

mc/

Caso: 9169

Expediente nº. 300.853

300853



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 - do-
miciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln
Avenue;

por:

" Procedimiento de obtención de derivados de ácidos
indolíficos "

====: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 nue-
vos compuestos químicos, y más concretamente, de una nue-

300853



va clase de compuestos de la serie del indol. En particular, se refiere a la síntesis de anhídridos de ácidos α -(3-indolil)-levialifáticos con un radical carboxilático aromático de menos de tres anillos soldados unidos al átomo de nitrógeno del anillo de indol.

Los nuevos compuestos de ácidos aroil- y heteroaroil-indolilalifáticos obtenidos según este invento responden a la fórmula general de estructura representada por la Fórmula 1 de la adjunta hoja 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, levialcoxilo, trifluorometilo, fenoxi, levialquilfenoxi, levialcoxifenoxi, halogenofenoxi, trifluoroacetilo, difluoroacetilo, monofluoroacetilo, di(levialquil)sulfamilo, levialcanoilo, di(levialquil)carboxiamido, ciano, carbolevalcoxilo, aldehído, trifluorometiltio, levialquilsulfinilo, levialquilsulfonilo, benciltio, levialquilbenciltio, levialcoxibenciltio, halogenobenciltio, mercapto, nitro, amino, di(levialquil)amino, levialquilamino, levialcanoilamino, hidroxilo, levialcanoiloxi, trifluoroacetoxi, difluoroacetoxi, monofluoroacetoxi, benciloxi, levialquilbenciloxi, levialcoxibenciloxi y halogenobenciloxi;

R_2 puede ser hidrógeno, levialquenilo o levialquilo;

R_3 puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, o, junto con R'_3 , alquilidenilo o ciclopropilo;

R'_3 puede ser hidrógeno, o, junto con R_3 , alquilidenilo o ciclopropilo;

300853



R_4 puede ser hidrógeno, levialcoxilo, flúor, levialquilo o trifluorometilo;

R_5 puede ser hidrógeno, levialquilo, levialcoxilo, nitro, amino, levialquilamino, di(levialquil)amino, levialcanoilamino, levialcanoilo, levialquilamino, bis(hidroxilevialquil)amino, 1-pirrolidino, 4-metil-1-piperidinilo, 4-morfolinilo, ciano, aminolevialquilo, di(levialquil)aminolevialquilo, trifluorometilo, halógeno, di(levialquil)sulfamilo, benciltio, levialquilbenciltio, levialcoxibenciltio, halogenobenciltio, benciloxi, levialquilbenciloxi, levialcoxibenciloxi, halogenobenciloxi, levialquenilo, levialqueniloxi, 1-azaciclopropilo, ciclopropilmetiloxilo o ciclobutilmetiloxilo.

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

Una característica esencial de los nuevos compuestos descritos es la presencia de un radical aroilo ligado a la posición N-1 del indol. Estos grupos acilos pueden sustituirse además en el anillo aromático con grupos hidrocarburo o con sustitutos funcionales. Son sustitutos aroilo adecuados los grupos benzoilo, fenilbenzoilo y naftoilo. Los anillos aromáticos de tales grupos pueden



3008

contener, y contienen en los compuestos predilectos, al menos un sustituto funcional. Éste puede ser un grupo hidroxilo simple o esterificado (hidrocarbonoxi); como un alcoxilo, por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi; un alquenciloxilo, como aliloxi; un ariloxi o aralcoxiloxi; como fenoxi, benciloxi, halobenciloxi, levialcoxilobenciloxi, o similares. Puede ser un radical nitro; un halógeno como cloro, bromo, yodo o flúor; un grupo amino simple o sustituido, por ejemplo, acilamino, aminooxido, cetiminas, uretanos, levialquilamino, levidialquilamino, amidina, amidinas aciladas, hidracina simple o sustituida, alcoxiaminas y aminas sulfonadas. Asimismo puede ser un radical mercapto simple o sustituido, del tipo de grupos alquiltio, como metiltio, etiltio y propiltio y ariltio o aralquiltio, como benciltio y feniltio. El radical aroilo de N-1 puede haloalquilarse, si se quiere, por ejemplo, con un sustituto trifluorometilo, trifluoroetilo, perfluoroetilo, β -cloroetilo o similar; acilarse, por ejemplo, con grupos acetilo, propionilo, benzoilo, fenilacetilo, trifluoroacetilo y otros acilos similares; o bien puede contener un sustituto haloalcoxi o haloalquiltio. Además, el invento comprende la obtención de compuestos en los que el radical aroilo contiene un radical sulfamilo, benciltiometilo, ciano, sulfonamido o dialquilsulfonamido. También puede contener un sustituto carboxi o un derivado del mismo, como una sal alcalimetálica o un éster levialquílico del radical carboxilo, un aldehído, azida, amida, hidrazida o sus análogos, o un derivado aldehídrico del tipo representado por acetales o tioacetales. En los compuestos preferidos, el radical aroilo de N-1 es benzoilo, y el sus-

300853



tituto funcional está en la posición para del anillo hexámero.

Los ácidos α -(3-indolil)-alifáticos descritos aquí, cuyos anhídridos integran este invento, son con preferencia ácidos levialifáticos tales como α -(3-indolil)-derivados de los ácidos acético, propiónico, butírico, valerianico y similares. Los ésteres levialquílicos de estos ácidos son intermediarios importantes en la síntesis de los ácidos libres. Se prefieren los ésteres levialquílicos tales como metílico, etílico, propílico o t-butílico, el bencílico, el p-halobencílico y sus análogos. Los anhídridos se preparan a partir de los ácidos libres. Las amidas, intermediarias también en este invento, se sintetizan de modo conveniente preparando primero la amida de un ácido α -(3-indolil)-levialifático no sustituido en la posición 1, y acilando este compuesto por el procedimiento descrito más adelante. Tales amidas se obtienen muy bien haciendo reaccionar el ácido libre con urea, o tratando el cloruro de ácido apropiado con amoníaco.

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

Los siguientes compuestos son ejemplos de los ideados en el invento y susceptibles de preparación por el procedimiento explicado a continuación:

Anhídrido α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acético.



Anhídrido α -(1-p-clorobenzoil-2,5-dimetil-3-indolil)-acético.

Anhídrido α -(1-p-metiltiobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acético.

5 Anhídrido α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propiónico.

Anhídrido 1-(2-tenoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético.

10 Anhídrido α -(1-benzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acético.

Anhídrido α -(1-2,4-diclorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propiónico.

Anhídrido α -(1-(naftoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acético; y otros similares.

15 Los ácidos α -(1-arcoil o heteroarcoil-3-indolil)-

levialifáticos y sus derivados aquí descritos se sintetizan por acilación del ácido α -(3-indolil)-levialifático, o de su éster o amida, con los sustitutos apropiados en las posiciones 2 y 5 del núcleo del anillo. Es

20 preferible acilar un éster o una amida del ácido levialifático. Cuando interese el ácido libre, el éster se

puede convertir en el ácido libre, en condiciones adecuadas de reacción. Se ha observado que el sustituto

l-arcoilo o heteroarcoilo se hidroliza con facilidad en las

25 condiciones usuales de saponificación de un éster a ácido libre. Por ello, se ha de poner cuidado en convertir

los ésteres de ácidos α -(1-arcoil o heteroarcoil-3-indolil)-levialifáticos en los correspondientes ácidos li-

bres. Se ha comprobado que un método conveniente de efectuar esa conversión consiste en acilar el éster bencílico

30 y eliminarlo luego por hidrogenólisis. También se

pueden utilizar otros ésteres, como los t-butílicos, susceptibles de eliminación selectiva por otro tratamiento,

por ejemplo, calentando a más de 210°C., o bien a 25-110°C



5 en presencia de una cantidad catalítica de un ácido aril-sulfónico o de otros ácidos. Cuando, en vez de un éster, se preparan las amidas de estos ácidos, los ácidos libres se obtienen mediante reacción de las amidas con una cantidad estequiométrica de ácido nitroso en un disolvente inerte.

10 La reacción de acilación se realiza con preferencia tratando el ácido α -(3-indolil)-levialifático de partida con un hidruro de metal alcalino, como el de sodio, para obtener, por ejemplo, una sal sódica, y poniendo luego en íntimo contacto esta sal con un haluro de ácido aroí-
15 lico o heteroaróilico en un disolvente anhidro. Se prefiere emplear disolventes tales como dimetilformamida, dimetilformamida-benceno, benceno, tolueno o xileno, y realizar la acilación aproximadamente a temperatura ordinaria, aunque pueden emplearse otras más bajas si los cuerpos reaccionantes son excesivamente propensos a descomponerse.

20 Un método alternativo de acilar la posición 1 consiste en emplear un éster fenólico del ácido acilante, como el éster p-nitrofenílico. Este último se prepara mezclando el ácido y p-nitrofeneno en tetrahidrofurano, y añadiendo despacio dicitclohexil-carbodiimida en tetrahidro-
25 furano. La dicitclohexilurea que se forma se retira por filtración, y del filtrado se recupera el éster nitrofenílico. También sirven el anhídrido, la azida o el éster tiofenólico del ácido acilante. En cualquier caso, el ácido α -(3-indolil)-levialifático de partida se acila obteniendo su sal sódica con hidruro sódico en un disolvente anhidro y añadiendo el éster nitrofenílico.

30 Los anhídridos de los ácidos 3-indolílicos (inte-

300853



grantes de este invento), se preparan a partir de los ácidos libres mediante reacción de éstos con una carbodiimida en un disolvente anhidro inerte. Se prefiere como disolvente tetrahidrofurano, pero sirve también cualquier otro anhidro inerte a carbodiimidias (es decir, que no tengan grupos tales como hidroxilos, capaces de reaccionar con esas imidas). La carbodiimida predilecta es la dicitclohexilcarbodiimida, aunque sirven otras cualesquiera, como dialquilcarbodiimidias (por ejemplo, dimetilcarbodiimida, dihexilcarbodiimida), diaralquilcarbodiimidias (por ejemplo, dibencilcarbodiimida), diarilcarbodiimidias (por ejemplo, difenilcarbodiimida, ditolilcarbodiimida), así como carbodiimidias mixtas. El subproducto urea se separa de la solución filtrando, y el anhídrido se recupera por evaporación.

Los compuestos de ácido α -(1-aroil o heteroaroil-3-indolil)-levialifático de este invento desarrollan una gran actividad antiflogística, y son eficaces para prevenir y reprimir la formación de granulomas. Algunos de ellos poseen esta actividad en alto grado, y son útiles en el tratamiento de trastornos artríticos y dermatológicos y en afecciones similares que responden al tratamiento con agentes antiinflamatorios. Además, los compuestos de este invento desarrollan en grado útil una actividad antipirética. Con este fin, se administran normalmente por vía oral, en forma de tabletas o cápsulas; la dosis óptima depende, como es natural, del particular compuesto empleado y del tipo y gravedad de la afección en tratamiento. Prescindiendo de esta dependencia, las dosis perorales de los compuestos preferidos, entre 1,0 y

300853



2000 mg. al día, sirven para combatir estados artríticos, según la actividad del compuesto específico y la reactividad del paciente.

5 Los compuestos de ácidos indolilalifáticos empleados como material de partida en la anterior reacción, de la Fórmula 1 de la hoja de fórmulas, donde R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados ya dichos, y E es un radical hidrocarbonoxi con menos de nueve átomos de carbono o $-NH_2$, se pueden sintetizar de diversos modos. Cuando
10 R_2 es hidrógeno o metilo, se prefiere obtener tales compuestos mediante reacción de una fenilhidracina adecuadamente sustituida con un éster o una amida de ácido levulínico, sustituidos, para formar una fenilhidrazona intermedia, que se cicla en las condiciones de reacción y da el compuesto de indol de la Fórmula 3, donde R_3 , R_4 , R_5 y E son como queda dicho, y R_2 es hidrógeno o metilo. La reacción se realiza normalmente en un levialcanol, como metano, etanol, isopropanol o butanol, que contiene un ácido como el clorhídrico, el bromhídrico, el sulfúrico o el acético, o en un ácido inorgánico acuoso concentra-
15 do, como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o acético, u otros ácidos de Lewis, como $ZnCl_2$, BF_3 , $SnCl_4$ o similares. El ácido sirve como catalizador en las reacciones de condensación y ciclación que dan el indol no sustituido en 1. Cuando se emplean los ésteres levulínicos sustituidos,
20 la naturaleza del éster no es esencial, aunque se prefiere emplear uno levialquílico, como metílico, etílico, propílico, isobutílico o isopropílico. Para evitar una posible transesterificación, el alcohol utilizado como disolvente es con preferencia el mismo de la fracción alcohólica
25
30

300853



del éster. Si R₂ es hidrógeno, conviene emplear el alde-
hído en forma de acetal, por ejemplo, γ , γ -dimetoxibuti-
rato de metilo. Normalmente se prefiere a la base una
sal ácida de adición de la fenilhidracina reaccionante,
5 por ejemplo, el clorhidrato, por razones prácticas, aunque
esas sales y la base son equivalentes en la reacción mis-
ma.

El ácido α -(3-indolil)-alifático o su éster se
forma a temperaturas elevadas, y se obtienen buenos re-
10 sultados sometiendo la mezcla reaccionante a reflujo no
menos de 15 minutos; periodos más largos de reacción son
igualmente admisibles. El compuesto buscado se recupera
de la mezcla reaccionante y se purifica por técnicas como
las de extracción del disolvente, cromatografía y/o desti-
15 lación. Como los ésteres no sustituidos en 1 son sólidos
de bajo punto de fusión, se purifican convenientemente
por destilación a presión reducida. Para saponificarlos,
se tratan con un hidróxido de metal alcalino.

Las fenilhidracinas sustituidas empleadas como
20 uno de los materiales de partida en esta síntesis se pre-
paran por métodos conocidos. Un método conveniente con-
siste en diazoar la anilina adecuadamente sustituida, pa-
ra obtener el compuesto diazoico; tratar éste con cloruro
estannoso para formar un complejo de estaño, y descomponer
25 este complejo a fenilhidracina con hidróxido sódico.

