se evapora, y da un aceite que no tarda en solidificarse. La cristalización de este sólido en etanol da 6-metoxi-2-nitrofenilacetona.

6) 4-Metoxi-2-metilindol.

Se añade 1,2 g. del producto de A-5) a una mezcla de 100 ml. de alcohol etílico y 1,0 g. de níquel Raney. Esta solución se agita media hora con hidrógeno, a temperatura ambiente y presión atmosférica, se filtra, y el filtrado se evapora a presión reducida. La cristalización en éter ligero de petróleo da 4-metoxi-2-metilindol.

Fase B. Acido 2-metil-4-metoxi-3-indolilacético.

Empleando 4-metoxi-2-metilindol en vez de 5,7-

300850



dimetoxiindol, según se ha expuesto en el ejemplo 7^a, fases A-C, se obtiene ácido 2-metil-4-metoxi-3-indolilacético.

5 Fase C. Acido 1-p-clorobenzoil-2-metil-4-metoxi-3-indolilacético.

Empleando el producto del ejemplo 10-B en vez de ácido 6-metoxi-3-indolilacético, según el ejemplo 6^a, fase A-D, se obtiene ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-4-metoxi-3-indolilacético.

10 EJEMPLO 11.

Acido 1-p-clorobenzoil-7-metoxi-5-metil-3-indolilacético.

Fase A. 7-Metoxi-5-metilindol.

15 Se añade 0,1 mol. de 4-metil-o-anisidina a 0,1 mol. de monocloroacetaldehido, y se tiene la mezcla dos horas a reflujo. Se destila el agua formada, y el residuo se calienta una hora más a 210-220°C. Luego se cromatografía sobre alúmina lavada con ácido, y se eluye con éter y éter de petróleo. Eliminado el eluyente a presión reducida, deja 7-metoxi-5-metilindol.

20 Fase B. El producto de la fase A se emplea en los procedimientos del ejemplo 6^a, fases A-D. Así se obtiene ácido 1-p-clorobenzoil-7-metoxi-5-metil-3-indolilacético.

Fase C. Acido 1-p-clorobenzoil-5-fluoro-7-metoxi-3-indolilacético.

25 Se siguen los procedimientos de las fases A y B, comenzando con 4-fluoro-o-anisidina, para obtener ácido 1-p-clorobenzoil-5-fluoro-7-metoxi-3-indolilacético.

300850



Fase D. Acido 1-p-clorobenzoil-5-nitro-7-metoxi-3-indolilacético.

5 Se sigue la técnica de las fases A y B, comenzando con 4-nitro-o-anisidina, para obtener ácido 1-p-clorobenzoil-5-nitro-7-metoxi-3-indolilacético.

Fase E. Acido (1-p-clorobenzoil-2-metil-7-dimetilamino-3-indolil)-acético.

10 A una solución de 0,387 g. de ácido (1-p-clorobenzoil-2-metil-7-nitro-3-indolil)-acético en 20 ml. de dimetoxietano destilado, se añaden 1,5 ml. de ácido acético glacial y 0,5 ml. de una solución de formaldehído acuoso al 37%. Esta mezcla se trata con níquel Raney a 40 psi y temperatura ambiente. Después de reaccionar la cantidad teórica de hidrógeno, la mezcla reaccionante se
15 filtra, se concentra en vacío a poco 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 dejar un aceite.

EJEMPLO 12.

20 2-(1-p-Metiltiobenzoil-2-metil-7-metoxi-3-indolil)-acrilato de etilo.

Fase A. α -(2-metil-7-metoxi-3-indolil)-acrilato de etilo.

