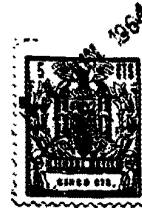


mc/

Caso: 9203

Expediente nº. 301.160.



301160

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 para la obtención de ácidos indolíficos  
5-sustituídos ".

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

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

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

301160



preciso, concierne a la síntesis de ácidos  $\alpha$ -5-levial-  
queniloxi-(3-indolil)-levialifáticos con un radical car-  
boxilacilo aromático de menos de tres anillos soldados  
unidos al átomo de nitrógeno del anillo de indol.

5

Los nuevos ácidos arcoil- y heteroarcoil-indolil-  
alifáticos obtenidos por el procedimiento de este inven-  
to tienen la fórmula general de estructura representada  
por la Fórmula 1 de las adjuntas hojas de fórmulas, don-  
de  $R_1$  puede ser cualquier radical aromático de menos de  
10 tres anillos soldados, en los que los heteroátomos pueden  
ser nitrógeno, oxígeno o azufre, y los posibles sustitutos  
son halógeno, levialquilo, levialquiltio, levialcoxi, tri-  
fluorometilo, fenoxi, levialquillfenoxi, levialcoxifenoxi,  
halogenofenoxi, trifluoroacetilo, difluoroacetilo, mono-  
15 fluoroacetilo, di(levialquil)sulfamilo, levialcanoilo,  
di(levialquil)carboxamido, ciano, carbolevialcoxi, alde-  
hido, trifluorometiltio, levialquilsulfinilo, levialquil-  
sulfonilo, benciltio, levialquillbenciltio, levialcoxiben-  
ciltio, halogenobenciltio, mercapto, nitro, amino, di(lev-  
20 vialquil)amino, levialquillamino, levialcanoilamino, hidro-  
xi, levialcanoiloxi, trifluoroacetoxi, difluoroacetoxi,  
monofluoroacetoxi, benciloxi, levialquillbenciloxi, levial-  
coxibenciloxi y halogenobenciloxi;

25

$R_2$  puede ser hidrógeno, levialquenilo o levial-  
quilo;

$R_3$  puede ser hidrógeno, alquilo, alquemilo, o,  
junto con  $R'_3$ , alquillidenilo o ciclopropilo;

$R'_3$  puede ser hidrógeno, o, junto con  $R_3$ , alqui-  
lidenilo o ciclopropilo;

30

$R_5$  es levialqueniloxi o ciclopropil-levialcoxi.

301160



En estos compuestos,  $R_5$  es un levialqueniloxi, como aliloxi, metaliloxi o crotoxi, o ciclopropil-levialcoxi, como ciclopropilmetoxi, ciclopropilpropoxi y similares.

5 Una propiedad esencial de los nuevos compuestos aquí descritos es la presencia de un radical arilo ligado a la posición N-1 del indol. Estos grupos acilo pueden sustituirse además en el anillo aromático por grupos hidrocarburo o con sustitutos funcionales. Son arilo-

10 sustitutos adecuados los grupos benzilo, fenilbenzilo y naftilo. Los anillos aromáticos de tales grupos pueden contener, y así ocurre en los compuestos preferidos, al menos un sustituto funcional. Este puede ser un hidroxilo simple o eterificado (hidrocarbonoxi), como levialcoxi;

15 por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi; un alquiloxi, como aliloxi; un grupo ariloxi o aralcoxi, como fenoxi, benziloxi, halobenziloxi, levialcoxi-benziloxi y similares. También puede ser un radical nitro; un halógeno, como cloro, bromo, yodo o flúor; un grupo amino

20 simple o sustituido, por ejemplo, acilamino, aminóxido, cetiminas, uretanos, levialquilamino, levidialquilamino, amidina, amidinas aciladas, hidracina simple o sustituida, alcoxiaminas y aminas sulfonadas; o bien un radical mercapto simple o sustituido, del tipo representado por

25 grupos alquiltio, como metiltio, etiltio y propiltio; y grupos ariltio o aralquiltio, por ejemplo, benziltio y feniltio.

El radical arilo en N-1 puede estar haloalquilado, si se quiere, por ejemplo, con trifluorometilo, trifluoro-

30 etilo, perfluoroetilo,  $\beta$ -cloroetilo u otro sustituto



301160

análogo; acilado con acetilo, propionilo, benzoilo, fenilacetilo, trifluoroacetilo y grupos acilo similares, o puede contener un sustituto haloalcoxi o haloalquiltio. Además, el invento comprende la obtención de compuestos en los que el radical aroilo contiene un grupo sulfamilo, benciltiométilo, ciano, sulfonamido o dialquilsulfonamilo. Asimismo puede contener, como sal de metal alcalino o éster levialquílico del radical carboxilo, un aldehído, una azida, una amida, una hidrazida y similares, o un derivado aldehídico del tipo representado por acetales o tioacetales. En los compuestos preferidos, el radical aroilo en N-1 es benzoilo, y el sustituto funcional está en la posición para del anillo hexámero.