El grupo 1-acilo en ácidos y ésteres α -(1-acil-3-
indolil)-alifáticos de este invento se hidroliza fácilmen-
te; como ya queda indicado, en las condiciones normalmen-
te empleadas para saponificar un éster. Por ello, el és-
30 ter benéfico de los ácidos α -(1-insustituido-3-indolil-



licos) intermedios es un material conveniente de parti-
da. Se obtiene formando el ácido α -(1-insustituido-3-
indolil)-alifático libre y esterificándolo con alcohol
bencílico en un disolvente inerte, y con un catalizador
5 ácido (ácidos sulfúrico, arilsulfónicos, etc.). Alter-
nativamente, el éster bencílico intermedio se sintetiza
directamente empleando el éster bencílico del ácido le-
vulínico adecuado en la síntesis original del anillo de
10 indol, o por intercambio con otros ésteres y catálisis
de base. Después de acilar el nitrógeno de indol de es-
tos ésteres bencílicos intermedios, el grupo bencilo se
puede retirar claramente por hidrogenólisis, procedimien-
to que deja intacto el grupo 1-acilo.

También es posible obtener primero un indol de
15 la Fórmula 4, donde R_2 , R_4 y R_5 tienen los mismos signi-
ficados de antes, e introducir después el resto ácido car-
boxílico en la posición 3. Para ello, se trata el indol
de la fórmula precedente, en las condiciones de reacción
de Mannich, con formaldehído-dialquilamina, para obtener
20 una gramina sustituida; tratando este último compuesto con
un cianuro de metal alcalino en un levialcanol, e hidroliz-
ando por último con una base enérgica, como hidróxido
sódico o potásico.

Este método de introducir el resto ácido alifá-
25 tico en la posición 3, después de elaborar el anillo de
indol, es aplicable en general, desde luego, a compues-
tos de la estructura precitada, pero resulta particular-
mente útil para obtener compuestos de este invento en los
que R_2 es un radical alquilo distinto de metilo, como 2-
30 etilo, 2-propilo, 2-alilo y similares. Compuestos de esa

30085



fórmula, no sustituidos en la posición 3, se preparan fácilmente siguiendo las técnicas indicadas en las columnas 2 y 3 de la patente EUA. Nº. 2.825.734. Se preparan productos donde R₅ es aciloxi, halo, ciano, carboxi, carboalcoxi, alquilo, arilo, aralquilo, nitro o hidrocarbonyloxi, mediante la síntesis que principia con un 2-nitrobenzaldehido o 2-nitrotolueno sustituido.

La síntesis de diversos compuestos de este invento donde el sistema anular de indol tiene un sustituto en 5 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 transformación puede preceder o seguir a la acilación de la posición 1, según el grado en que el 5-sustituto buscado pueda estorbar la acilación. Si tal interferencia es posible, la 1-acilación debe efectuarse en el 5-nitroindol, para transformar luego el nitro en el 5-sustituto que convenga. Tal transformación es posible de diversos modos. La reducción de grupos 5-nitro da un grupo 5-amino; la reacción del amino con haluros de alquilo proporciona grupos mono y dialquilamino. Si el haluro de alquilo es un grupo dihaloalquilenos (p.ej., 1,4-dibromobutano), se forma un anillo heterocíclico (por ejemplo, pirrolidínico). Similamente, el éter bis(β -cloretílico) dará un compuesto N-morfolino. También es posible alquilar al mismo tiempo que se reduce, por ejemplo, con formaldehido y níquel Raney e hidrógeno. Análogamente, se pueden acilar los 5-aminocompuestos, o los 5-nitrocompuestos (con reducción simultánea), para obtener 5-acilamido-compuestos. El grupo 5-amido se puede hacer reaccionar con isocianatos



para producir 5-ureidocompuestos.

EJEMPLO 12.

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

5 Una solución de 25 g. de clorhidrato de p-metoxifenilhidracina y 20 g. de α -metilevulinato de etilo en 250 ml. de clorhidrato etanólico 2n se calienta unos minutos en baño de vapor. La reacción es exotérmica, y se desprende cloruro de amonio. Se retira el matraz del baño de vapor, y se deja la mezcla a reflujo suave, hasta que cese la reacción inicial. Se calienta de nuevo la mezcla a reflujo en baño de vapor durante 30 minutos, y se concentra luego en vacío hasta un volumen aproximado de 80 ml. El concentrado se diluye 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, y se evapora hasta que deja un jarabe pardo oscuro, que se purifica por cromatografía sobre 1 lb. aprox. de alúmina lavada con ácido en una columna de 2-1/4" de diámetro interno, empleando como eluente mezclas de éter y éter de petróleo (1:9 a 1:1 v/v). El jarabe amarillo claro así obtenido se destila en un destilador de circuito corto, y el producto se recoge a un p;eb. de 150-25 153°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. La recristalización en una mezcla de éter y éter de petróleo no hace variar el punto de fusión.

300852



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.

5 Cuando en la anterior reacción se reemplaza el éster etílico por los ésteres metílico, propílico, isopropílico o bencílico del ácido α -metilevulínico, se obtienen respectivamente α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de metilo, propilo, isopropilo o bencilo. Y si se emplea como material de partida un éster de ácido levulínico, se obtiene el correspondiente éster de ácido α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acético.

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

15 Se añaden 20 g. de clorhidrato de p-metilfenilhidracina y 20 g. de α -metilevulínato de etilo a 250 ml. de cloruro de hidrógeno 2n en etanol, y se temple la mezcla hasta que se inicie la reacción, que es exotérmica. Cuando cesa, la mezcla se tiene una media hora a reflujo, y se concentra luego en vacío hasta 1/3 de su volumen. Se añaden 400 ml. de agua, y la solución acuosa se extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan con solución de bicarbonato sódico y con agua, y se secan sobre sulfato sódico. La solución etérea se concentra hasta reducido volumen en vacío, y se cromatografía sobre alúmina lavada con ácido (1 lb de alúmina en una 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. El α -(2,5-dimetil-3-indolil)-propionato de etilo destila a 150-170°C. (temp. del baño) y 1 mm., y cristaliza por trituración con éter de petróleo; p.fus.



88-88,52C.

Empleando en lugar del α -metilevulinato de etilo un levulinato de levialquilo o de bencilo, se obtienen los respectivos (2,5-dimetil-3-indolilacetatos).

5

EJEMPLO 29.

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

10

Una suspensión de 2,3 g. (0,046 mol.) de hidruro sódico y aceite mineral al 50% en 250 ml. de dimetilformamida se agita veinte minutos bajo nitrógeno, y se enfría con hielo. Luego se añaden 8,64 g. (0,035 mol.) de α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de etilo, y se agita la mezcla veinte minutos. Se agregan a gotas 8,6 g. (0,046 mol.) de cloruro de p-metiltiobenzoil en 50 ml. de dimetilformamida, en treinta minutos. La mezcla se agita en un baño de hielo, bajo nitrógeno, durante cinco horas; luego se vierte en una mezcla de 500 ml. de éter, 5 ml. de ácido acético y 1,1 ml. de agua helada. Los productos orgánicos se extractan con 3 x 300 ml. de éter. Las soluciones etéreas reunidas se lavan con mucha agua y se desecan sobre sulfato sódico. La solución se filtra, se evapora casi hasta sequedad, y el residuo se aplica sobre una columna de 300 g. de alúmina. El α -(1-p-metiltiobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de etilo se eluye con éter al 10% en éter de petróleo. Así se obtiene un aceite amarillo al concentrar los eluatos hasta sequedad.

15

20

25

El cloruro de p-metiltiobenzoil de partida se obtiene calentando una mezcla de 27 g. (0,15 mol.) de áci



do p-metiltiobenzóico y 21,4 g. (0,18 mol.) de cloruro de tionilo durante una hora en baño de vapor. Luego se añaden 20 ml. de benceno, y se evapora. La solución remanente se centrifuga y se diluye con éter de petróleo. Al enfriar, se separa el cloruro de ácido, p.fus. 40-44°C.

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

EJEMPLO 3a.

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

A 3,9 g. (0,078 mol.) de hidruro sódico al 51% en aceite mineral, suspendidos en 150 ml. de dimetilformamida destilada, en un matraz de tres bocas y 1 litro de cubida, se añaden a 0°C., agitando, 9,5 g. (0,040 mol.) de (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo en 150 ml. de dimetilformamida. La mezcla se deja una hora en agitación, y se añaden luego a gotas 9,1 g. (0,052 mol.) de cloruro de p-clorobenzóilo en 50 ml. de dimetilformamida, en un lapso de 30 minutos. La mezcla reaccionante se agita 30 minutos más a 0°C., y se deja reposar después doce horas en sitio frío.

A continuación se filtra, y los sólidos se lavan con éter. El éter se añade al filtrado, que se lava luego con agua y se deseca sobre sulfato sódico. Después de separar por filtración el sulfato sódico, se añaden a la solución etérea unos 75 g. de alúmina lavada con ácido, y esta mezcla se concentra hasta sequedad. La alúmina cubierta de indol se aplica luego en lo alto de una columna



de 400 g. de alúmina. Se eluye la columna con éter de petróleo que contiene proporciones crecientes de éter etílico. El α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo se eluye con éter al 15% en éter de petróleo. Estos últimos eluatos se reúnen, 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, p.fus. 99-100°C.

Realizando el procedimiento anterior con α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de etilo, o con α -(2,5-dimetil-3-indolil)-propionato de bencilo, se obtienen los respectivos 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.

EJEMPLO 4^a.

α -(1-(o-metil-p-metilti benzoil)-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 durante una hora, bajo nitrógeno. Luego se añade en media hora una solución de 4,0 g. (0,02 mol.) de cloruro de 2-metil-4-metilti benzoil (preparado a partir del ácido, p.fus. 159-162°C., y cloruro de tionilo) y 25 ml. de dimetilformamida, y se sigue agitando durante 16 horas a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla en 350 ml. de agua, se extrae con éter, y la solución etérea se lava

30083



con agua, se deseca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora hasta sequedad a presión reducida. El aceite remanente se disuelve en éter de petróleo (a 60-70°C.), y se cromatografía sobre 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 aísla en forma de aceite.

IR λ $\overset{\text{CHCl}_3}{\text{máx.}}$, 5,77 (CO), 5,94 (CO), 6,21, 6,73.

EJEMPLO 51.

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-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 añade una solución de 2,88 ml. de cloruro de benzilo en 10 ml. de dimetilformamida, para iniciar una reacción exotérmica suave, con precipitación de cloruro sódico. La mezcla reaccionante se agita durante seis horas, y se deja luego en reposo por la noche. Se vierte seguidamente en unos 200 g. de hielo, y se extrae 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 como eluente mezclas de benceno y éter de petróleo (2:1 a 3:1 v/v). Se obtiene un total de 1,06 g. de α -(1-benzoil-2-metil-5-



300853

metoxi-3-indolil)-propionato de etilo, en forma de aceite amarillo espeso. El espectro infrarrojo no muestra absorción N-H junto al sector de 2,8-3 μ , pero sí absorciones intensas C=O a 5,8 y 5,95 μ , características de grupos funcionales éster y amida, respectivamente.

5

EJEMPLO 6^a.

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

Se añade 13 g. de (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de etilo a una emulsión de 2,5 g. 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 le añade luego despacio en 40 minutos, una solución de 8,75 g. de cloruro de p-clorobenzoil en 50 ml. de dimetilformamida. La mezcla se agita a continuación cuatro horas bajo nitrógeno en un baño de hielo, y se vierte después en una mezcla de éter, ácido acético y agua, como se describe en el ejemplo 2^a. Siguiendo el procedimiento, y empleando para la cromatografía una columna de 200 g. de alúmina, la elución con una mezcla de benceno y éter de petróleo (1:1) da α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de etilo, en forma de aceite amarillo.

10

15

20

EJEMPLO 7^a.

25

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

Fase A. 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 se fraccionan lentamente, en 4 1/2 horas, a través de una columna de Vigreux, para eliminar



300853

metanol. El exceso de alcohol bencílico se elimina luego por destilación a 60°C. y 2,5 mm., y se obtiene un residuo de 18,6 g. de acetato de bencil-(2-metil-5-metoxi-3-indolilo).

- 5 **Fase 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, según el procedimiento del ejemplo 2°. Esta mezcla se trata, como se describe allí, en 7,7 ml. de cloruro de p-clorobenzoilo, y la mezcla reaccionante se somete al procedimiento descrito, empleando una columna cromatográfica de 340 g. de alumina y eluyendo con 20-30% de éter en éter de petróleo. De estos eluatos se obtiene acetato de bencil-(1-benzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilo), p.fus. 91-92°C.
- 10
- 15 **Fase C.** Se añaden 1,5 g. del éster obtenido en la fase 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 sobre carbón. Terminada la reducción, se retira el catalizador por filtración, y el filtrado se evapora hasta que deje un residuo cristalino. Este residuo, reconstituido en etanol acuoso, da ácido 1-benzoil-(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acético, p.fus. 172-173°C. Alternativamente, el residuo obtenido al eliminar el disolvente se puede purificar disolviendo en cloroformo y precipitando mediante adición de éter de petróleo a la solución cloroformica.
- 20
- 25

EJEMPLO 8°.

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



5 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 agitar durante 25 minutos, se añaden despacio 7,5 g. de cloruro de p-fluorobenzilo, en 40 minutos. La mezcla reaccionante se vierte luego en 400 ml. de agua, y el producto, aislado como se describe en el ejemplo 4^o, da α -(1-p-fluorobenzilo-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de etilo sustancialmente puro.

10

EJEMPLO 98.