25 Se agitan una hora a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, 500 ml. de éter seco, 36,02 g. de bromuro de metiltrifenilfosfonio (preparado con cantidades equivalentes de trifenilfosfina y bromuro de metilo) y 94,36 ml. de n-butil-litio 1,10n. Se añaden 38 g. de (2-metil-7-metoxi-3-indolil)-gloxalato de etilo (preparado por

300850



1964

5 reacción de 2-metil-7-metoxiindol con cloruro de oxalilo,
y luego con etanol, por métodos reseñados en la bibliografía) en 260 ml. de benceno y 500 ml. de éter seco, y se
sigue agitando una hora más. Después, la mezcla reaccio-
nante se lleva a un matraz de presión y se calienta cinco
horas a 65-70°C. en un recipiente cerrado. El líquido se
vierte del matraz, y el residuo gomoso se tritura con 500
ml. de benceno al 33% en éter. Se reúnen las soluciones,
y se lavan con tres porciones de 500 ml. de agua, se de-
10 secan sobre sulfato sódico, se filtran, y se concentran
en vacío hasta consistencia de jarabe. Éste se deslíe en
benceno y se carga sobre una columna de 200 g. de alúmina
activada. El α -(2-metil-7-metoxi-3-indolil)-acrilato
de etilo se eluye lavando la columna con éter al 30% en éter
15 de petróleo, y retirando los eluentes por evaporación.

Cuando cualquiera de los otros indoles no susti-
tuidos en 3, preparados en los ejemplos 1º a 11, se con-
densan análogamente con cloruro de oxalilo y etanol, y el
producto se emplea en el procedimiento anterior, se ob-
20 tiene el correspondiente acrilato de 3-indolilo.

Fase B. 2-(1-p-metiltiobenzoil-2-metil-7-metoxi-3-indo-
lil)-acrilato de etilo.

Una suspensión de 2,3 g. (0,046 mol.) de hidru-
ro sódico al 50% con aceite mineral en 250 ml. de dime-
25 tilformamida se agita 20 minutos bajo nitrógeno, enfrian-
do con hielo. Se añaden luego 8,64 g. (0,035 mol.) del
producto de la fase A, y se agita la mezcla veinte mi-
nutos. Se agregan a gotas en 30 minutos 8,6 g. (0,046
mol.) de cloruro de p-metiltiobenzolilo en 50 ml. de dime-
30 tilformamida, y la mezcla se agita cinco horas en un baño



1954

de hielo, bajo nitrógeno; luego se vierte en una mezcla de 500 ml. de éter, 5 ml. de ácido acético y 1 lit. de agua de hielo. Los productos orgánicos se extractan con tres porciones de 300 ml. de éter. Las soluciones eté-
5 reas se reúnen y se tratan con mucha agua, se desecan sobre sulfato sódico, se filtran, se evaporan casi hasta sequedad, y el residuo se carga sobre una columna de 300 g. de alúmina. El 2-(1-p-metiltiobenzoil-2-metil-7-metoxi-3-indolil)-acrilato de etilo se eluye con éter al 10%
10 en éter de petróleo.

El cloruro de p-metiltiobenzoil de partida se obtiene calentando una mezcla de 27 g. (0,15 mol.) de ácido p-metiltiobenzoico y 21,4 g. (0,18 mol.) de cloruro de tionilo en un baño de vapor durante una hora. Lue-
15 go se añaden 20 ml. de benceno, y se destila. La solución remanente se centrifuga y se diluye con éter de petróleo. El cloruro de ácido se separa de la solución refrigerada; p.fus. 40-44°C.

Cuando en este procedimiento se emplea cualquiera de los otros acrilatos de 3-indolilo preparados en la fase A, se obtienen los respectivos 3-indolilacrilatos de acilo.

EJEMPLO 13.

25 α -(1-p-Metiltiobenzoil-2-metil-7-metoxi-3-indolil)- α -ciclopropilcarboxilato de etilo.

Fase A. α -(2-Metil-7-metoxi-3-indolil)-acrilato de etilo.

Se agitan una hora bajo nitrógeno, a temperatura ambiente, 500 ml. de éter seco, 36,02 g. de bromuro de metiltrifenilfosfonio, preparado con cantidades equi-
30



valentes de trifenilfosfina y bromuro de metilo, y 94,36 ml. de n-butil-litio 1,10n. Se agregan 38 g. de (2-metil-7-metoxi-3-indolil)-glioxalato de etilo en 260 ml. de benceno y 500 ml. de éter seco, y se sigue agitando una hora más. Se pasa la mezcla reaccionante a un matraz de presión, y se calienta en un recipiente cerrado durante cinco horas, a 65-70°C. Se vierte el líquido del matraz, y la goma se tritura con 500 ml. de benceno al 33% en éter. Se reúnen las soluciones, se lavan con tres porciones de 500 ml. de agua, se desecan sobre sulfato sódico, se filtran, y se concentran en vacío hasta dejar un jarabe. Éste se deslíe en benceno, y se carga sobre una columna 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 eliminando los eluentes por evaporación.