Los ácidos  $\alpha$ -(3-indolil)-alifáticos aquí descritos, cuyos anhídridos se obtienen según este invento, son preferentemente ácidos levialifáticos tales como  $\alpha$ -(3-indolil)-derivados de ácidos acético, propiónico, butírico, valerianico y similares. Los ésteres levialquílicos de esos ácidos son intermediarios de importancia en la síntesis de los ácidos libres. Los ésteres preferidos son los levialquílicos, como metil-, etil-, propil- o t-butilcompuestos y los ésteres bencílico, p-halobencílicos y similares. Los anhídridos se preparan a partir de los ácidos libres. Las amidas, que son también productos intermedios en este invento, se sintetizan de modo conveniente preparando primero la amida de un ácido  $\alpha$ -(3-indolil)-levialifático no sustituido en la posición 1, y acilando luego dicho compuesto por el procedimiento descrito más adelante. Tales amidas se obtienen de modo adecuado 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 anterior) puede ser hidrógeno, aunque se prefiere que haya en esa posición 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 se pueden emplear también radicales levialquenilo, como alilo.

Los siguientes compuestos son ejemplos de los comprendidos en este invento, y se pueden preparar por el procedimiento expuesto más abajo:

Acido  $\alpha$ -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-aliloxi-3-indolil)-acético;

Acido  $\alpha$ -(1-p-metiltiobenzoil-2-metil-5-aliloxi-3-indolil)-acético;

Acido  $\alpha$ -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-aliloxi-3-indolil)-propiónico;

Acido  $\alpha$ -(2-tenoil)-2-metil-5-aliloxi-3-indolil)-acético;

Acido  $\alpha$ -(1-benzoil-2-metil-5-metilaliloxi-3-indolil)-acético;

Acido  $\alpha$ -(1-(2,4-diclorobenzoil)-2-metil-5-crotoxi-3-indolil)-propiónico;

Acido  $\alpha$ -(1-naftoil)-2-metil-5-aliloxi-3-indolil)-acético;

y otros similares.

Los ácidos  $\alpha$ -(1-arcoil- o heteroarcoil-3-indolil)-levialifáticos y sus derivados aquí descritos se sintetizan por acilación del ácido  $\alpha$ -(3-indolil)-levialifático; éster o amida que tenga los sustitutos deseados en las posiciones 2 y 5 del núcleo del anillo. Es preferible acilar un éster o una amida del ácido levialifático.



301160

Cuando interese el ácido libre, el éster se puede desdoblar mediante una reacción adecuada. Se ha observado que el 1-aroil o heteroaroil sustituido se hidroliza fácilmente en condiciones normalmente empleadas para saponificar un éster a su ácido libre. Por eso hay que tener cuidado al convertir los ésteres de ácido  $\alpha$ -(1-aroil o heteroaroil-3-indolil)-levialifático en los correspondientes ácidos libres. Se ha comprobado que un método conveniente de realizar tal conversión comprende la acilación del éster bencílico y la subsiguiente eliminación hidrogenolítica del éster bencílico. También se pueden utilizar otros ésteres, como los t-butílicos, susceptibles de eliminación selectiva por otro tratamiento, como calentar a más de 210°C., o a 25-110°C. en presencia de una cantidad catalítica de un ácido arilsulfónico o de otros ácidos. Cuando en vez de un éster se preparan las amidas de esos ácidos, los ácidos libres se obtienen por reacción de las amidas con una cantidad estequiométrica de ácido nítrico en un disolvente inerte.

La reacción de acilación se efectúa con preferencia tratando el ácido  $\alpha$ -(3-indolil)-levialifático de partida con un hidruro de metal alcalino, como el hidruro sódico, para formar, por ejemplo, una sal de sodio, y poniendo luego en íntimo contacto dicha sal como un haluro de ácido aroílico o heteroaróílico en un disolvente anhidro. Se prefiere emplear disolventes tales como dimetilformamida, dimetilformamida-benceno, benceno, tolueno o xileno. Es mejor acilar hacia la temperatura ambiente, aunque se pueden emplear otras más bajas si los cuerpos reaccionantes tienden con exceso a descomponerse.



301160

nerse.

Otro método de acilar la posición 1 consiste en emplear un éster fenólico del ácido acilante, como el p-nitrofenílico. Este se prepara mezclando el ácido y el p-nitrofenol en tetrahidrofurano, y añadiendo lentamente diciclohexil-carbodiimida en tetrahidrofurano. La diciclohexilurea resultante se retira por filtración, y el éster nitrofenílico se recupera del filtrado. También es posible emplear el anhídrido, la azida o el éster tiófenólico del ácido acilante. En cualquier caso, la acilación del ácido  $\alpha$ -(3-indolil)-levialifático inicial se consigue obteniendo una sal sódica de dicho material con hidruro sódico en un disolvente anhidro, y añadiendo el éster nitrofenílico.