Se obtienen los correspondientes N-1-arcoil o heteroarcoilderivados de α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de bencilo y (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de bencilo haciendo reaccionar en cantidades equimoleculares, y según el procedimiento del ejemplo 3^o, las sales sódicas de esos ésteres y uno de los siguientes compuestos: cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzilo, cloruro de p-fenoxibenzilo, cloruro de p-trifluoroacetilbenzilo, cloruro de p-N,N-dimetilsulfamilbenzilo, ácido p-4'-toliloxibenzoico, ácido p-4'-metoxifenoxibenzoico, ácido p-4'-clorofenoxibenzoico, ácido p-difluoroacetilbenzoico, ácido p-monofluoroacetilbenzoico, cloruro de p-cianobenzilo, cloruro de p-carbometoxibenzilo, cloruro de p-formilbenzilo, cloruro de p-trifluorometiltiobenzilo, cloruro de N,N-dimetil-p-sulfonamidobenzilo, cloruro de p-metilsulfonilbenzilo, cloruro de p-metilsulfonilbenzilo, cloruro de p-benciltiobenzilo, ácido p-4'-metilbenciltiobenzico, ácido p-4'-metoxibenciltiobenzico, ácido p-4'-

15

20

25



clorobenciltiobenzoico, cloruro de p-mercaptobenzoilo,
 cloruro de p-nitrobenzoilo, cloruro de dimetilaminoben-
 zoilo, cloruro de p-acetaminobenzoilo, cloruro de o-fluoro-
 p-clorobenzoilo, cloruro de o-metoxi-p-clorobenzoilo, clo-
 5 ruro de 2,4,5-triclorobenzoilo, cloruro de 5-metil-2-tenoi-
 lo, cloruro de 5-acetil-3-tenoilo, cloruro de 5-metilsul-
 fonil-2-tenoilo, cloruro de 3-furoilo, cloruro de ácido
 1-metilimidazol-5-carboxílico, cloruro de ácido 1,3-dimetil-
 2,3-dihidro-2-oxoimidazol-4-carboxílico, cloruro de 1-
 10 metilbencimidazol-2-carboxilo, cloruro de 5-fluoro-2-teno-
 noilo, cloruro de 1-metilindazol-3-carboxilo, cloruro de
 oxazol-4-carboxilo, cloruro de benzoxazol-2-carboxilo,
 cloruro de tiazol-4-carboxilo y cloruro de 2-feniltiazol-
 4-carboxilo.

15 Los ésteres indolíficos 1-sustituídos resultantes
 se convierten en los correspondientes ácidos libres por
 el procedimiento del ejemplo 7^a-G.

EJEMPLO 10.

Ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil-acético.

20 Fase 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 g. de tetrahi-
 25 drofurano, y la solución resultante se deja reposar dos
 horas a temperatura ordinaria. La urea precipitada se re-
 tira por filtración, y el filtrado se evapora en vacío
 hasta dejar un residuo, y se baña con Skellysolve B. El
 anhídrido oleoso obtenido se emplea sin purificar en la
 siguiente fase.

30083



Fase B. Acetato de t-butil-2-metil-5-metoxi-3-indolilo.

Se añaden alcohol t-butílico (25 ml.) y cloruro de cinc fundido (0,3 g.) al anhídrido precedente de la fase A. La solución se calienta 16 horas a reflujo, y el exceso de alcohol se retira en vacío. 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 de magnesio, la solución se trata con carbón vegetal, se evapora, y se baña varias veces con Skellysolve B, para eliminar por completo el alcohol. El éster oleoso remanente (18 g., 93%) se emplea sin purificar.

Fase C. Acetato de t-butil-1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilo.

Una solución agitada de éster (18 g., 0,065 mol.) en dimetilformamida seca (450 ml.) se enfría a 4°C. en un baño de hielo, y se añade en porciones hidruro sódico (4,9 g., 0,098 mol., suspensión al 50%). A los 15 minutos se añade a gotas en diez minutos cloruro de p-clorobenzoilo (15 g., 0,085 mol.), y la mezcla se agita nueve horas, sin rellenar el baño de hielo. Luego se vierte en 1 lit. de ácido acético al 5%, se extrae 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 hasta dejar un residuo (17 g.), que se solidifica después de enfriarlo durante la noche. El producto crudo se hierve con 300 ml. de Skelly

300855

2



solve B, se enfría a temperatura ambiente, se separa por decantación de un poco de material gomoso, se trata con carbón vegetal, se concentra hasta 100 ml., y se deja cristalizar. El producto así obtenido (10 g.) se recrystaliza en 50 ml. de metanol, y da 4,5 g. de material analíticamente puro, p.fus. 103-104°C.

Fase D. Acido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil acético.

Una mezcla de 1 g. de éster y 0,1 g. de placa porosa en polvo se calienta en un baño de aceite a 210°C., con agitación magnética bajo nitrógeno durante unas dos horas. En este lapso 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 eliminar éter, se neutraliza con ácido acético, y se acidula con ácido clorhídrico diluido. El producto crudo (0,4 g. 47%) se recrystaliza en etanol acuoso, y se deseca en vacío a 65°C.; p.fus. 151°C.

EJEMPLO 11.

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

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

Se disuelve dicitohexilcarbodiimida (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 tetrahydrofurano, y la solución se deja dos horas en reposo a temperatura ambiente. La urea precipita se retira por filtración, y el filtrado se evapora en vacío hasta dejar un

300853²



residuo, y se baña con Skellysolve B. El anhídrido oleoso remanente se emplea sin purificar.

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

5 Se añaden al anhídrido de la fase A alcohol t-butílico (25 ml.) y cloruro de cinc fundido (0,3 g.). La solución se somete 16 horas a reflujo, y se retira en vacío el exceso de alcohol. El residuo se disuelve en éter, se lava varias veces con bicarbonato (solución saturada),
 10 con agua y con solución salina saturada. Después de desecar sobre sulfato de magnesio, la solución se trata con carbón vegetal, se evapora y se baña varias veces con Skellysolve B, para eliminar por completo el alcohol. El éster oleoso remanente (14 g.) se emplea sin purificar.

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

Una solución agitada de éster de la fase B (20 g., 0,69 mol.) en 450 ml. de dimetilformamida seca se enfría a 4°C. en un baño de hielo, y se añade en porciones hidru-
 20 ro sódico (5,2 g., 0,10 mol.), (suspensión al 50%). Después de agitar diez minutos la mezcla, se agrega en porciones cloruro de p-metiltiobenzoil (p.fus. 51°C.; 17 g., 0,091 mol.), durante diez minutos, y se agita la mezcla siete horas, a temperatura ambiente, sin rellenar el
 25 baño de hielo. Luego se vierte en 1 lit. de ácido acético al 5%, se extracta con éter, se lava a fondo con agua, con bicarbonato y con solución salina saturada, se deseca sobre sulfato de magnesio, se trata con carbón vegetal, y se evapora en vacío hasta dejar un residuo (33 g.). Este

3008532



5 se disuelve en éter, se mezcla con 100 g. de alúmina lavada con ácido, se evapora en vacío hasta sequedad, y se aplica sobre una columna de 300 g. de alúmina lavada con ácido en Skellysolve B. Después de lavar con este material, el producto se eluye con éter al 5% en Skellysolve B, y se obtiene en forma de aceite amarillo (11 g. 36%).

Fase D. Acido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilo- α -propiónico.

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

EJEMPLO 12.

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

20 Fase 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 ml. de dimetilformamida, se añaden en pequeñas porciones 7,0 g. (0,14 mol.) de hidruro sódico al 51% en aceite mineral, bajo H₂, con agitación y enfriamiento en hielo. A los 15 minutos se añaden a gotas 17,5 g. (0,10 mol.) de cloruro de p-clorobenzoil, y se separa casi al momento un precipitado blanco. La mezcla se agita a 0°C.

25 durante dos horas, y se deja reposar en sitio frío por la noche. A la mañana siguiente, la mezcla se filtra y se diluye con éter. La mitad de la solución se lava con agua, con bicarbonato sódico y con agua, y se deseca sobre sulfato sódico. La solución desecada se concentra



5 hasta consistencia siruposa, y 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 de petróleo, se obtiene el producto buscado en forma de aceite amarillo, por elución con éter al 10% en éter de petróleo. La segunda mitad se trata de análogo modo.

10 Fase B. El éster obtenido y unos trocitos de placa porosa se ponen en un tubito sumergido en un baño de aceite. Se introduce una corriente sostenida de N_2 en el tubo de ensayo, por su abertura, mientras se eleva la temperatura del baño poco a poco hasta $215^{\circ}C$. Al cabo de media hora a $215^{\circ}C$., la mezcla se disuelve en éter, se filtra, y se lava con bicarbonato sódico. El extracto en bicarbonato
15 se acidifica con ácido clorhídrico diluido, y el precipitado se recoge en éter, se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico, y se evapora hasta sequedad. El residuo sólido, reocrystalizado en una mezcla de benceno y éter de petróleo, da el ácido buscado, p.fus. $87-88^{\circ}C$.

20

EJEMPLO 15.

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

Fase A. Acido p-carbobenciloxiaminobenzoico.

25 Una mezcla de 1,1 moles de oxloruro de carbobencilo, 1,0 mol. de ácido p-aminobenzoico y 500 ml. de piridina se agita durante cuatro horas a temperatura ambiente. Luego se vierte en agua, y se filtra el ácido carbobenciloxiaminobenzoico precipitado.



2853

Fase B. p-Carbobenciloxiaminobenzoato de p-nitrofenilo.

En un balón de 500 ml. (todo el equipo secado con llama) se ponen 13,9 g. de p-nitrofenol y 12,3 g. de ácido p-carbobenciloxiaminobenzoico en 250 ml. de tetra-

5 hidrofurano seco. Por un embudo cuentagotas se añaden en 30 minutos 20,6 g. de dicitohexilcarbodiimida en 100 ml. de tetrahidrofurano seco. La reacción se continua durante la noche, agitando. La dicitohexilurea que se forma durante la reacción se filtra, y la torta se lava con tetra-

10 hidrofurano 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. La solución se concentra en vacío hasta sequedad, y luego se recristaliza en benceno

15 el p-carbobenciloxiaminobenzoato de p-nitrofenilo sólido.

Fase C. p-N-Metil-N-carbobenciloxiaminobenzoato de p-nitrofenilo.

Se añade p-carbobenciloxiaminobenzoato de p-nitrofenilo a una suspensión de hidruro sódico en dimetilformamida, agitando y enfriando en hielo. Al cabo de una hora, se añade yoduro de metilo, y se agita la mezcla durante la noche. Luego se vierte en agua de hielo, y se extrae con éter. La evaporación de la solución

20 etérea, seguida de cromatografía sobre una columna de alúmina, empleando éter al 15-25% v/v en éter de petróleo como eluente, da p-N-metil-N-carbobenciloxiaminobenzoato de p-nitrofenilo.

25

Fase D. 1-p-N-Metil-N-carbobenciloxiaminobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de metilo.

30 En un balón de 250 ml. (equipo secado con llama)



se ponen a 0°C., con nitrógeno, 100 ml. de dimetilforma-
 mida seca y 10,5 g. de α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-
 acetato de metilo. Se agregan 2,5 g. de mezcla de hidru-
 ro sódico al 50% y aceite mineral. Después de agitar 30
 5 minutos la mezcla, se añade en 15 minutos una solución de
 11 g. de p-N-metil-N-carbobenciloxiaminobenzoato de p-
 nitrofenilo en 50 ml. de dimetilformamida seca. La mez-
 cla reaccionante se agita cuatro horas a 0°C., bajo nitró-
 geno, y se agita asimismo bajo nitrógeno durante la noche,
 10 a temperatura ambiente. Luego se vierte en una solución
 de éter en agua y hielo, que contiene unos mililitros de
 ácido acético, y se separan las capas. La acuosa se lava
 con éter, y se reúnen los extractos etéreos; después de
 añadirles una solución saturada de cloruro de hidrógeno
 15 gaseoso en éter seco, se separa por decantación el éter,
 que deja un aceite denso. Este se lava con éter, y se le
 añade solución acuosa de bicarbonato sódico. Se extrac-
 ta el producto con éter; la capa etérea se deseca sobre
 sulfato sódico anhidro, y se concentra hasta sequedad.
 20 El producto, (1-p-N-metil-N-carbobenciloxiaminobenzoil-
 2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo, cristaliza
 en éter seco.

Fase E. 1-p-Metilaminobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil-
 acetato de metilo.

25 Se hidrogena 1-p-N-metil-N-carbobenciloxibenzoil-
 2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de metilo, a presión at-
 mosférica, sobre paladio en carbón vegetal, en solución
 etérea. La mezcla se filtra para retirar el catalizador.
 Evaporando el éter, queda 1-p-metilaminobenzoil-2-metil-5-



metoxi-3-indolilacetato de metilo.

EJEMPLO 14.

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

5 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. Al cabo de una media hora, se recoge el derivado hidrazónico en un filtro, se lava con agua, y se deseca a 110°C. en vacío. El rendimiento es de 84 g.; p.f. 10 175-179°C.

15 Se añaden 42 g. de esta hidrazona a una solución de 120 g. de cloruro de cinc fundido en 100 ml. de etanol absoluto, y se tiene la mezcla 18 horas a reflujo. La solución enfriada se vierte en ácido clorhídrico diluido, agitando, y el material gomoso insoluble separado se extrae con etanol caliente. El extracto etanólico se evapora en vacío hasta dejar un jarabe, que se redisuelve en éter. La solución etérea se extrae con carbonato sódico al 10% varias veces. Acidificando la solución acuosa que da un producto crudo que recristaliza en cloroformo y da ácido (2-metil-5-nitro-3-indolil)-acético, 20 p.fus. 238°C.

25 Este ácido se trata con una mezcla de 3 g. de ácido de sulfúrico y 40 ml. de metanol, durante seis horas, a temperatura de reflujo. El éster metílico se obtiene en forma de producto cristalino amarillo, p.fus. 132-140°C. después de recristalizar en benceno.

Análogamente se prepara 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.

5 Se disuelven 3 g. de (2-metil-5-nitro-3-indolil)-
acetato de metilo en 300 ml. de metanol seco, y se redu-
ce en hidrógeno, en autoclave, con níquel Raney como ca-
talizador. Después de recoger la cantidad teórica de hi-
drógeno, se retira el catalizador por filtración. Este
10 y el matraz de reacción se lavan con metanol, y la solu-
ción metanólica se evapora hasta sequedad. El producto
se cristaliza en benceno; p.fus. 144-145°C.

Microanálisis:

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

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

EJEMPLO 16.