Fase B. Se añaden 1,2 g. de (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acrilato de etilo en 10 ml. de tetrahidrofurano seco a 4 g. de diyodometano, 1,25 g. de par de cinc-cobre y 0,2 g. de yodo en 20 ml. de tetrahidrofurano seco. La mezcla se somete a reflujo veinte horas, bajo nitrógeno, agitando; luego se filtra, el filtrado se añade 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 60 g. de alúmina, en forma de dispersión en benceno. De la columna se recoge α -(1-benzoil-2-metil-7-metoxi-3-indolil)- α -ciclopropil-



carboxilato de etilo, mediante elución con éter al 60% en éter de petróleo.

Fase C. Se añaden 13 g. de α -(2-metil-7-metoxi-3-indolil)-ciclopropilcarboxilato de etilo a una mezcla de 2,5 g. de hidruro sódico al 51% con aceite mineral en emulsión en 240 ml. de dimetilformamida. La mezcla resultante se agita a temperatura ordinaria treinta minutos, y luego se le añade despacio, en 40 minutos, una solución de 8,75 g. de cloruro de p-metiltiobenzoil en 50 ml. de dimetilformamida. La mezcla se agita cuatro horas en un baño de hielo, bajo nitrógeno; luego se vierte en otra de 500 ml. de éter, 5 ml. de ácido acético y 1 lit. de agua helada. Los productos orgánicos se extractan con 3 x 300 ml. de éter. Las soluciones etéreas se reúnen, se lavan con mucha agua, y se desecan sobre sulfato sódico. La solución se filtra, se evapora hasta sequedad, y el residuo se carga sobre una columna de 200 g. de alúmina. La elución con una mezcla de benceno y éter de petróleo (1:1) da un aceite, que es α -(1-p-metiltiobenzoil-2-metil-7-metoxi-3-indolil)- α -ciclopropilcarboxilato de etilo.

De manera análoga se hacen reaccionar α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-6-trifluorometil-3-indolil)-acrilato de t-butilo, α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-nitro-6-fluoro-3-indolil)-acrilato de metilo, α -(1-p-metiltiobenzoil-2-metil-5-benciloxi-4-fluoro-3-indolil)-acrilato de t-butilo, α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-dimetilsulfamilo-6-fluoro-3-indolil)-acrilato de metilo, y α -(1-p-metiltiobenzoil-2-fenil-5-fluoro-7-metoxi-3-indolil)-acrilato de metilo, para obtener α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-

360850



7-metoxi-3-indolil)-ciclopropan- α -carboxilato de t-butilo, α -(1-p-metiltiobenzoil-2-metil-5-metoxi-6-trifluorometil-3-indolil)-ciclopropan- α -carboxilato de t-butilo, α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-nitro-6-fluoro-3-indolil)-ciclopropan- α -carboxilato de metilo, α -(1-p-metiltiobenzoil-2-metil-5-benciloxi-4-fluoro-3-indolil)-ciclopropan- α -carboxilato de t-butilo, α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-dimetilsulfamil-6-fluoro-3-indolil)-ciclopropan- α -carboxilato de metilo, y α -(1-p-metil-tiobenzoil-2-fenil-5-fluoro-7-metoxi-3-indolil)-ciclopropan- α -carboxilato de metilo.