Los compuestos de ácido  $\alpha$ -(1-aroil- o hetero-aroil-3-indolil)-levialifáticos según este invento poseen una gran actividad antiflogística, y son eficaces para prevenir y reprimir la formación de tejido granulomatoso. Algunos de ellos tienen esa propiedad en alto grado, y son útiles en el tratamiento de artritis y trastornos dermatológicos, y en afecciones similares que responden al tratamiento con productos antiinflamatorios. Además, estos compuestos son bastante antipiréticos. Con estos fines, se administran normalmente por vía oral, en tabletas o cápsulas, y sus dosis óptimas dependen, como es natural, del tipo y la gravedad de la infección que ha de tratarse y del compuesto particular utilizado. Aunque las cantidades óptimas de estos compuestos que han de emplearse de este modo dependen del producto empleado y del tipo particular de enfermedad en tratamiento, dosis orales



del orden de 1,0 a 2000 mg. diarios de los compuestos preferidos sirven para dominar estados artríticos, según la actividad del compuesto específico y la sensibilidad reactiva del paciente.

5 Los compuestos de ácido indolilalifático empleados como material de partida en la reacción antedicha, que tienen la fórmula indicada por Fórmula 2, donde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  tienen los significados ya expuestos, y E es un radical hidrocarbonoxi con menos de nueve átomos de carbono o

10  $\text{NH}_2$ , pueden sintetizarse de diversos modos. Cuando  $R_2$  es hidrógeno o metilo, es preferible obtener tales compuestos haciendo reaccionar una fenilhidracina debidamente sustituida con un éster o una amida levulínica, para formar una fenilhidrazona intermedia, que se cicla en las condiciones de reacción y da el compuesto indólico según se representa en las Fórmulas 3, donde  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y E son como ya se ha dicho, y  $R_2$  es hidrógeno o metilo. La reacción

15 suele efectuarse en un levialcohol, como metanol, etanol, isopropanol o butanol, que contenga un ácido, como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o acético, o en un ácido inorgánico acuoso, como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o acético concentrados, u otros ácidos de Lewis, como  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$  y similares. El ácido sirve de catalizador en las reacciones de condensación y ciclación que conducen al indol no sustituido en 1. Cuando se emplean los

20 ésteres levulínicos sustituidos, la naturaleza del éster no es esencial, aunque se prefiere utilizar un éster levialquílico, por ejemplo, el compuesto metílico, etílico, propílico, isobutílico o isopropílico. Para evitar una posible transesterificación, el alcohol empleado como disolvente

25

30

301160



es con preferencia el mismo de la fracción alcohólica del éster. Cuando R<sub>2</sub> es hidrógeno, conviene emplear el aldehído en forma de acetal, por ejemplo, γ, γ-dimetoxibutirato de metilo. Normalmente se prefiere a la base libre una sal de adición de la fenilhidracina reaccionante, por razones prácticas, aunque esas sales y la base son equivalentes en la propia reacción.

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

Las fenilhidracinas sustituidas que se utilizan como uno de los materiales de partida en esta síntesis se preparan por métodos conocidos. Uno conveniente es la diazoación de la anilina adecuadamente sustituida, para obtener el compuesto diazoico; el tratamiento de éste con cloruro estannoso para formar un complejo de estaño, y la descomposición del complejo a fenilhidracina con hidróxido sódico.

El grupo l-acilo en ácidos α-(1-acil-3-indolil)-alifáticos y ésteres según este invento se hidroliza fácilmente, como ya se ha dicho, en las condiciones normales



de saponificación de un éster. Por eso, los ésteres  
 benéficos de los ácidos  $\alpha$ -(1-insustituido-3-indolili-  
 cos) intermedios son materiales convenientes de partida.  
 Se obtienen formando el ácido  $\alpha$ -(1-insustituido-3-indo-  
 5 lil)-alifático y esterificando éste con alcohol benéfico  
 en un disolvente inerte con un catalizador ácido (sul-  
 fúrico, arilsulfónico, etc.). También es posible sinteti-  
 zar directamente el éster benéfico intermedio utilizando  
 el del ácido levulínico apropiado en la síntesis primiti-  
 10 va del anillo de indol, o por intercambio de ésteres ca-  
 talizado con base. Después de acilar el nitrógeno de in-  
 dol de estos intermediarios benéilestéricos, el grupo bené-  
 olo se puede retirar limpiamente por hidrogenólisis, pro-  
 cedimiento que deja intacto el grupo l-acilo.