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

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
20 de metilo, 0,99 g. de 1,4-dibromobutano, y 0,975 g. de car-
bonato sódico anhidro. Se agita la mezcla seis horas a
temperatura de reflujo, en atmósfera de nitrógeno. La mez-
cla reaccionante se filtra, y el filtrado se concentra en
vacío hasta pequeño volumen, y se diluye con éter. Esta
25 solución se lava luego con agua dos veces, se seca con sul-
fato sódico anhidro, y se concentra en vacío hasta sequed-
dad. El producto se adsorbe en 6 g. de sílice gelatinosa,
y se cromatografía después sobre 30 g. de silicagel, em-
pleando como eluente éter-petroléter (3:1 v/v) en éter. El



material eluido se reúne, y se cristaliza en benceno-
Skellysolve B; p.fus. 117-118°C.

Microanálisis:

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

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

Empleando dibromuro de etileno en vez de dibro-
mobutano, el compuesto obtenido es el 5-(1-azaciclopropil)-
indolílico.

EJEMPLO 17.

10 (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, en-
15 friada a 0°C. se añade 0,23 g. de emulsión de hidruro só-
dico al 50% en aceite mineral, y esta mezcla se agita
durante 30 minutos. Luego se agrega a gotas una solu-
ción de 0,8 g. de cloruro de p-clorobenzoil diluida con
5 ml. de dimetilformamida seca, y se agita el conjunto
20 cuatro horas a 0°C., en atmósfera de nitrógeno. La mez-
cla reaccionante se agita durante la noche a temperatu-
ra ambiente, asimismo en atmósfera de hidrógeno. Luego
se añade a otra de agua de hielo y éter, que contiene
unos mililitros de ácido acético.

25 Se separa la capa etérea, y la acuosa se lava con
éter. Las capas etéreas reunidas se lavan una vez con
carbonato sódico y des con agua, se desecan sobre sulfato
sódico anhidro, y se evaporan en vacío hasta dejar un
aceite. El producto se adsorbe en 10 g. de gel de sílice;

33 300853



y se cromatografía en 60 g. del mismo material; finalmente se recoge en éter y éter de petróleo (1:3 a 1:1 v/v). El material reunido cristaliza en éter; p.fus. 62-64°C.

EJEMPLO 18.

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

10 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 se agita todo 30 minutos bajo nitrógeno. 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 bajo nitrógeno, a temperatura ambiente. Se vierte después en una solución de agua de hielo y benceno con unos mililitros de ácido acético. Se separa la capa bencénica, y la acuosa se lava con benceno. Las capas bencénicas reunidas 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 B; p.fus. 170-171°C.

Microanálisis:

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

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

Se forma el propionato correspondiente empleando como material de partida una cantidad equivalente del correspondiente α -(2-metil-5-nitro-3-indolil)-propionato de



metilo preparado en el ejemplo 13.

EJEMPLO 19.

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

5 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 de formaldehído acuoso al 37%. Esta mezcla se reduce con níquel Raney a 40 psi. y temperatura ambiente. Después de reaccionar la cantidad calculada de hidrógeno, la mezcla reaccionante se 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 consistencia de aceite.

10

15

Microanálisis:

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

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

20

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-3-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 hidrógeno, se retira el catalizador por filtración. La solución se concentra en vacío hasta poco volumen, y se vierte



te en una mezcla de agua de hielo y éter. Se separa la
capa etérea, 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 concen-
5 tran en vacío hasta sequedad. El producto se cristaliza
en 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.

10

EJEMPLO 21.

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

15

En un matraz seco de 250 ml. se ponen 80 ml. de
benceno seco y 20 ml. de alcohol bencílico. Se añaden
a la mezcla 3,0 g. de ácido 2-metil-5-nitro-3-indolilacé-
tico y 0,2 g. de ácido p-toluensulfónico. Esta suspen-
sión (que se aclara al calentar) se somete a reflujo bajo
nitrógeno. El agua formada durante la reacción se reco-
ge en un tubo de Stark y Dean. La reacción se detiene
cuando el destilado es claro (unas dos horas). El alco-
20 hol bencílico en exceso se elimina en vacío. El residuo
se disuelve en benceno y 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.
25 del mismo material; luego se eluye con éter y benceno
(1:1 a 3:1 v/v). El eluato se evapora, y el producto reu-
nido se cristaliza en benceno-Skellysolve B; p.fus. 147-
148°C.

3008-42



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.

10 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 agrega 0,475 g. de hidruro sódico al 50% en aceite mineral. Se agita todo 30 minutos, y se añaden luego a gotas, en cinco minutos, 1,65 g. de p-clorobenzoil en 10 ml. de dimetilformamida
15 seca. La mezcla reaccionante se agita cuatro horas a 0°C. en atmósfera de nitrógeno, y luego durante la noche, también bajo nitrógeno, a temperatura ambiente. Luego 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 sobre sulfato sódico anhidro, y se concentran en vacío hasta sequedad. El producto se cristaliza en benceno-Skellysolve B; p.fus. 166-167°C.

Microanálisis:

25 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-metil-5-nitro-3-indolil)-propionato de metilo en 100 ml. de etanol, en presencia de 120 mg. de paladio al 10% en carbón como catalizador, a 40 psi. y temperatura ambiente. Después de consumirse 0,075 mol. de hidrógeno, se detiene la hidrogenación, y se filtra la solución para retirar 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.

5

10

EJEMPLO 24.

1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metilamino-3-indolilacetato de metilo.

Una mezcla de 1,1 mol. de oxicloloruro de carbobencilo, 500 ml. de piridina y 1,0 mol. de 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-amino-3-indolilacetato de metilo se agita cuatro horas a temperatura ambiente. Luego se vierte en agua, y el compuesto 5-carbobenciloxiaindoilico se filtra, se lava y se seca.

15

Este compuesto se añade seguidamente a una suspensión de hidruro sódico en dimetilformamida, agitando y enfriando en hielo. Al cabo de una hora se añade yoduro de metilo, y se agita la mezcla durante la noche. A continuación, se vierte en agua de hielo y se extracta con éter. La evaporación de la solución etérea, seguida de cromatografía del aceite remanente sobre una columna de aluminio, empleando como eluente éter en éter de petróleo al 15-25% v/v, da 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-(N-metil-carbobenciloxiaino)-3-indolilacetato de metilo.

20

25

El producto se somete a hidrogenación, a presión



atmosférica, sobre paladio en carbón vegetal, en solución etérea. La mezcla se filtra luego, para retirar el catalizador. Evaporando el éter, se obtiene 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metilamino-3-indolilacetato de metilo.

EJEMPLO 25.

Fase A. 1-p-Clorobenzoil-2-metil-5-bis(β -hidroxietil)-amino-3-indolilacetato de metilo.

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

Empleando una cantidad equivalente de óxido de propileno, en el procedimiento anterior, en vez de óxido de etileno, se obtiene 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-bis(hidroxipropil)amino-3-indolilpropionato de metilo.

Fase B. 1-p-Clorobenzoil-2-metil-5-(4'-metil-1'-piperazincil)-3-indolilacetato de metilo.

El producto de la fase A se agita a 0°C. en piridina con dos proporciones molares de cloruro de p-toluen-sulfonilo, hasta terminar esencialmente la reacción. La mezcla se vierte en agua, y se aísla el compuesto 5-bis-(p-toluen-sulfoniloxietil)-amínico, que se disuelve en benceno; luego se añade una proporción molar de metilamina. La mezcla se deja reposar tres días a temperatura ambiente; a continuación se vierte en agua helada que contiene dos equivalentes de carbonato sódico, y se extrae



300853

inmediatamente con éter. La evaporación de éste da 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-(4'-metil-1'-piperacil)-3-indolil-acetato de metilo.

Cualquiera de los productos de las fases A o B, empleados en el procedimiento del ejemplo 7^a, da el correspondiente ácido libre.

EJEMPLO 26.

1-p-clorobenzoil-2-metil-5-(4'-merfolinil)-3-indolil-acetato de metilo.

Una solución de cloruro de tosilo (0,1 mol.) en 200 ml. de benceno se añade a gotas, agitando, a otra de 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-bis(β-hidroetil)amino-3-indolil-acetato de metilo (0,1 mol.) y piridina (0,3 mol.) en 300 ml. de benceno, en una hora, a temperatura ambiente. La mezcla se calienta luego tres horas a reflujo, se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico, y se evapora hasta dejar un jarabe. La cromatografía de éste sobre una columna de alúmina, empleando como eluente éter en éter de petróleo (30-50% v/v), da 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-(4'-morfolinil)-3-indolil-acetato de metilo.

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

EJEMPLO 27.

Fase A. Éster 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 20 minutos a 90°C. y se diluye con agua helada (400 ml.). El producto crudo separado se extrae con éter; se cromatografía sobre una

300853



columna de sílice gelatinosa, y da ácido 2-metil-5-ciano-3-indolilacético empleado como eluente éter y éter de petróleo (20-50% v/v).

5 El éster metílico se prepara tratando con diazometano en éter hasta que persista el color amarillo de este producto y se evapore la mezcla.

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

10 Alquilando el éster del ejemplo 26-A en dimetilformamida con hidruro sódico y cloruro de p-clorobenzoil, por el procedimiento del ejemplo 2^a, se obtiene (1-p-clorobenzoil-2-metil-5-ciano-3-indolil)-acetato de metilo.

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

15 El éster 5-ciano preparado en el ejemplo 27-B se hidrogena en etanol, en presencia de níquel Raney y 3 moles de amoníaco anhidro, a 2000 psi. y temperatura ambiente, y, después de retirar el catalizador por filtración y evaporar la mezcla reaccionante, da (1-p-clorobenzoil-20 2-metil-5-aminometil-3-indolil)-acetato de metilo, que puede recristalizarse en etanol acuoso.

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

25 Tratando el α -aminometilindol precedente con 2 moles de yoduro de metilo, se obtiene el 5-dimetilaminometil derivado. Con yoduro de etilo en vez de yoduro de metilo, se forma el 5-dietilaminometil derivado.

Fase E. Empleando los productos de los ejemplos 27-C



y 27-D en el procedimiento del ejemplo 7^a, se obtienen los correspondientes ácidos libres.

EJEMPLO 28.

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

5

Siguiendo el procedimiento de los ejemplos 1^a y 2^a, con α -etil-levulinato de etilo en lugar de α -metil-levulinato de etilo, se obtienen sucesivamente α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-butiratos de metilo y de etilo. Cuando se emplea el segundo en el procedimiento del ejemplo 7^a, se obtiene el correspondiente derivado del ácido butírico.

10

El α -etil-levulinato de etilo inicial se prepara alquilando el derivado sódico de acetilacetato de etilo en etanol con 1 mol. de α -bromobutirato de etilo, a lo que sigue hidrólisis y descarboxilación. El ácido α -etil-levulínico obtenido se esterifica de nuevo con cloruro de hidrógeno 2n en etanol, a temperatura de reflujo durante 18 horas.

15

EJEMPLO 29.

Se añaden 6,5 g. (0,02 mol.) de ácido α -(1-benzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acético a 50 ml. de agua previamente bañada con nitrógeno. La suspensión se agita bajo nitrógeno, y se añaden 20 ml. de carbonato sódico 1,05n, agitando. Obtenida una solución diáfana, se agrega otra de 2,2 g. de $Al_2(SO_4)_3 \cdot 18H_2O$ en 8 ml. de agua, agitando vigorosamente. La mezcla se sigue agitando hasta que aparezca homogénea, y la sal sólida de aluminio del ácido (1-benzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-

25

300853



acético se recupera por filtración y se lava con agua y con etanol.

De manera análoga, pueden prepararse las sales de sodio y aluminio, y otras, como las de potasio, hierro y manganeso, de los diversos ácidos (3-indolil)-alifáticos descritos en los ejemplos anejos.

EJEMPLO 30.

Anhídrido 1-(p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acético.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 10-A, empleando ácido 1-(p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acético en vez del no sustituido en 1. El producto, anhídrido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil-acético, resulta ser casi tan eficaz como el ácido libre para aliviar inflamaciones.

Empleando cualquiera de los otros ácidos indolíficos libres con un sustituto laroilo, descritos en los ejemplos 12-29, en el procedimiento del ejemplo 10, se obtiene el respectivo anhídrido.

EJEMPLO 31.

Se obtienen los correspondientes N-l-aroil o heteroaroiderivados de α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de bencilá, (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de bencilo y (2-metil-5-nitro-3-indolil)-acetato de bencilo, haciendo reaccionar estos ésteres, por el procedimiento del ejemplo 13-B, con los p-nitrofenílicos de los siguientes ácidos, obtenidos de ellos por el método del ejemplo 13-A, en cada caso con la cantidad equivalente del ácido elegido en lugar del ácido p-metilaminobenzoi-



300853

co utilizado en 13-A y de su éster nitrofenílico emplea-
do en el ejemplo 13-B, y cantidades equivalentes de los
ésteres indólicos: ácido p-difluorometoxibenzoico (pre-
parado por la acción de difluoroclorometano sobre p-hi-
droxibenzoato de bencilo, seguida de hidrogenación del
grupo bencilo); ácido p-fluorometoxibenzoico (preparado
análogamente con fluoroclorometano y p-hidroxibenzoato de
bencilo); ácidos p-aminobenzoico, 2-cloronicotínico, 5-
fluoronicotínico, 4,5,6-tricloropicolínico, 6-bromoqui-
dólico, 3-cloroisonicotínico, 2-(2-piridil)-3-furoico,
1-fenil-3-cianopirrol-2-carboxílico, 1,2-dimetil-4-iso-
propilpirrol-3-carboxílico, 1-metil-4-nitropirrol-2-carbo-
xílico, 2-yodo-1-metil-imidazol-4-carboxílico, 2-metil-
5-trifluorometiloxazol-4-carboxílico, 5-bromo-4-metiltia-
zol-2-carboxílico, isotiazol-4-carboxílico, 3-bromopira-
zínico y 2-metiltiopirimidin-4-carboxílico. Los ésteres
así obtenidos se convierten en sus ácidos libres por el
procedimiento del ejemplo 7^o-C.

EJEMPLO 32.

α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-etoxi-3-indolil)-propio-
nato de etilo.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 1^o-A, em-
pleando una cantidad equivalente de clorhidrato de p-
etoxifenilhidracina en vez de la metoxifenilhidracina,
para obtener α -(2-metil-5-etoxi-3-indolil)-propionato
de etilo. Si éste se emplea en el procedimiento del ejem-
plo 3^o, se obtiene α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-etoxi-
3-indolil)-propionato de etilo. Este producto, empleado
en el procedimiento del ejemplo 7^o, da el correspondiente



300853

ácido α -indolilpropiónico libre.