Siguiendo la técnica del ejemplo 19-F, pero con sustitución de cloruros de benzoilo por los siguientes cloruros de aroilo: cloruros de 2,3,5-trimetoxibenzoilo, de p-fenoxibenzoilo, de p-trifluoroacetilbenzoilo, de p-N,N-dimetilsulfamilbenzoilo, de 3-furoilo, de ácido 1-metilimidazol-5-carboxílico, de ácido 1,3-dimetil-2,3-dihidro-2-oxoimidazol-4-carboxílico, de 1-metilbencimidazol-2-carboxilo, de 5-fluoro-2-tenoilo, de 3-tenoilo, de 5-nitro-2-furoilo, de 1-metil-indazol-3-carboxilo, de 1-metil-6-nitroindazol-3-carboxilo, de oxazol-4-carboxilo, de benzoxazol-2-carboxilo, de tiazol-4-carboxilo, de tiazol-2-carboxilo, de 2-feniltiazol-4-carboxilo, de 2-bencilmercaptotiazol-4-carboxilo, de p-acetilbenzoilo, de N,N-dimetil-p-carboxamidobenzoilo, de p-cianobenzoilo, de p-carbometoxibenzoilo, de p-formilbenzoilo, de p-trifluorometiltiobenzoil, de N,N-dimetil-p-sulfonamidobenzoilo, de p-metilsulfinilbenzoilo, de p-metilsulfonilbenzoilo, de p-benciltiobenzoil, de p-mercaptobenzoilo, de p-nitrobenzoilo, de p-dimetilaminobenzoilo, de p-acetaminobenzoilo, de o-fluoro-p-clorobenzoilo, de o-metoxi-p-

300850



clorobenzoilo, de o-hidroxi-p-clorobenzoilo, de 2,4,5-triclorobenzoilo, de 5-metil-2-tencilo, de 5-acetil-3-tencilo, y de 5-metilsulfonil-2-tencilo, se obtienen los correspondientes ácidos 1-acil-3-indolilacéticos.

5

EJEMPLO 14.

1-Nicotinoil-2-metil-5,7-dimetoxi-3-indolil)-acetato de metilo.

Fase A. Nicotinato de p-nitrofenilo.

10 En un balón de 500 ml. (todo el equipo secado con llama) se ponen 13,9 g. de p-nitrofenol y 5,3 g. de ácido nicotínico en 250 ml. de tetrahidrofurano seco. Por un tubo cuentagotas se agregan en 30 minutos 20,6 g. de dicitclohexilcarbodiimida en 100 ml. de tetrahidrofurano seco, y se deja la mezola en reacción durante la noche, agitando. Se filtra la dicitclohexilurea formada, y la torta se lava con tetrahidrofurano seco. La solución se evapora hasta sequedad. El sólido se recoge en benceno, se lava con solución de bicarbonato sódico y con agua, y se deseca sobre sulfato sódico anhidro; luego se concentra en vacío hasta sequedad. Finalmente, el nicotinato de p-nitrofenilo sólido se recrystaliza en benceno.

15

20

Fase B. 1-Nicotinoil-2-metil-5,7-dimetoxi-3-indolilacetato de metilo.

25 En un balón de 250 ml. (equipo secado con llama) se ponen a 0°C., bajo nitrógeno, 100 ml. de dimetilformamida seca con 10,5 g. de α -(2-metil-5,7-dimetoxi-3-indolil) acetato de metilo, y se añaden 2,5 g. de mezcla de hidruro sódico al 50% con aceite mineral. Después de agitar la mezcla treinta minutos, se agrega en quince minutos una



solución de 6,7 g. de nicotinato de p-nitrofenilo en
50 ml. de dimetilformamida seca. La mezcla reaccionan-
te se agita cuatro horas a 0°C., bajo nitrógeno, y lue-
go, en la misma atmósfera, a temperatura ambiente duran-
te la noche. A continuación se vierte en una solución
de hielo, agua 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 reúnen y se
desecan sobre sulfato sódico. A la solución etérea se
añade otra de cloruro de hidrógeno gaseoso en éter seco.
Se decanta el éter, y deja un aceite denso; éste se lava
con éter, y se añade luego una solución acuosa de bicar-
bonato sódico. El producto se extracta seguidamente con
éter; la capa etérea se deseca sobre sulfato sódico anhi-
dro, y se concentra hasta sequedad. El producto, (1-ni-
cotinoil-2-metil-5,7-dimetoxi-3-indolil)-acetato de meti-
lo, se cristaliza en benceno-Skellysolve B.

Fase C. Se sigue el procedimiento de las fases A y B,
empleando ácido 6-cloronicotínico en vez de ácido nicotíni-
co en la fase A, y su producto en el procedimiento de la
fase B, para obtener 1-(6-cloronicotinoil)-2-metil-5,7-
dimetoxi-3-indolilacetato de metilo.