15 Alternativamente, es posible producir primero un  
 indol de la Fórmula 4, donde  $R_2$  y  $R_5$  tienen el mismo sig-  
 nificado ya dicho, e introducir a continuación el resto  
 ácido carboxílico en la posición 3. Para ello, se trata  
 el indol de la fórmula anterior, en las condiciones de  
 20 reacción de Mannich, con formaldehído-dialquilamina, para  
 obtener una gramina sustituida; se hace reaccionar este  
 compuesto con un cianuro de metal alcalino en un levial-  
 canol; y se hidroliza con una base fuerte, como hidróxido  
 sódico o potásico.

25 Este método de introducir el resto ácido alifá-  
 tico en la posición 3 después de elaborar el anillo de  
 indol es aplicable en general, desde luego, a compuestos  
 de la estructura antes expuesta; pero es particularmente  
 útil para obtener compuestos de este invento en los que  
 30  $R_2$  es un radical alquilo distinto de metilo, como 2-etilo,



2-propilo, 2-alquilo y sustancias análogas. Compuestos de la anterior fórmula, no sustituidos en la posición 3, se preparan fácilmente siguiendo los procedimientos expuestos en las columnas 2 y 3 de la patente EUA nº.

2.825.734.

Este invento puede ilustrarse con los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 19.

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

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

Se calienta quince minutos a 180°C., bajo nitrógeno, una mezcla de 10 g. de 5-metoxi-2-metil-3-indolilacetato de metilo y 50 g. de clorhidrato de piridina. 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 somete dos horas a reflujo. Después de enfriar, la solución se concentra 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 hasta un pH 6, y se extracta con éter. Después de desecar sobre sulfato sódico, la solución etérea se evapora, y da 3,4 g. de 5-hidroxi-2-metil-3-indolilacetato de metilo, que se recristaliza en benceno; p.fus. 158-170°C.

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

Una mezcla de 3,4 g. del 5-hidroxiindol, 2,4 g. de bromuro de alilo y 7,5 g. de carbonato potásico, se



301160

agita de 18 a 6 horas a temperatura ambiente hasta 56°C. La mezcla reaccionante se filtra, se concentra en vacío hasta consistencia de jarabe, y se cromatografía sobre 60 g. de gel de sílice; empleando éter al 50% v/v en éter de petróleo como eluyente, 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-clorobenzoilo.

A 3,9 g. de hidruro sódico al 51% en aceite mineral, suspendidos en 150 ml. de dimetilformamida destilada, en un matraz de tres bocas y 1 lit. de capacidad, se añaden a 0°C., agitando, 9,5 g. de (2-metil-5-aliloxi-3-indolil)-acetato de metilo en 150 ml. de dimetilformamida. La mezcla se deja en agitación durante una hora, y luego se añaden a gotas, en 30 minutos, 9,1 g. (0,052 mol.) de cloruro de p-clorobenzoilo en 50 ml. de dimetilformamida. La mezcla en reacción se agita otros 30 minutos a 0°C., y se deja reposar doce horas en frío.

La mezcla reaccionante se filtra luego, y los sólidos se lavan con éter. Se agrega el éter al filtrado, que luego se lava con agua y se deseca sobre sulfato sódico. Después de separar por filtración el sulfato sódico, se añaden unos 75 g. de alúmina lavada con ácido a la solución etérea, y esta mezcla se concentra hasta sequedad. La alúmina revestida de indol se aplica luego al remate de una columna de 400 g. de alúmina; se eluye ésta con éter de petróleo que contiene cantidades crecientes de éter etílico. El 1-p-clorobenzoil-(2-metil-5-aliloxi-3-indolil)-acetato de metilo se eluye con



301160

15% de éter y éter de petróleo. Estos últimos eluatos se reúnen y se concentran hasta sequedad. La recristalización del residuo en benceno y éter de petróleo da  $\alpha$ -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de metilo; p.fus. 76-77, 52C.

Fase D. 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-aliloxi-3-indolil-propionato de metilo.

Se siguen los procedimientos de las fases A, B y C, empleando como material de partida  $\alpha$ -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propionato de metilo, para obtener  $\alpha$ -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-aliloxi-3-indolil)-propionato de metilo.

Similarmente, empleando como material de partida  $\alpha$ -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-butirato de metilo,  $\alpha$ -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acrilato de metilo,  $\alpha$ -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-crotonato de metilo,  $\alpha$ -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)-penta-2-enoato de metilo, y  $\alpha$ -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)- $\alpha$ -ciclopropilcarboxilato de metilo, se obtienen los correspondientes 1-p-clorobenzoilderivados.

EJEMPLO 22.