De manera análoga, si en los procedimientos anteriores se emplean p-propoxi, p-butoxi, p-benciloxi, p-4-metilbenciloxi, p-4-metoxibenciloxi, p-4-clorobenciloxi-
 5 fenilhidracinas, se obtienen los respectivos ácidos indolíficos 5-sustituidos. Cuando los ácidos 1-p-clorobencil-
 2-metil-5-benciloxi-(N-sustituto-benciloxi)-3-indolilpro-
 piónico así preparados se someten a hidrogenación catalí-
 tica sobre paladio, se obtiene ácido α -(1-p-clorobencil-
 10 2-metil-5-hidroxi-3-indolil)-propiónico.

Conforme al procedimiento del ejemplo 1^a-A, pero reemplazando la p-metoxifenilhidracina por cantidades equivalentes de p-etilfenilhidracina, p-butilfenilhidra-
 cina, p-trifluorometilfenilhidracina, p-clorofenilhidra-
 15 cina y p-fluorofenilhidracina (cada una de las cuales se obtiene diazeando la respectiva anilina p-sustituida y reduciendo el grupo diazo), si el éster indolífico resul-
 tante se acila por el procedimiento del ejemplo 3^a y se sigue tratando conforme al ejemplo 7^a, se obtienen los
 20 correspondientes ésteres y ácidos indolíficos 5-sustitui-
 dos.

Por el procedimiento de los ejemplos 1^a-A, 3^a y 7^a, comenzando con fenilhidracina, se forman los respectivos ésteres y ácidos indolíficos no sustituidos en 5.

EJEMPLO 33.

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

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-
 30 metoxi-3-indolilacetamida, agitando. Se añaden luego 20 ml.



de dimetilformamida, seguidos veinte minutos después de 2,8 g. de cloruro de benzoilo. La mezcla reaccionante se agita a temperatura ordinaria durante una hora, y se vierte en 400 ml. de hielo y agua. En un filtro se recoge el precipitado, p.fus. 215-218°C. El producto crudo se recrystaliza dos veces en acetato de etilo, y funde entonces a 219-220°C. Su espectro de absorción UV en etanol muestra máximos a $\lambda_{\text{máx.}}$ 2675 Å, E 1%, 406, y 3160 Å, E 1%, 188, característicos de un cromóforo N-benzoilindol.

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

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

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

EJEMPLO 34.

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

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, con agitación. Terminado el desprendimiento de gas, la mezcla se vierte en 200 ml. de agua helada, y el precipitado se extrae con cloruro de metileno. La solución clorometilénica se extrae con otra de bicarbonato sódico. Acidificando la solución acuosa con ácido clorhídrico 2n, precipita el ácido buscado, que se purifica por recrystalización en benceno y en acetato de etil-Skellysolve B.

EJEMPLO 35.

Se efectúan las acilaciones como en los ejemplos 34 o 12-A, empleando diversos cloruros de acilo aromático.



300853

cos, en cantidades equivalentes, en vez de cloruro de p-
clorobenzoil, y, según convenga, ésteres de ácido 2-me-
til-5-metoxi-3-indolilacético o de ácido α -(2-metil-5-
metoxi-3-indolil)-propiónico. Algunos de los ésteres re-
5
sultantes se convierten en el ácido libre correspondiente
por el método de los ejemplos 7^a o 12-B, como se indica
más abajo. Cuando se emplea el método del ejemplo 12-B,
la l-acilación sigue la técnica del ejemplo 12-A. Los
productos así obtenidos son: ácido (1-p-metoxibenzoil-2-
10 metil-5-metoxi-3-indolil)-acético, p.fus. 88-89°C. (áci-
do libre por el método del ejemplo 7^a); ácido α -(1-p-
metoxibenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propiónico,
p.fus. 65°C. (ácido libre por el método del ejemplo 7^a);
(1-p-bromobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de
15 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-meto-
xi-3-indolil)-acetato de metilo, p.fus. 51-52°C.; (1-p-
20 fenilbenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de me-
tilo, p.fus. 101,5-103°C.; (1-p-acetoxibenzoil-2-metil-
5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo, p.fus. 99-101°C.;
 α -(1-p-bromobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propio-
nato de t-butilo, p.fus. 103-105°C.; (1- α -naftoil-2-metil-
25 5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo (aceite); (1-p-ben-
ciloiloxibenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de me-
tilo, 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 de p-bencilaxibenzoilo, por hidro-
30 genación catalítica sobre paladio); (1-o-benciloxibenzoil-



300853

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.; (1- β -naftoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo, p.fus. 120-124°C.; ácido (1-p-trifluorometilbenzoil-2-metil-5-indolil)-acético, p.fus. 169-171°C., (método del ejemplo 12); (1-(2,6-dimetoxibenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo, p.fus. 139,5-141°C.; (1-(o,p-diclorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo (aceite); (1-p-metoxibenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo; (1-p-propoxibenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo; (1-p-4'-metilbenciloxibenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo; (1-p-4'-metoxibenciloxibenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo; y (1-p-4'-clorobenciloxibenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo.

EJEMPLO 36.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 1^a-A, empleando una cantidad equivalente de cada una de las siguientes fenilhidracinas (en vez de las p-metoxifenilhidracinas): p-dimetilsulfonamidofenilhidracina, p-bencilmercaptofenilhidracina, p-vinilfenilhidracina.

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

300853



EJEMPLO 37.

Se reduce 5-metoxi-3-indolilacetato de metilo a 4000 psi. sobre catalizador de níquel, a temperatura ambiente. El 5-metoxi-2,3-dihidro-3-indolilacetato de metilo resultante se acila por el procedimiento del ejemplo 3^o, y da (1-p-clorobenzoil-5-metoxi-2,3-dihidro-3-indolil)acetato de metilo. Agitando éste a temperatura ambiente en cien veces su peso de una solución decinormal de hidróxido sódico en etanol de 95%, se obtiene el correspondiente ácido libre.

EJEMPLO 38.

1-p-Clorobenzoil-2-metil-5-alquiloxi-3-indolilacetato de metilo.

Fase A. 5-Hidroxi-2-metil-3-indolilacetato de metilo.

Una mezcla de 10 g. de 5-metoxi-2-metil-3-indolilacetato de metilo y 50 g. de clorhidrato de piridina se calienta 15 minutos a 180°C., bajo nitrógeno. La mezcla reaccionante se enfría luego a unos 50°C., se disuelve en 150 ml. de cloruro de hidrógeno 1,5n en metanol, y se tiene dos horas a reflujo. Después de enfriar, se concentra la solución en vacío, se vierte en agua, y se extracta con éter. La solución etérea se lava con agua y se extracta tres veces con 50 ml. de hidróxido sódico al 5%. El extracto acuoso reunido se acidifica a pH 6, y se extracta con éter. Después de secar sobre sulfato sódico, la solución etérea se evapora, y da 5-hidroxi-2-metil-3-indolilacetato de metilo; recristalizado en benceno, funde a 158-170°C. (3,4 g.).

Fase B. 2-Metil-5-aliloxi-3-indolilacetato de metilo.

300853



Una mezcla de 3,4 g. del 5-hidroxiindol, 2,4 g. de bromuro de alilo y 7,5 g. de carbonato potásico se agita 18 a 6 horas, a temperatura ambiente hasta 56°C. La mezcla reaccionante se filtra, se concentra en vacío hasta dejar un jarabe, y se cromatografía sobre 60 g. de sílice gelatinosa, empleando como eluente éter (50% v/v) en éter de petróleo, para obtener 0,7 g. de 5-aliloxi-2-metil-3-indolilacetato de metilo, en forma de aceite.

Fase C. 2-Metil-5-aliloxi-3-indolilacetato de 1-p-clorobenzóilo.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 32, empleando el compuesto 5-aliloxílico precitado en lugar del 5-metoxiderivado, para obtener 1-(p-clorobenzóil-2-metil-5-aliloxi-3-indolil)-acetato de metilo, p.fus. 76-77,5°, recristalizado en benceno-Skellysolve B.

Análogamente, reemplazando el bromuro de alilo por una cantidad equimolecular de bromuro de ciclopropilmetilo, bromuro de ciclobutilmetilo y bromuro de isopropilo, se obtienen los compuestos análogos 5-ciclopropilmetoxi, 5-ciclobutilmetoxi y 5-isopropoxi respectivos.

EJEMPLO 39.

3-Trifluorometilfenilhidracina.

Se añaden lentamente, agitando, 250 ml. de ácido clorhídrico concentrado enfriado, a 0,40 mol. de trifluoruro de 3-aminobencilo recién destilado, que se mantiene fresco en un baño de sal en hielo. Cuando la temperatura de la suspensión es de 0°C., se agrega por un embudo separador una solución previamente refrigerada de 0,40 mol.



de nitrito sódico en 125 ml. de agua, con la punta del embudo sumergida en la suspensión. La adición tarda 75 minutos, y la reacción se mantiene a menos de 3°C. Seguidamente se agrega a gotas a esta solución agitada y enfriada de diazonio, en tres horas, otra enfriada de 0,89 mol. de cloruro estannoso dihidratado en 200 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Durante esta adición, se mantiene la temperatura entre 0° y 5°C., y después se agita una hora más la solución a 0°C. El sólido resultante se recoge por filtración, se exprime todo lo posible, y luego se agita con 700 ml. de hidróxido sódico al 25%. La mezcla amarilla obtenida se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, y se extracta luego con tres porciones de 300 ml. de benceno. La solución bencénica reunida y filtrada se deseca sobre 20-30 g. de hidróxido potásico. La destilación en vacío de esta solución da 3-trifluorometilfenilhidracina.

Empleando en este procedimiento, en vez de trifluoruro de 3-aminobencilo, cantidades equivalentes de trifluoruro de 2-aminobencilo, 4-metoxi-3-trifluorometilanilina, 4-metoxi-2-trifluorometilanilina, 4-nitro-3-trifluorometilanilina, 4-nitro-2-trifluorometilanilina o 4-metil-3-trifluorometilanilina, se obtienen respectivamente 2-trifluorometilfenilhidracina, 4-metoxi-3-trifluorometilfenilhidracina, 4-metoxi-2-trifluorometilhidracina, 4-nitro-3-trifluorometilfenilhidracina, 4-nitro-2-trifluorometilfenilhidracina, o 4-metil-3-trifluorometilfenilhidracina.

EJEMPLO 40.

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

Se añade a gotas 0,2 mol. de γ, γ -dimetoxibuti-



300873

5 rato de metilo, agitando, a una solución de 0,2 mol. de 3-trifluorometilfenilhidracina en 75 ml. de ácido acético al 50%. La mezcla se tiene en agitación tres horas a temperatura ambiente, y a continuación se añaden 300 ml. de agua. La hidrazona cruda que se separa se recoge y se seca en vacío. Luego se mezcla íntimamente 0,04 de la hidrazona desecada con 0,85 mol. de cloruro de cinc recién fundido. A esta mezcla se añaden en 5 minutos a temperatura ambiente, agitando, 135 ml. de ácido acético glacial y 5 10 ml. de anhídrido acético. Se somete la mezcla una hora a reflujo, y se enfría a temperatura ambiente; luego se vierte en hielo machacado 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). Los dos isómeros obtenidos, (4-trifluorometil-3-indolil)acetato de metilo y (6-trifluorometil-3-indolil)acetato de metilo, se diferencian mediante espectroscopia por resonancia magnética nuclear.

20 Empleando en el procedimiento anterior, en vez de 3-trifluorometilfenilhidracina, cantidades equivalentes de 4-metoxi-3-trifluorometilfenilhidracina, 4-nitro-3-trifluorometilfenilhidracina o 4-metil-3-trifluorometilfenilhidracina, se obtienen los dos isómeros de cada uno de los compuestos: (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, y (5-metil-6-trifluorometil-3-indolil)acetato de metilo, respectivamente.

00853



De manera análoga, reemplazando la 3-trifluorometilfenilhidracina por cantidades equivalentes de 2-trifluorometilfenilhidracina, 4-metoxi-2-trifluorometilhidracina, 4-nitro-2-trifluorometilfenilhidracina o 4-metil-2-trifluorometilfenilhidracina, se obtienen respectivamente (7-trifluorometil-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)-acetato de metilo.

10

EJEMPLO 41.

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

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 40, 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.

15

Empleando en lugar de 3-trifluorometilfenilhidracina cantidades equivalentes de 4-metoxi-3-trifluorometilfenilhidracina, 4-nitro-3-trifluorometilfenilhidracina, o 4-metil-3-trifluorometilfenilhidracina, se obtienen los dos isómeros de cada uno de los compuestos: 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, y α -(5-metil-6-trifluorometil-3-indolil)-propionato de metilo.

20

25

Análogamente, sustituyendo la 3-trifluorometil-



fenilhidracina por cantidades equivalentes de 2-trifluoro-
 metilfenilhidracina, 4-metoxi-2-trifluorometilfenilhidra-
 cina, 4-nitro-2-trifluorometilfenilhidracina o 4-metil-2-
 trifluorofenilhidracina, se obtienen α -(7-trifluorometil-
 3-indolil)-propionato de metilo, α -(5-metoxi-7-trifluoro-
 metil-3-indolil)-propionato de metilo, α -(5-nitro-7-tri-
 fluorometil-3-indolil)-propionato de metilo, o α -(5-metil-
 7-trifluorometil-3-indolil)-propionato de metilo, respec-
 tivamente.

5

10

EJEMPLO 42.

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

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 40, con le-
 vulinato de metilo en vez de γ , γ -dimetoxibutirato de me-
 tilo, se obtienen dos isómeros, (2-metil-4-trifluorometil-
 3-indolil)-acetato de metilo y (2-metil-6-trifluorometil-3-
 indolil)-acetato de metilo.