De manera análoga, empleando en vez de ácido ni-
cotínico en el procedimiento del ejemplo 3º los ácidos
2-cloronicotínico, 4-cloronicotínico, 5-cloronicotínico,
2-fluoronicotínico, 5-fluoronicotínico, 2-bromonicotínico,
5-bromonicotínico, 6-yodonicotínico, 2-metil-5-yodonicotí-
nico, 4,5,6-tricloropicolínico, 4-bromoquinaldínico, 5-
cloroquinaldínico, 6-cloroquinaldínico, 3,4-dibromoquina-

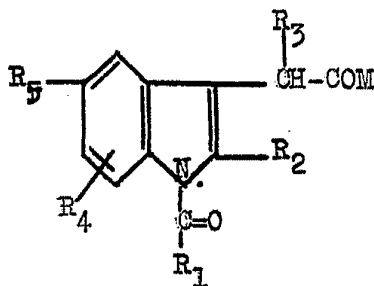


5 dínico, 4,7-dicloroquinaldínico, 2-bromiconicotínico,
 3-cloroisonicotínico, 3-fluoroisonicotínico, 6-fluoro-
 picolínico, 5-ciano-6-metil-2-trifluorometilnicotínico
 (obtenido saponificando el éster etílico con un caústico
 acuoso a reflujo), 2-o-fluorofenil-quinolin-4-carbo-
 xílico, 2-metil-5-carboetoxi-6-trifluorometilnicotínico
 (obtenido por la acción de ácido nitroso sobre 5-carba-
 mil-6-metil-2-trifluorometilnicotinato de etilo), 5-di-
 10 metilcarbamil-6-metil-2-trifluorometilnicotínico (del
 éster etílico, por saponificación suave con caústico dé-
 bil a temperatura ambiente), 3-fluoroisonicotínico, 2-
 (2-pirridil)-3-furoico, 1-fenil-3-cianopirrol-2-carboxí-
 lico, 1,2-dimetil-4-isopropilpirrol-3-carboxílico, 1-me-
 til-4-nitropirrol-2-carboxílico, 2-yodo-1-metilimidazol-
 15 4-carboxílico, 5-bromo-4-metiltiazol-2-carboxílico, iso-
 tiazol-4-carboxílico, 3-bromopiracinoico y 2-metiltiopi-
 rimidin-4-carboxílico, se obtienen los correspondientes
 1-acil-2-metil-5,7-dimetoxi-3-indolilacetatos de metilo.

-----: N O T A :-----

20 Se reivindica como objeto de esta patente:

1ª.- Procedimiento de obtención de anhídridos indolíficos, y especialmente de un compuesto de fórmula



300850



5 donde R_1 es un radical aromático de menos de tres anillos soldados, en los que cualesquiera de los átomos heterocíclicos pueden ser nitrógeno, azufre u oxígeno, y en cualquier radical los sustitutos pueden ser halógeno, levialquilo, levialquiltio, levialcoxilo, trifluorometilo, femxi, levialquilfenoxi, levialcoxifenoxi, halogenofenoxi, trifluoroacetilo, difluoroacetilo, monofluoroacetilo, dilevialquilsulfamilo, levialcanoilo, dilevialquilcarboxamido, ciano, carbolevialcoxilo, trifluorometiltio, levialquilsulfinilo, levialquilsulfonilo, benciltio, levialquibenciltio, levialcoxibenciltio, halogenobenciltio, mercapto, nitro, amino, di(levialquil)amino, levialquilamino, levialcanoilamino, hidroxilo, levialcanoiloxi, trifluoroacetoxi, difluoroacetoxi, monofluoroacetoxi, benciloxi, 10 levialquibenciloxi, levialcoxibenciloxi y halogenobenciloxi;

R_2 se escoge entre hidrógeno, levialquenilo y levialquilo;

20 R_3 se elige del grupo integrado por hidrógeno, levialquilo, alquenilo; y, junto con R'_3 , forma alquili-denilo o ciclopropilo;

R'_3 es hidrógeno, y, junto con R_3 , forma alquili-denilo o ciclopropilo;