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

Fase A. Se sigue el procedimiento del ejemplo 12-B, empleando bromuro de metalilo en vez de bromuro de alilo, y se utiliza el producto en el procedimiento del ejemplo 12-C, para obtener 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metaliloxi-3-indolilacetato de metilo. Similarmente, empleando bromuro de crotilo en vez de bromuro de alilo, se obtiene el



5-crotoxiderivado correspondiente.

De manera análoga, reemplazando bromuro de alilo por una cantidad equivalente de bromuro de ciclopropilmetilo; bromuro de ciclobutilmetilo y bromuro de isopropilo; se obtienen los correspondientes 5-ciclopropilmetoxi, 5-ciclobutilmetoxi y 5-isopropoxianálogos.

EJEMPLO 32.

Acido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-aliloxi-3-indolil-acético.

Fase A. Anhídrido  $\alpha$ -(metil-(5-aliloxi-3-indolil)-acético).

Se disuelve 0,049 mol. de dicitclohexilcarbodiimida en una solución de 0,10 mol. de ácido 5-metoxi-3-indolilacético (obtenido por saponificación del producto del ejemplo 12-B) en 200 ml. de tetrahidrofurano, y se deja dos horas en reposo a temperatura ambiente. La urea precipitada se retira por filtración, y el filtrado se evapora en vacío hasta un residuo, y se baña con Skellysolve B. El anhídrido oleoso remanente obtenido se emplea sin purificar en la fase siguiente.

Fase B. Acetato de (t-butil-2-metil-5-aliloxi-3-indolilo).

Se añaden 25 ml. de alcohol t-butílico y 0,3 g. de cloruro de cinc fundido al anhídrido de la fase A. La solución se somete 16 horas a reflujo, y el exceso de alcohol se retira 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. Luego se evapora la solución etérea, y se baña varias veces con Skellysol-



301160

ve B, para eliminar del todo el alcohol. El éster oleoso remanente se emplea sin purificar en la siguiente fase.

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

Se añade 0,065 mol. del éster crudo obtenido en la fase B a 450 ml. de dimetilformamida; y se enfría 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 al 50%. Al cabo de 15 minutos, se añade 0,085 mol. de cloruro de p-clorobenzoilo en diez minutos. Se agita 10 nueve horas esta mezcla, sin rellenar el baño de hielo. Luego se vierte la mezcla en 1 lit. de ácido acético al 5%, se extracta con otra de éter y benceno, y se lava bien 15 con agua, con bicarbonato sódico y con solución salina saturada. El extracto 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 500 g. de alúmina lavada con ácido, em- 20 pleando como eluente una mezcla de éter y éter de petróleo (5-50% v/v).

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

25 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. bajo nitrógeno, en un baño de aceite, agitando. El producto se deja enfriar bajo nitrógeno, se disuelve en benceno y éter; se filtra, y se extracta con solución de bicarbonato sódico. La solución acuosa se filtra

301160



por succión, para retirar el éter, se neutraliza con ácido acético, y se acidula con ácido clorhídrico diluido. El producto crudo, ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, se recristaliza luego en etanol acuoso, y se deseca en vacío.

Fase E. Cuando se emplea 5-metoxi-3-indolilacetato de metilo en los procedimientos de las fases A y B del ejemplo 1<sup>o</sup>, y se utiliza el 5-aliloxi compuesto así obtenido en las fases A, B, C y D precedentes, se forma ácido 1-p-clorobenzoil-5-metoxi-3-indolilacético.

EJEMPLO 4<sup>o</sup>.

Ácido 1-p-clorobenzoil-2-alil-5-aliloxi-3-indolilacético.

Fase A. 5-Metoxi-2-indolil-acetaldehído.

Una solución de cloruro de 5-metoxi-2-indolilacetilo (0,1 mol.) en tetrahidrofurano seco se trata con 0,25 mol. de tritercibutoxi-hidruro de litio y aluminio, y se enfría en hielo, agitando. Después de la reacción inicial, la mezcla se agita cuatro horas a temperatura ambiente, y se vierte en hielo. Se añade ácido acético en exceso, y el producto se extrae con éter. La solución etérea se lava con bicarbonato sódico, se deseca sobre sulfato sódico, y se evapora hasta consistencia de jarabe. Por cromatografía del residuo sobre una columna de sílice gelatinosa, empleando como eluyente éter-éter de petróleo (10-30% v/v), se obtiene 5-metoxi-2-indolil-acetaldehído.

Fase B. 2-Alil-5-metoxi-indol.

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. La evaporación del disolvente en vacío y la cromatografía del residuo sobre una columna de 300 g. de alúmina lavada con ácido, empleando como eluente éter-éter de petróleo (0-20% v/v), dan 2-alil-5-metoxi-indol.

Fase C. 2-Alil-5-metoxigramina.