15

Si en vez de 3-trifluorometilfenilhidracina se to-
 man cantidades equivalentes de 4-metoxi-3-trifluorometil-
 fenilhidracina, 4-nitro-3-trifluorometilfenilhidracina o
 4-metil-3-trifluorometilfenilhidracina, se obtienen los
 dos isómeros de cada uno de los compuestos: (5-metoxi-2-
 metil-4-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo, (5-
 metoxi-2-metil-6-trifluorometil-3-indolil)-acetato de me-
 tilo, (2-metil-5-nitro-4-trifluorometil-3-indolil)-aceta-
 to de metilo, (2-metil-5-nitro-6-trifluorometil-3-indolil)-
 acetato de metilo, (2,5-dimetil-4-trifluorometil-3-indolil)-
 acetato de metilo, y (2,5-dimetil-6-trifluorometil-3-indo-
 lil)-acetato de metilo.

20

25

De modo similar, reemplazando la 3-trifluorometil-

330853



fenilhidracina por cantidades equivalentes de 2-trifluo-
rometilfenilhidracina, 4-metoxi-2-trifluorometilfenilhi-
dracina, 4-nitro-2-trifluorometilfenilhidracina o 4-metil-
2-trifluorometilfenilhidracina, se obtienen (2-metil-7-
5 trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo, (5-metoxi-2-
metil-7-trifluorometil-3-indolil)-acetato de metilo, (2-
metil-5-nitro-7-trifluorometil-3-indolil)-acetato de me-
tilo, o (2,5-dimetil-7-trifluorometil-3-indolil)-acetato
de metilo, respectivamente.

10

EJEMPLO 43.

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

15

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 40, con
 α -metilevulinato de metilo en vez de γ, γ -dimetoxibuti-
rato 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 metilo.

20

Si en vez de 3-trifluorometilfenilhidracina se em-
plean cantidades equivalentes de 4-metoxi-3-trifluorome-
tilfenilhidracina, 4-nitro-3-trifluorometilfenilhidracina
o 4-metil-3-trifluorometilfenilhidracina, 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-indolil)-propionato de
metilo, α (2-metil-5-nitro-4-trifluorometil-3-indolil)-
25 propionato de metilo, α (2-metil-5-nitro-6-trifluorometil-
3-indolil)-propionato de metilo, α (2,5-dimetil-4-tri-
fluorometil-3-indolil)-propionato de metilo, y α (2,5-
dimetil-6-trifluorometil-3-indolil)-propionato de metilo,
respectivamente.

300853



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

EJEMPLO 44.

Acido 1-benzoil-4-trifluorometil-3-indolil-acético.

Fase 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 4L/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.

Fase B. Una suspensión de 0,046 mol. de hidruro sódico al 50% con aceite mineral en 250 ml. de dimetilformamida se agita veinte minutos bajo nitrógeno, y se enfría con hielo. Luego se añade 0,035 mol. del éster bencílico antes obtenido, y se agita la mezcla veinte minutos. Se agrega a gotas, en treinta minutos, 0,046 mol. de cloruro de p-bencilo en 50 ml. de dimetilformamida. La mezcla se agita cinco horas en un baño de hielo, bajo nitrógeno,

300853



y se vierte a continuación en una mezcla de 500 ml. de éter, 5 ml. de ácido acético y 1,1 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 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 con éter y éter de petróleo (5-50% v/v).

Fase C. Se añade 0,02 mol. del éster obtenido en la fase B a 50 ml. de acetato de etilo que contiene una gota de ácido acético, y la mezcla se reduce a temperatura ambiente en presencia de paladio sobre carbón vegetal como catalizador. Terminada la reducción, se retira el catalizador por filtración, se evapora el filtrado, y deja ácido 1-benzoil-4-trifluorometil-3-indolil-acético.

Empleando en el procedimiento anterior los ésteres metálicos descritos en los ejemplos 41, 42, 43 y 44, se obtienen los correspondientes derivados del ácido 1-benzoil-3-indolilacético o del ácido 3-indolil- α -propiónico.

Si, en vez de cloruro de benzoilo, se emplean en el procedimiento anterior cloruro de p-clorobenzoilo, cloruro de p-metiltiobenzoilo, cloruro de p-metoxibenzoilo o cloruro de p-benciloxibenzoilo, se obtienen los respectivos ácidos benzoil-3-indolílicos sustituidos en 1.

EJEMPLO 45.

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

Una mezcla de 10 cc. de ácido acético glacial y



5,0 ml. de una solución acuosa de formaldehído 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 recogida la cantidad teórica o calculada de hidrógeno, la mezcla reaccionante se filtra. El catalizador se lava bien con éter. El filtrado y las lavaduras etéreas se lavan conjuntamente con agua, se desecan sobre sulfato sódico, se evaporan en vacío, y dan ácido (1-benzoil-5-dimetilamino-4-trifluorometil-3-indolil)-acético.

Reemplazando el ácido 1-benzoil-4-trifluorometil-5-nitro-3-indolilacético por los compuestos de ácido 1-aroil-5-nitro-3-indolílico del ejemplo 44, en el procedimiento anterior, se obtienen los respectivos 1-aroil-5-dimetilaminoderivados.

EJEMPLO 46.

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. Al enfriar, el residuo se extrae con solución saturada de bicarbonato potásico, y se neutraliza con HCl decinormal. La solución se extrae 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 ácido 1-benzoil-5-hidroxi-4-trifluorometil-3-indolilacético.



EJEMPLO 47.

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

5 Una solución de 0,0054 mol. de N,N'-diciclohexil-
carbodiimida en 60 ml. de tetrahidrofurano anhidro se aña-
de a otra de 0,005 mol. de ácido 1-benzoil-4-trifluorometil-
3-indolilacético y 0,0054 mol. de alcohol n-propílico en
25 ml. de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla en reacción
se agita vigorosamente, y se deja reposar durante la noche
a temperatura ordinaria. La diciclohexilurea se retira por
10 filtración, y se añaden al filtrado 2 ml. de ácido acético
glacial. La mezcla se deja reposar durante una hora. Se
filtra la solución, y se añaden al filtrado unos 200 ml.
de éter. Este filtrado se extrae luego bien con agua.
La solución etérea se deseca sobre sulfato sódico, y se
15 concentra en vacío. El material crudo se cromatografía
sobre alúmina, empleando como eluente éter en éter de pe-
tróleo (5-50% v/v), para obtener 1-benzoil-4-trifluoro-
metil-3-indolil-acetato de propilo.

EJEMPLO 48.

20 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 es de -10°C., se agrega
0,1 mol. de solución de nitrito sódico al 40%. Esta adi-
25 ción se hace en 75 minutos, manteniendo la temperatura in-
ferior a -5°C. Seguidamente se añade a gotas una solución
enfriada de 0,3 mol. de cloruro estannoso en 75 ml. de áci-
do clorhídrico concentrado a esta solución enfriada de
diazonio, en un lapso de tres horas, manteniendo entretan-

300853



to la temperatura a 0-5°C.; después de la adición, se deja reposar la solución varias horas 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. La 2-fluoro-4-metilfenilhidracina se aísla por último, y se purifica como clorhidrato.

Empleando en el anterior 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 3-fluoro-4-metilfenilhidracina, 2-fluoro-4-metoxifenilhidracina, 3-fluoro-4-metoxifenilhidracina, 2-fluoro-4-nitrofenilhidracina o 3-fluoro-4-nitrofenilhidracina, respectivamente.

EJEMPLO 49.

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

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 se inicia la reacción. Cuando cesa la reacción exotérmica inicial, la mezcla se calienta una media hora a reflujo, y se concentra luego en vacío hasta 1/3 aproximado 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 cromatogra-



300843

fía 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 los dos isómeros, 4-fluoro-3-indolilacetato y 6-fluoro-3-indolilacetato de metilo; las estructuras de ambos se diferencian mediante espectroscopia por resonancia magnética nuclear.

Cuando en vez de 3-fluorofenilhidracina se emplean 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)-acetato de metilo, (4-fluoro-5-nitro-3-indolil)-acetato de metilo, y (6-fluoro-5-nitro-3-indolil)-acetato de metilo, respectivamente.

De manera análoga, reemplazando la 3-fluorofenilhidracina por cantidades equivalentes de 2-fluorofenilhidracina, 2-fluoro-4-metilfenilhidracina, 2-fluoro-4-metoxifenilhidracina, o 2-fluoro-4-nitrofenilhidracina, se obtienen respectivamente (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.

EJEMPLO 50.

α -(4- o 6-fluoro-3-indolil)-propionato de metilo.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 49, 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.

5 Empleando en lugar de 3-fluorofenilhidracina cantidades equivalentes 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, o α -(6-fluoro-5-nitro-3-indolil)-propionato de metilo.

15 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 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.

EJEMPLO 51.

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

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 49, con levulinato de metilo en vez de γ , γ -dimetoxibutirato de metilo, se obtienen dos isómeros: (4-fluoro-2-metil-3-indolil)-acetato y (6-fluoro-2-metil-3-indolil)-acetato de metilo.



Si en vez de 3-fluorofenilhidracina se toman cantidades equivalentes de 3-fluoro-4-metilfenilhidracina, 3-fluoro-4-metoxifenilhidracina o 2-fluoro-4-nitrofenilhidracina, se obtienen los dos isómeros de cada compuesto:

5 (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, y (6-fluoro-2-metil-5-nitro-3-indolil)-acetato de metilo.

10

De modo similar, empleando en vez de 3-fluorofenilhidracina cantidades equivalentes de 2-fluorofenilhidracina, 2-fluoro-4-metilfenilhidracina, 2-fluoro-4-metoxifenilhidracina o 2-fluoro-4-nitrofenilhidracina, se obtienen

15 (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.

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 49, pero 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 y α -(6-fluoro-2-metil-3-indolil)-propionato de metilo.

25 Si en vez de 3-fluorofenilhidracina se toman cantidades equivalentes de 3-fluoro-4-metilfenilhidracina, 3-fluoro-4-metilfenilhidracina o 3-fluoro-4-nitrofenilhidracina, se obtienen los dos isómeros de cada compuesto:

30 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.



lo, α -(6-fluoro-5-metoxi-2-metil-3-indolil)-propionato de metilo, α -(4-fluoro-2-metil-5-nitro-3-indolil)-propionato de metilo, y α -(6-fluoro-2-metil-5-nitro-3-indolil)-propionato de metilo, respectivamente.

5 Asímismo, reemplazando la 3-fluorofenilhidracina por cantidades equivalentes 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)-propionato de metilo, o α -(7-fluoro-2-metil-5-nitro-3-indolil)-propionato de metilo, respectivamente.

10

EJEMPLO 52.

15

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

Fase 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 por destilación a 60°C. y 2,5 mm., y deja un residuo de (4-fluoro-3-indolil)-acetato de bencilo.

20

Fase B. Una suspensión de 0,046 mol. de hidruro sódico al 50% con aceite mineral en 250 ml. de dimetilformamida se agita veinte minutos bajo nitrógeno, enfriando en hielo. Luego se añade 0,035 mol. del éster bencílico antes obtenido, y se agita la mezcla 20 minutos. Se añade a gotas a esta mezcla, en 30 minutos, 0,046 mol. de cloruro

25



de p-benzoido en 50 ml. de dimetilformamida. La mez-
cla se agita cinco horas bajo nitrógeno en un baño de
hielo; después se vierte en otra de 500 ml. de éter, 5
ml. de ácido acético y 1 lit. de agua helada. Los pro-
5 ductos 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 se carga el
residuo sobre una columna de 300 g. de alúmina. El (1-
10 benzoil-4-fluoro-3-indolil)-acetato de bencilo crudo se
eluye con éter y éter de petróleo 5-50% v/v).

Fase 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 a temperatura ambien-
te en presencia de paladio sobre carbón vegetal como ca-
15 talizador. Este se retira por filtración después de ter-
minada la reducción, y el filtrado se evapora y deja áci-
do (1-benzoil-4-fluoro-3-indolil)-acético.

EJEMPLO 53.

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

Se disuelve 0,049 mol. de dicitclohexilcarbodi-
mida en una solución de 0,10 mol. de ácido 6-metoxi-3-in-
dolilacético en 200 ml. de tetrahidrofurano, y se deja
reposar dos horas a temperatura ambiente. La urea pre-
25 cipitada se retira por filtración, y el filtrado se eva-
pora en vacío hasta dejar un residuo, y se bafia con Ske-
llysolve B. El anhídrido oleoso remanente obtenido se em-
plea sin purificar en la siguiente fase.

300853



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

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

10

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

15 Se añade 0,065 mol. del éster crudo obtenido en la fase B a 450 ml. de dimetilformamida, y se enfría la mezcla a 4°C. en un baño de hielo. Se agrega en porciones a esta solución agitada 0,098 mol. de una suspensión de hidruro sódico. A los quince minutos, se añade en diez minutos 0,085 mol. de cloruro de p-clorobenzoilo. Esta

20 mezcla se agita nueve horas, sin rellenar el baño de hielo. Inmediatamente después, la mezcla se vierte en 1 lit. de ácido acético al 5%, se extrae con otra de éter y benceno, y se lava a fondo como agua, con solución saturada de bicarbonato sódico y con solución salina saturada. El ex-

25 tracto etéreo se deseca sobre sulfato de magnesio, se trata con carbón vegetal, y se evapora hasta dejar un residuo. El producto crudo así obtenido se cromatografía sobre 600 g. de alúmina lavada con ácido, empleando como eluente una mezcla de éter y éter de petróleo (5-50% v/v).



Fase D. Una mezcla de 1,0 g. del éster obtenido en la fase C y 0,1 g. de placa porosa en polvo se calienta dos horas a 210°C. en un baño de aceite, bajo nitrógeno, agitando. El producto se deja enfriar bajo nitrógeno; luego se disuelve en benceno y éter, se filtra, y se extrae con solución de bicarbonato sódico. La solución acuosa se filtra con succión para eliminar éter; se neutraliza con ácido acético; y se acidula con ácido clorhídrico diluido. El producto crudo se recristaliza después en etanol acuoso, y se deseca en vacío.

Fase E. Ácido 1-p-clorobenzoil-7-metoxi-3-indolilacético.

Comenzando el procedimiento de las fases A, B, C y D con ácido 7-metoxi-3-indolilacético en vez del isómero 6-metoxi, se obtiene ácido 1-p-clorobenzoil-7-metoxi-3-indolilacético.

EJEMPLO 54.

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

Fase A. 5,7-Dimetoxigramina.