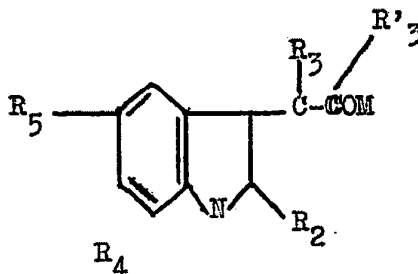
25 R_4 se elige entre levialquilo, levialcoxilo, flúor y trifluorometilo;

R_5 se elige del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, levialquilo, levialcoxilo, nitro, amino, levialquilamino, di(levialquil)amino, levialcanoilamino, levialcanoilo, levialquilamino, bis(hidroxilevialquil)amino, 30 1-pirrolidino, 4-metil-1-piperidinilo, 4-morfolinilo, cia-



no, aminolevialquilo, dilevialquilamino, levialquilo, trifluorometilo, halógeno, di(levialquil)sulfamilo, benciltio, levialquibenciltio, levialcoxibenciltio, halogenobenciltio, benciloxi, levialquibenciloxi, levialcoxibenciloxi, halogenobenciloxi, levialqueniloxi, levialquenilo, 1-azaciclopropilo, ciclopropil(levialcoxi)metiloxi y ciclobutil(levialcoxi)metiloxi; y

M se toma del grupo formado por OH, NH₂, benciloxi, levialcoxi u OZ, donde Z es un catión; el cual comprende: 1º, poner en contacto íntimo, en un disolvente inerte, un compuesto R₁COX, donde R₁ tiene el significado antedicho, y X es un halógeno, o un compuesto R₁COPh, donde Ph es el residuo de un fenol, con la sal alcalimétrica N de un compuesto de fórmula



15 y aislar el 1-acilindol-compuesto así producido; 2º, si se quiere, cuando M es un t-alcoxilo, calentar dicho compuesto para convertir M en hidroxilo por desprendimiento de un alqueno; 3º, si se quiere, cuando M es benciloxilo, agitar una solución de dicho éster en un disolvente inerte con una cantidad catalítica de paladio, en atmósfera de hidrógeno; o 4º, si se quiere, cuando M es NH₂, agitar la citada amida en un disolvente inerte con una cantidad estequiométrica de ácido nitroso.



2ª.- Procedimiento de obtención de anhídridos indolíficos.

Esta memoria consta de cuarenta y nueve páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 2 de Junio de 1964.

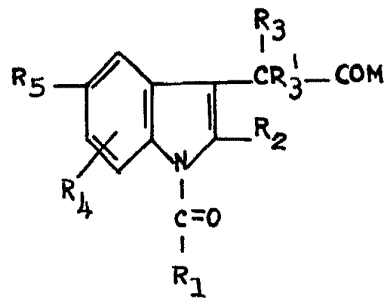
P. A.

A large, stylized handwritten signature in black ink.

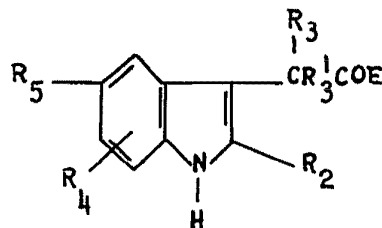


CASO

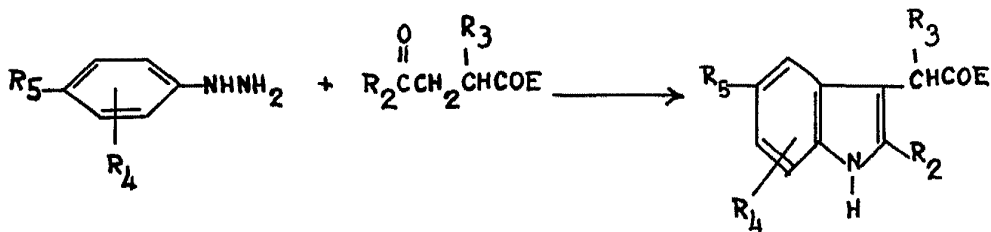
FORMULA 1



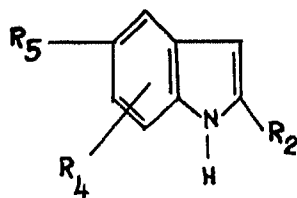
FORMULA 2



FORMULA 3



FORMULA 4



P.A.
[Handwritten signature]