Una solución de 0,032 mol. de 2-alil-5-metoxi-indol en 40 ml. de dioxano se añade a gotas, en 30 minutos, a una mezcla agitada y enfriada en hielo 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 clara se agita y se enfría durante dos horas, y luego se deja subir hasta 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 por un cofiltrante silíceo. El filtrado claro se alcaliniza con 400 ml. de solución diluida de NaOH, y se enfría en un refrigerador. La mezcla se filtra, y la gramina se lava con agua y se seca.

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

Se añade 0,106 mol. de la gramina de la fase C a 420 ml. de yoduro de metilo, agitando vigorosamente, por espacio de 20 minutos. La mezcla en reacción se deja reposar luego 15 horas a 5°C. La solución se filtra, y



la torta de yodometolato se seca a 50°C. Se disuelve el sólido en una solución de 60 g. de NaCN en 1 litro, y se calienta dos horas a 80°C. El producto buscado se extrae con cloroformo, que se evapora luego y deja un producto oleoso crudo. Este se disuelve en 250 ml. de éter, se filtra, y el filtrado se concentra, se diluye con éter de petróleo, y precipita el 2-alil-5-metoxi-3-indolilaceto nitrilo. Se filtra la mezola, y se seca la torta.

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

Se añade 0,08 mol. de 2-alil-5-metoxi-3-indolilacetoneitrilo 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 lleva luego a temperatura ambiente. Se añade ácido acético glacial (60 ml.), y se pasa la solución por un filtro de talco. El filtrado se diluye con 500 ml. de agua, y el ácido 2-alil-5-metoxi-3-indolilacético precipitado se separa por filtración y se deseca.

Fase F. 2-Alil-5-metoxi-3-indolilacetato de t-butilo.

20 Se sigue el procedimiento del ejemplo 3<sup>a</sup>, fases A y B, empleando el producto de la fase E, para obtener 2-alil-5-metoxi-3-indolilacetato de t-butilo.

Fase G. 2-Alil-5-aliloxi-3-indolilacetato de t-butilo.

25 Se sigue el procedimiento del ejemplo 1<sup>a</sup>, fases A y B, empleando el producto de la fase F, para obtener 2-alil-5-aliloxi-3-indolilacetato de t-butilo.

Fase H. Acido 1-p-clorobenzoil-2-alil-5-aliloxi-3-indolilacético.

301160



Se sigue el procedimiento del ejemplo 3º, fases C y D, empleando el producto de la fase G, para obtener ácido 1-p-clorobenzoil-2-alil-5-aliloxi-3-indolilacético.

EJEMPLO 5º.

5

Acido (1-benzoil-2-metil-5-alil-3-indolililico).

10

Fase A. Se fracciona lentamente en 4 1/2 horas una solución de 15 g. de (2-metil-5-aliloxi-3-indolil)-acetato de metilo y 0,2 g. de sodio en 60 ml. de alcohol bencílico, a través de una columna de Vigreux, para eliminar metanol. El exceso de alcohol bencílico se retira luego por destilación a 50°C. y 2,5 mm., para obtener un residuo de (2-metil-5-aliloxi-3-indolil)-acetato de bencilo.

15

Fase B. Se añaden 10 g. de éster bencílico obtenido en la anterior fase a 3,3 g. de emulsión de hidruro sódico al 51% en aceite mineral en 260 ml. de dimetilformamida, de acuerdo con la técnica del ejemplo 1º-C. Esta mezcla se trata, como allí se describe, en 7,7 ml. de cloruro de p-clorobenzoilo, y la mezcla reaccionante se elabora según queda descrito, empleando una columna cromatográfica de 340 g. de alúmina y eluyendo con éter al 20-30% en éter de petróleo. De estos eluatos se obtiene (1-benzoil-2-metil-5-aliloxi-3-indolil)-acetato de bencilo.

20

25

Fase C. Se añaden 1,5 g. del éster obtenido en la fase B anterior a 20 ml. de acetato de etilo que contienen una gota de ácido acético, y se reduce por catálisis a temperatura ambiente, con paladio sobre carbón vegetal. Terminada la reducción, se retira el catalizador por filtración, y se evapora el filtrado hasta dejar un residuo cris-



talino. Este se recristaliza en etanol acuoso, y da ácido 1-benzoil-(2-metil-5-aliloxi-3-indolil)-acético. Alternativamente, el residuo obtenido al eliminar el disolvente de reacción se puede purificar disolviendo en cloroformo y precipitando mediante adición de éter de petróleo a la solución clorofórmica.

5

EJEMPLO 62.