Una solución de 0,032 mol. de 5,7-dimetilindol 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 formaldehído acuoso al 36% y 8,8 ml. de dimetilamina acuosa al 25%. La solución diáfana se agita y se enfría durante dos horas, y se deja templar a temperatura ambiente durante la noche; luego se le añaden 500 ml. de agua. La mezcla turbia se trata después con carbón vegetal, y se pasa por una masa silícea filtrante. El filtrado diáfano se alcaliniza con 400 ml.

300853



de solución diluida de hidróxido sódico, y se deja enfriar en un refrigerador. Esta mezcla se filtra luego, y la gramina sólida se lava con agua y se deseca.

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

5 Se añade 0,106 mol. de la gramina obtenida en la fase A a 420 ml. de yoduro de metilo, agitando vigorosamente, por espacio de 20 minutos. La mezcla reaccionante se deja luego quince horas a 5°C. Se filtra la solución, y la torta de yodometolato se seca a 50°C. Este sólido se
10 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 se evapora después y deja un producto oleoso crudo. El aceite se disuelve en 250 ml. de éter, se filtra, y el filtrado se concentra; al diluir el concentrado con éter de petróleo, precipita
15 el 5,7-dimetoxi-indolil-3-acetonitrilo. Se filtra la mezcla, y se seca la torta.

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

20 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 15 horas a reflujo. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y se agregan 60 ml. de ácido acético glacial. Se filtra la solución por talco, y el filtrado se diluye con 500 ml. de
25 agua. El precipitado, ácido 5,7-dimetoxi-indolil-3-acético, se filtra y se seca.

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

Se sigue el procedimiento del ejemplo 53, fases

310853



A, B, C y D, empleando el producto de la fase C en vez del ácido 6-metoxi-3-indolilacético, para obtener ácido 1-p-clorobenzoil-5,7-dimetoxi-3-indolilacético. Si se toma en ese procedimiento ácido 5,6-dimetoxi-3-indolilacético en vez de ácido 6-metoxi-3-indolilacético, se obtiene ácido 1-p-clorobenzoil-5,6-dimetoxi-3-indolilacético.

Con 5,6-metilendioxiindol o 2-metil-6-metoxiindol en vez de 5,7-dimetoxiindol 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.

EJEMPLO 55.

4-Benciloxi-3-indolilacetato de metilo.

Fase A. 4-Benciloxi-3-indolilacetónitrilo.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 54, fases A y B, empleando 4-benciloxiindol en vez de 5,7-dimetoxiindol, para obtener 4-benciloxi-3-indolilacetónitrilo.

Fase B. 2-(4-Benciloxi-indolil-3)-acetato de metilo.

Se somete dos horas a reflujo una mezcla de 0,1 mol. de (4-benciloxi-indolil-3)-acetónitrilo en 150 ml. de metanol que contienen 30 g. de cloruro de hidrógeno seco. La mezcla reaccionante se concentra hasta sequedad, y el residuo se distribuye entre solución de bicarbonato sódico al 10% y cloroformo. La capa cloroformica se deseca con sulfato sódico anhidro, y se concentra hasta sequedad en vacío. El residuo es éster razonablemente puro.

300853



De modo análogo, empleando 7-benciloxi-3-indolilacetónitrilo en vez del 4-isómero, se obtiene 7-benciloxi-3-indolilacetato de metilo. Empleando 5-benciloxiindol y 6-benciloxiindol en el procedimiento de las fases A y B de este ejemplo, se obtienen 5-benciloxi-3-indolilacetato y 6-benciloxi-3-indolilacetato de metilo.

EJEMPLO 56.

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

Fase A. 4-Hidroxi-3-indolilacetato de metilo.

Una solución de 4-benciloxi-3-indolilacetato de metilo (4,0 g.) en 150 ml. de metanol se agita con 3 g. de paladio sobre carbón vegetal e hidrógeno, hasta que cese la absorción de éste. El catalizador se retira por filtración, y el filtrado se concentra hasta sequedad en vacío.

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

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 varias horas de agitación, el producto crudo se extrae 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 eluyente una mezcla de éter y éter de petróleo (25-50% v/v).

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

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.

5 Fase D. Acido 1-p-clorobenzoil-4-metoxi-3-indolilacético.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 53, fases A, B, C y D, empleando el producto de la fase C en lugar de ácido 6-metoxi-3-indolilacético, para obtener ácido 1-p-clorobenzoil-4-metoxi-3-indolilacético.

10 EJEMPLO 57.

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

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

15 Empleando 5-cloro-6-metoxi-3-indolilacetonitrilo en vez de 5,7-dimetoxi-indolil-3-acetonitrilo, en el procedimiento del ejemplo 54-C, se obtiene ácido 5-cloro-6-metoxi-3-indolilacético.

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

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 53, 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.

25 Si en vez de 5,7-dimetoxiindol, en los procedimientos del ejemplo 54, fases A, B y C, se emplea 2-metil-7-metoxiindol, y el producto se utiliza en el ejemplo 53, fases A, B, C y D, se obtiene ácido 1-p-clorobenzoil-2-

3532



metil-7-metoxi-3-indolilacético.

EJEMPLO 58.

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

Fase A. 2-Metil-4-metoxiindol.

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

10 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. Se retira el exceso de reactivo a presión reducida, manteniendo la temperatura a menos de 40°C. El residuo se lava con benceno, y se elimina luego a presión reducida, dejándolo por la noche en vacío sobre hidróxido sódico.

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

15 Una solución de 0,044 mol. del cloruro de 6-metoxi-2-nitrobenzoilo obtenido de 1) en 30 ml. de dioxano se añade a otra de 50 ml. de diazometano en 200 ml. de éter, agitando, a 0°C. La mezcla reaccionante se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. Se retira el disolvente a presión reducida, y deja un residuo que contiene la cetona, y del cual se cristaliza la 6-metoxi-2-nitrofenil-diazometilcetona en dioxano.

20 3) Acido 6-metoxi-2-nitrofenilacético.

25 Una solución de 0,044 mol. de la diazocetona obtenida de 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, manteniendo la temperatura de la mezcla a 50-60°C. durante la adición y una hora más. A continuación, la mezcla se calienta a 90-95°C. durante

353



media hora. Luego 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. Se elimina el cloroformo, y el residuo se extracta con agua hirviendo (2 x 100 ml.). Concentrando la solución acuosa, y enfriando luego, precipita el ácido 6-metoxi-2-nitrofenilacético.

5

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

10

El producto de A3) se emplea en el procedimiento de A1) para obtener el correspondiente cloruro de ácido. 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 se haga difícil por formarse un aceite viscoso. La mezola enfriada se agita luego con H₂SO₄ diluido (2,5 g. en 20 ml. de H₂O), hasta que el complejo oleoso de magnesio quede disuelto. Se separa la fase etérea, se lava con agua, y se deseca sobre Na₂SO₄. La evaporación da el 6-metoxi-2-nitrofenilacetilmalonato de etilo crudo.

15

20

5) 6-Metoxi-2-nitrofenilacetona.

Una solución de 5,7 g. del producto de A4), 12 ml. de ácido acético, 1,5 ml. de ácido sulfúrico y 8 ml. de agua se calienta 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 reunido se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico, y se evapora, para obtener un aceite que se solidifica rápidamente. La cristalización de este sólido en etanol da 6-metoxi-2-nitrofe-

25

30



nilacetona.

6) 4-Metoxi-2-metilindol.

Se añaden 1,2 g. del producto de A5) a una mezcla de 500 ml. de alcohol etílico y 1,0 g. de níquel Raney. Esta solución se agita media hora en hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica; luego se filtra, y el filtrado se evapora a presión reducida. La cristalización en éter de petróleo ligero da 4-metoxi-2-metilindol.

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

Empleando 4-metoxi-2-metilindol en vez de 5,7-dimetoxiindol según el ejemplo 54, fases A, B y C, se obtiene ácido 2-metil-4-metoxi-3-indolilacético.

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

Cuando se emplea el producto de 58-B en vez del ácido 6-metoxi-3-indolilacético del ejemplo 53, fases A, B, C y D, se obtiene ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-4-metoxi-3-indolilacético.

EJEMPLO 59.

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

Fase A. 7-Metoxi-5-metilindol.

Se añade 0,1 mol. de 4-metil-o-anisidina a 0,1 mol. de monocloroacetaldehído, y se somete la mezcla dos horas a reflujo. Se retira por destilación 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. El eluente se retira a presión reducida, y deja 7-metoxi-5-metilindol.

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

5 Se emplea el producto de la fase A en los procedimientos del ejemplo 53, fases A, B, C y D. Así se obtiene ácido 1-p-clorobenzoil-7-metoxi-5-metil-3-indolilacético.

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

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

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

20 Se sigue la técnica de las fases A y B, comenzando con 4-nitro-o-anisina, para obtener ácido 1-p-clorobenzoil-5-nitro-7-metoxi-3-indolilacético. Empleando éste en el procedimiento del ejemplo 19, se produce ácido 1-p-clorobenzoil-5-dimetilamino-7-metoxi-3-indolilacético.

EJEMPLO 60.

Acido 1-p-clorobenzoil-2-alil-5-metoxi-3-indolilacético.

Fase A. 5-Metoxi-2-indolilacetaldehido.

25 Una solución de cloruro de 5-metoxi-2-indolilacetilo (0,1 ml.), en tetrahidrofurano seco se trata con 0,25 mol. de tri-t-butoxihidruro de litio y aluminio, enfriando en hielo y agitando. Después de la reacción inicial, la mezcla se agita cuatro horas a temperatura am-



biente, y se vierte en hielo. Se añade un exceso de ácido acético, y se extrae el producto con éter. La solución etérea se lava con bicarbonato sódico, se deseca sobre sulfato sódico, y se evapora hasta dejar un jarabe. La cromatografía del residuo sobre una columna de sílice gelatinosa, empleando como eluente éter y éter de petróleo (10-30% v/v), da 5-metoxi-2-indolilacetaldehído.

Fase B. 2-Alil-5-metoxiindol.

Una solución de 0,1 mol. del aldehído y 0,12 mol. de metilentrifenilfosfina, preparada in situ con 0,12 mol. de yoduro de metiltrifenilfosfonio y 0,12 mol. de n-butillitio, en benceno, se agita cuatro horas a temperatura ambiente, y luego una hora a 80°C. La solución se lava con ácido clorhídrico 0,5n y con agua, y se deseca sobre sulfato sódico. Por evaporación del disolvente en vacío y cromatografía del residuo sobre una columna de 300 g. de alúmina lavada con ácido, empleando éter y éter de petróleo (0-20% v/v) como eluente, se obtiene 2-alil-5-metoxiindol.

Fase C. 2-Alil-5-metoxigramina.

Una solución de 0,032 mol. de 2-alil-5-metoxiindol en 40 ml. de dioxano se añade a gotas en treinta minutos a una mezcla, enfriada en hielo y agitada, de 40 ml. de dioxano, 40 ml. de ácido acético, 3,2 ml. de formaldehído acuoso al 36% y 8,8 ml. de dimetilamina acuosa al 25%. La solución diáfana se agita y se enfría durante dos horas, y luego se deja templar a temperatura ambiente durante la noche. A esta solución se añaden 500 ml. de agua. La mezcla turbia se trata luego con carbón vegetal, y se pasa

= 76 = 30085



por una masa filtrante silíceas. El filtrado claro se alcaliniza con 400 ml. de solución de NaOH diluida, y se enfría en un refrigerador. La mezcla se filtra, y la gramina sólida se lava con agua y se deseca.

5 Fase D. 2-Alil-5-metoxi-3-indolilacetonitrilo.

Se añade 0,106 mol. de gramina de la fase C a 420 ml. de yoduro de metilo, agitando vigorosamente, en veinte minutos. A continuación, se deja reposar la mezcla 15 horas a 52°C. La solución se filtra, y la
10 torta de yodometolato se deseca a 50°C. El sólido se disuelve en una solución de 60 g. de NaCN en 1 lit. y se calienta dos horas a 80°C. El producto buscado se extracta con cloroformo, que se evapora luego y deja un
15 aceite crudo; éste se disuelve en 250 ml. de éter, se filtra, y el filtrado se concentra, se diluye con éter de petróleo, y precipita entonces el 2-alil-5-metoxi-3-indolilacetonitrilo. Se filtra la mezcla, y se seca la torta.

Fase E. Acido 2-alil-5-metoxi-3-indolilacético.

20 Se añade 0,08 mol. de 2-alil-5-metoxi-3-indolilacetonitrilo a una mezcla de 140 ml. de alcohol, 100 ml. de agua y 4,3 g. de KOH. La mezcla se somete 15 horas a reflujo, y se enfría luego a temperatura ambiente. Se añaden 60 ml. de ácido acético glacial, y la solución se pasa por un filtro de talco. El filtrado se diluye con 500
25 ml. de agua, y el precipitado, ácido 2-alil-5-metoxi-3-indolilacético, se separa por filtración y se deseca.

Fase F. Acido 1-p-clorobenzoil-2-alil-5-metoxi-3-indolilacético.

300853



Se siguen los procedimientos del ejemplo 53, fases A, B, C y D, empleando el producto de la fase E en vez del ácido 6-metoxi-3-indolilacético, para obtener ácido 1-p-clorobenzoil-2-alil-5-metoxi-3-indolilacético.

5

EJEMPLO 61.

2-(p-Metiltiobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acrilato de etilo.

Fase A. α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acrilato de etilo.

10

Se agitan una hora bajo nitrógeno, a temperatura ambiente, 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-5-metoxi-3-indolil)-glioxilato de etilo en 260 ml. de benceno y 500 ml. de éter seco, y se sigue agitando una hora más. A continuación, la mezcla reaccionante se pasa a un matraz de presión y se calienta en un recipiente cerrado a 65-70°C., durante cinco horas. El líquido se desaloja del matraz de presión, y la goma se tritura con 500 ml. de benceno al 33% en éter. Las soluciones se reúnen, se lavan con tres porciones de 500 ml. de agua, se desecan sobre sulfato sódico, se filtran, y se concentran en vacío hasta consistencia de jarabe. Éste se deslida en benceno y se carga sobre una columna de 200 g. de alúmina activada. Se eluye α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acrilato de etilo lavando la columna con éter al 30% en éter de petróleo y eliminando los eluentes por evaporación.