Se obtienen los correspondientes N-larcoil- o heteroaroiderivados de  $\alpha$ -(2-metil-5-aliloxi-3-indolil)-propionato de bencilo y (2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acetato de bencilo haciendo reaccionar en cantidades moleculares, y según la técnica del ejemplo 12-C, las sales sódicas de esos ésteres y uno de los siguientes compuestos: cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo, cloruro de p-fenoxibenzoilo, cloruro de p-trifluoroacetilbenzoilo, cloruro de p-N,N-dimetilsulfamilbenzoilo, cloruro de p-metiltiobenzoilo, ácido p-4'-clorofenoxibenzoico, ácido p-difluoro-acetilbenzoico, ácido p-monofluoroacetilbenzoico, cloruro de p-cianobenzoilo, cloruro de p-carbometoxibenzoilo, cloruro de p-formilbenzoilo, cloruro de p-trifluorometiltiobenzoilo, cloruro de N,N-dimetil-p-sulfonamidobenzoilo, cloruro de p-metilsulfinilbenzoilo, cloruro de p-metilsulfonilbenzoilo, cloruro de p-benciltiobenzoilo, ácido p-4'-metilbenciltiobenzoico, ácido p-4'-metoxibenciltiobenzoico, ácido p-4'-clorobenciltiobenzoico, cloruro de p-mercaptobenzoilo, cloruro de p-nitrobenzoilo, cloruro de p-dimetilaminobenzoilo, cloruro de p-acetaminobenzoilo, cloruro de o-fluoro-p-clorobenzoilo, cloruro de o-metoxi-p-clorobenzoilo, cloruro de o-hidroxi-

10

15

20

25



301160

p-clorobenzoilo, cloruro de 2,4,5-triclorobenzoilo, cloruro de 5-metil-2-tenoilo, cloruro de 5-acetil-3-tenoilo, cloruro de 5-metilsulfonil-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-metilbencimidazol-2-carboxilo, cloruro de 5-fluoro-2-tenoilo, 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-fenil-tiazol-4-carboxilo.

Los ésteres 5-aliloxi-indolíficos-1-sustituídos resultantes se convierten en los respectivos ácidos libres por el procedimiento del ejemplo 5<sup>o</sup>-C.

#### EJEMPLO 7<sup>o</sup>.

(1-nicotinoil-2-metil-5-aliloxi-3-indolil)-acetato de metilo.

#### Fase A. Nicotinato de p-nitrofenilo.

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



Fase B. 1-Nicotinoil-2-metil-5-aliloxi-3-indolilacetato de metilo.

En un balón de 250 ml. (todo el sistema deseca-  
do con llama), se ponen a 0°C., con nitrógeno, 100 ml. de  
5 dimetilformamida seca con 10,5 g. de  $\alpha$ -(2-metil-5-alilo-  
xi-3-indolil)-acetato de metilo. Luego se agregan 2,5 g.  
de mezcla de hidruro sódico al 50% con aceite mineral.  
Después de agitar treinta minutos la mezcla, se añade en  
15 minutos una solución de 6,7 g. de nicotinato de p-nitro-  
10 fenilo en 50 ml. de dimetilformamida seca. La mezcla de  
reacción se agita cuatro horas a 0°C. con nitrógeno, y  
luego bajo nitrógeno durante la noche, a temperatura am-  
biente. La mezcla se vierte luego en una solución de hie-  
lo, agua y éter que contiene unos mililitros de ácido  
15 acético, y se separan las capas. La fase acuosa se lava  
con éter, y los extractos etéreos se reúnen y se desecan  
sobre sulfato sódico. A la solución etérea se añade otra  
saturada de cloruro de hidrógeno gaseoso en éter seco;  
éste se decanta, y deja un aceite espeso, que se lava con  
20 éter, y luego se añade solución acuosa de bicarbonato  
sódico. El producto se extrae seguidamente con éter.  
La capa etérea se deseca sobre sulfato sódico anhidro, y  
se concentra hasta sequedad. El producto, (1-nicotinoil-  
2-metil-5-aliloxi-3-indolil)-acetato de metilo, se cris-  
25 taliza en benceno-Skellysolve B.

Fase C. Se sigue el procedimiento de las fases A y B,  
empleando ácido 6-cloronicotínico en vez de ácido nicotí-  
nico en la fase A, y el producto así obtenido en el pro-  
cedimiento de la fase B, para obtener 1-(6-cloronicotí-

301160



noil)-2-metil-5-aliloxi-3-indolilacetato de metilo.