15

20

25

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



sódico al 50% con aceite mineral en 250 ml. de dimetilformamida se agita veinte minutos bajo nitrógeno, y se enfría en hielo. Luego se añaden 8,64 g. (0,035 mol.) de α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acrilato de etilo, y se agita la mezcla 20 minutos. Se agregan a gotas 8,6 g. (0,046 mol.) de cloruro de p-metiltiobenzóilo en 50 ml. de dimetilformamida, en un lapso de 30 minutos. La mezcla se agita cinco horas bajo nitrógeno en un baño de hielo; luego se vierte sobre 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 y 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 2-(1-p-metiltiobenzóil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acrilato de etilo se eluye con éter al 10% en éter de petróleo. Así se obtiene un aceite amarillo, al concentrar los eluatos hasta sequedad.

El cloruro de p-metiltiobenzóilo inicial se obtiene calentando una mezcla de 27 g. (0,15 mol.) de ácido p-metiltiobenzóico y 21,4 g. (0,18 mol.) de cloruro de tionilo durante una hora en baño de vapor. Luego se añaden unos 20 ml. de benceno, y se eliminan por destilación. La solución remanente se centrifuga, se diluye, y al enfriar, se separa el cloruro de ácido, p.fus. 40-44°C.

Empleando α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acrilato de metilo como material de partida en el procedimiento anterior, se obtiene 2-(1-p-metiltiobenzóil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acrilato de metilo.



EJEMPLO 62.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 61, empleando en vez de cloruro de p-metiltiobenzilo los siguientes cloruros de arilo y heteroarilo: cloruros de p-clorobenzilo, de 3,4,5-trimetoxibenzilo, de p-fenoxibenzilo, de p-trifluoroacetilbenzilo, de p-N,N-dimetilsulfamilbenzilo, de 3-furoilo, de ácido 1-metilimidazol-5-carboxílico, de ácido 1,3-dimetil-2,3-dihidro-2-oxoimidazol-4-carboxílico, de 1-metil-bencimidazol-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-acetilbenzilo, de N,N-dimetil-p-carbamidobenzilo, de p-cianobenzilo, de p-carbometoxibenzilo, de p-formilbenzilo, de p-trifluorometil-tiobenzilo, de N,N-dimetil-p-sulfonamidobenzilo, de p-metilsulfinilbenzilo, de p-metilsulfonilbenzilo, de p-benciltiobenzilo, de p-mercaptobenzilo, de p-nitrobenzilo, de p-dimetilaminobenzilo, de p-acetaminobenzilo, de o-fluoro-p-clorobenzilo, de o-metoxi-p-clorobenzilo, de o-hidroxi-p-clorobenzilo y de 2,4,5-triclorobenzilo, para producir los correspondientes N-l-aroil y N-l-heteroaroiderivados del 2-(1-p-metiltiobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acrilato de etilo.

EJEMPLO 63.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 61, empleando, en vez de bromuro de metilo, los bromuros de alquilo siguientes: bromuros de etilo, de propilo, de butilo, de

30853



butilo sec. y de isopropilo, para obtener estos compues-
tos: 2-(1-p-metiltiobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-
crotonato de etilo, 2-(1-p-metil-tiobenzoil-2-metil-5-
metoxi-3-indolil)-pent.-2-enoato de etilo, 2-(1-p-metil-
5 tiobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil-hex.-3-enoato de
etilo, 2-(1-p-metiltiobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-
3-metil-pent.-2-enoato de etilo, y 2-(1-p-metiltioben-
zoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)- β -metil-crotonato de
etilo.

10 Cuando en lugar del cloruro de p-metiltiobenzoil
se emplean los cloruros de arilo y de heteroarilo del
ejemplo 62, se producen los correspondientes N-1-aroil
y N-1-heteroaroiderivados de los compuestos que prece-
den.

15

EJEMPLO 64.

α -(1-p-metiltiobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)- α -
ciclopropilcarboxilato de etilo.

Fase A. α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acrilato de etilo.

20

Se agitan una hora bajo nitrógeno, a temperatura
ambiente, 500 ml. de éter seco, 36,02 g. de bromuro de
metiltrifenilfosfonio, preparado con cantidades equivalen-
tes de trifenilfosfina y bromuro de metilo, y 94,36 ml.
de n-butil-litio 1,10n. Se añaden 38 g. de (2-metil-5-
metoxi-3-indolil)-glioxilato de etilo en 260 ml. de ben-
25 ceno y 500 ml. de éter seco, y se sigue agitando una ho-
ra. Después, la mezcla reaccionante se pasa a un matraz
de presión, y se calienta en un recipiente cerrado a 65-
70°C., durante cinco horas. El líquido se desaloja del
matraz de presión, y la goma se tritura con 500 ml. de
30 benceno al 33% en éter. Se reúnen las soluciones, y se

300853



5 lavan con tres porciones de 500 ml. de agua, se desecan sobre sulfato sódico, se filtran, y se concentran en vacío hasta consistencia de jarabe. Este se deslía en benceno, y se carga sobre una columna de 200 g. de alúmina activada. Se eluye α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acrilato de etilo lavando la columna con éter al 30% en éter de petróleo, y eliminando los eluentes por evaporación.

10 Fase B. Se añaden 1,2 g. de α -(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 cincocobre y 0,2 g. de yodo en 20 ml. de tetrahidrofurano seco. La mezcla se tiene e refluxo veinte horas bajo nitrógeno, agitando. Luego se filtra, se añade el filtrado a agua de hielo, y se extracta el conjunto con tres porciones de 50 ml. de

15 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, previa suspensión en benceno. De la columna se recoge α -(1-benzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)- α -ciclopropilcarboxilato de etilo, mediante elu-

20 ción con éter al 60% en éter de petróleo.

Fase C. Se añaden 13 g. de α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-ciclopropilcarboxilato de etilo a una mezcla de 2,5 g. de emulsión de hidruro sódico al 51% con aceite mineral en 240 ml. de dimetilformamida. La mezcla resultante

25 se agita 30 minutos a temperatura ordinaria, y luego se le añade despacio, en 40 minutos, una solución de 8,75 g. de cloruro de p-metiltiobenzilo en 50 ml. de dimetilformamida. La mezcla se agita seguidamente cuatro horas bajo nitrógeno en un baño de hielo, y se vierte en otra de 500 ml.

300853²



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 abundante agua, y se desecan sobre sulfato sódico. La solución se filtra, se evapora casi 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 amarillo, que es α -(1-p-metiltiobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)- α -ciclopropilcarboxilato de etilo.

De manera análoga se hacen reaccionar α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acrilato de t-butilo, α -(1-p-metiltiobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acrilato de t-butilo, α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-nitro-3-indolil)-acrilato de metilo, α -(1-p-metiltiobenzoil-2-metil-5-benciloxi-3-indolil)-acrilato de t-butilo, α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-dimetilsulfamil-3-indolil)-acrilato de metilo y α -(1-p-metiltiobenzoil-2-fenil-5-fluoro-3-indolil)-acrilato de metilo, para obtener α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-ciclopropan- α -carboxilato de t-butilo, α -(1-p-metiltiobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-ciclopropan- α -carboxilato de t-butilo, α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-nitro-3-indolil)-ciclopropan- α -carboxilato de metilo, α -(1-p-metiltiobenzoil-2-metil-5-benciloxi-3-indolil)-ciclopropan- α -carboxilato de t-butilo, α -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-dimetilsulfamil-3-indolil)-ciclopropan- α -carboxilato de metilo y α -(1-p-metiltiobenzoil-2-fenil-5-fluoro-3-indolil)-ciclopropan- α -carboxilato de metilo.



Fase D. Se sigue el procedimiento del ejemplo 53-D con los ésteres t-butílicos precedentes, para obtener los respectivos ácidos libres.

EJEMPLO 65.

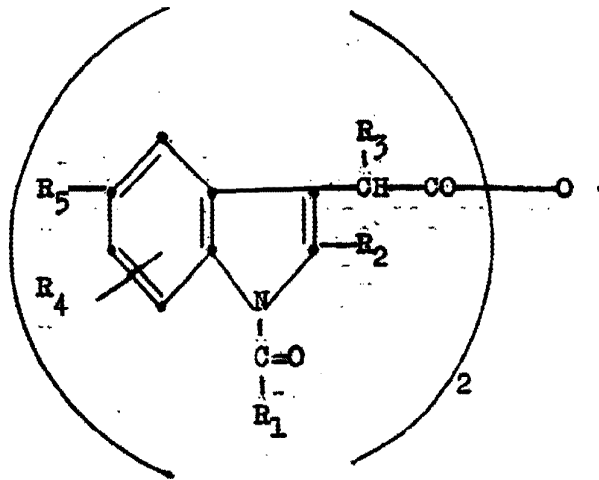
5 Empleando cualquiera de los ácidos 1-aroil-3-indolíficos descritos en los ejemplos 31 a 64 en el procedimiento del ejemplo 10-A, se obtienen los correspondientes anhídridos de ácidos 1-aroil-3-indolilalifáticos.

10

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

Se reivindica como objeto de esta patente:

1.- Procedimiento de obtención de derivados de ácidos indolíficos, y especialmente de un compuesto de fórmula



15

donde R₁ es un radical aromático de menos de tres anillos soldados, en el que los heteroátomos presentes son nitrógeno, oxígeno o azufre, y todo sustituto distinto de hidrógeno se elige del grupo integrado por halógeno, levial-

300853



5 quilo, levialquiltio, levialcoxilo, trifluorometilo, fe-
noxi, levialquulfeno, levialcoxifenoxi, halogenofenoxi,
trifluoroacetilo, difluoroacetilo, monofluoroacetilo, di-
levialquilsulfamilo, levialcanoilo, dilevialquilcarboxa-
10 mido, ciano, carbolevialcoxilo, aldehido, trifluorometil-
tio, levialquilsulfonilo, levialquilsulfenilo, benciltio,
levialquibenciltio, levialcoxibenciltio, halogenobencil-
tio, mercapto, nitro, amino, di(levialquil)amino, levial-
quilamino, levialcanoilamino, hidroxilo, levialcanoiloxi-
15 lo, trifluoroacetoxilo, difluoroacetoxilo, monofluoroace-
toxilo, benciloxilo, levialquibenciloxilo, levialcoxi-
benciloxilo y halogenobenciloxilo;

R_2 se elige del grupo formado por hidrógeno, le-
vialquenilo y levialquilo;

15 R_3 se toma del grupo consistente en hidrógeno,
levialquilo, levialquenilo, y, junto con R'_3 , alquili-
denilo y ciclopropilo;

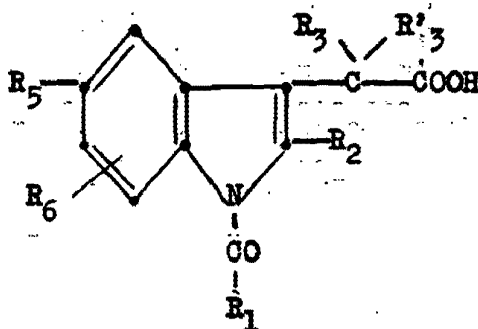
R'_3 es hidrógeno y, unido a R_3 , alquilidenilo
o ciclopropilo;

20 R_4 se elige entre hidrógeno, levialquilo, levial-
coxilo, flúor y trifluorometilo;

R_5 se elige del grupo constituido por hidrógeno,
hidroxilo, levialquilo, levialcoxilo, nitro, amino, le-
vialquilamino, di(levialquil)amino, levialcanoilamino,
25 levialcanoilo, levialquilamino, bis(hidroxilevialquil)-
amino, 1-pirrolidino, 4-metil-1-piperidinilo, 4-morfoli-
nilo, ciano, aminolevialquilo, dilevialquilamino, levial-
quilo, trifluorometilo, halógeno, di(levialquil)sulfamilo,
benciltio, levialquibenciltio, levialcoxibenciltio, halo-
30 genobenciltio, benciloxilo, levialquibenciloxilo, levial-



coxibenciloxilo, halogenobenciloxilo, levialquenilo, levialqueniloxilo, 1-azaciclopropilo, ciclopropil(levialcoxi)metiloxilo y ciclobutil(levialcoxi)metiloxilo; el cual comprende la reacción de un ácido de la estructura



5 donde R_1 , R_2 , R_3 , R'_3 , R_4 y R_5 tienen los significados ya dichos, con una carbodiimida, en un disolvente inerte.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que el citado ácido es el 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil-acético.

10 3^a.- Procedimiento de obtención de derivados de ácidos indólicos.

Esta memoria consta de ochenta y cinco páginas escritas por una sola cara.

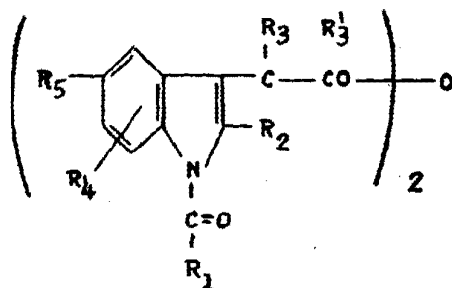
BARCELONA, 2 de Junio de 1964.

P. A.



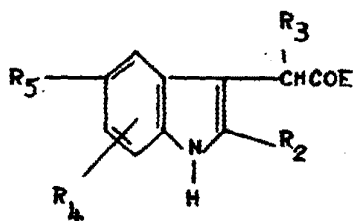
1964

FORMULA 1

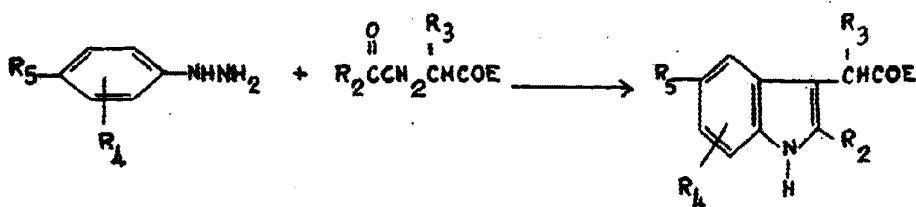


300853

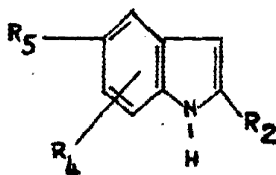
FORMULA 2



FORMULA 3



FORMULA 4



[Handwritten signature]