5 Fase C. De manera análoga, empleando los ácidos 2-cloro-  
nicotínico, 4-cloronicotínico, 5-cloronicotínico, 2-fluo-  
ronicotínico, 5-fluoronicotínico, 6-fluoronicotínico, 2-  
bromonicotínico, 5-bromonicotínico, 6-yodonicotínico, 2-  
metil-5-yodonicotínico, 4,5,6-tricloropicolínico, 4-bromo-  
quinaldínico, 5-cloroquinaldínico, 3,4-dibromoquinaldíni-  
co, 4,7-dicloroquinaldínico, 2-bromoisonicotínico, 3-  
cloroisonicotínico, 3-fluoroisonicotínico, 6-fluoropico-  
10 línico, 5-ciano-6-metil-2-trifluorometilnicotínico (ob-  
tenido saponificando el éster etílico con álcali acuoso  
a reflujo), 2-o-fluorofenilquinolin-4-carboxílico, 2-  
metil-5-carboetoxi-6-trifluorometilnicotínico (obtenido  
15 por la acción de ácido nitroso sobre 5-carbamil-6-metil-  
2-trifluorometilnicotínato de etilo), 5-dimetilcarbamil-  
6-metil-2-trifluorometilnicotínico (del éster etílico,  
por saponificación suave con álcali débil a temperatura  
ambiente), 3-fluoroisonicotínico, 2-(2-pirridil)-3-furoi-  
co, 1-fenil-3-cianopirrol-2-carboxílico, 1,2-dimetil-4-  
20 isopropilpirrol-3-carboxílico, 1-metil-4-nitropirrol-2-  
carboxílico, 2-yodo-1-metilimidazol-4-carboxílico, 5-  
bromo-4-metiltiazol-2-carboxílico, isotiazol-4-carboxí-  
lico, 3-bromopiracinoico y 2-metiltipirimidin-4-carbo-  
25 xílico, en vez de ácido nicotínico, en el procedimiento  
de la fase B, se obtienen los correspondientes 1-acil-2-  
metil-5-aliloxi-3-indolilacetatos de metilo.

EJEMPLO 8º.

Se añaden 6,5 g. de ácido  $\alpha$ -(1-benzoil-2-metil-  
5-aliloxi-3-indolil)-acético a 50 ml. de agua bañada con

301160



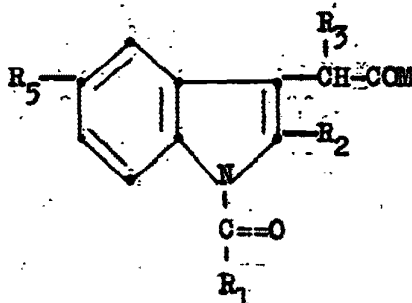
nitrógeno. La suspensión se agita bajo nitrógeno, y se agregan 20 ml. de carbonato sódico 1,05n, agitando. Obtenida una solución clara, se añade otra de 2,2 g. de  $Al_2(SO_4)_3 \cdot 18H_2O$  en 8 ml. de agua, agitando vigorosamente. La mezcla se agita hasta que quede homogénea, y la sal sólida de aluminio del ácido (1-benzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-acético se recupera por filtración y se lava con agua y con etanol.

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

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

Se reivindica como objeto de esta patente:

1. Procedimiento para la obtención de ácidos indolíficos 5-sustituidos, y especialmente para la preparación de un compuesto de fórmula

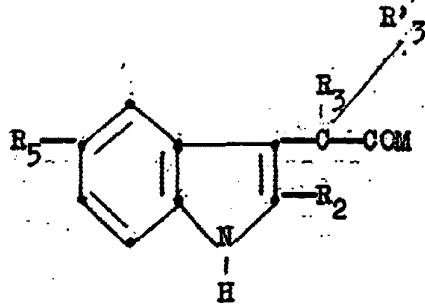


donde  $R_1$  es un radical aromático de no menos de tres anillos soldados, en los que cualquiera de los átomos hetero-

301160



cíclicos puede ser nitrógeno, azufre u oxígeno, y los posibles sustitutos distintos de hidrógeno son halógeno, levialquilo, levialquiltio, levialcoxi, trifluorometilo, fenoxi, levialquilfenoxi, levialcoxifenoxi, halogenofenoxi, trifluoroacetilo, difluoroacetilo, monofluoroacetilo, dilevialquilsulfamilo, levialcanoilo, dilevialquilcarboxamido, ciano, carbolevialcoxi, trifluorometiltio, levialquilsulfinilo, levialquilsulfonilo, benciltio, levialquibenciltio, levialcoxibenciltio, halogenobenciltio, mercapto, nitro, amino, di(levialquil)amino, levialquilamino, levialcanoilamino, hidroxilo, levialcanoiloxi, trifluoroacetoxi, difluoroacetoxi, monofluoroacetoxi, benciloxi, levialquibenciloxi, levialcoxibenciloxi y halogenobenciloxi;  $R_2$  se elige del grupo consistente en hidrógeno, levialquenilo y levialquilo;  $R_3$  se elige del grupo formado por hidrógeno, levialquilo y alquenilo, y, junto con  $R'_3$ , compone alquilidenilo o ciclopropilo;  $R'_3$  es hidrógeno o, junto con  $R_3$ , alquilidenilo o ciclopropilo;  $R_5$  se elige del grupo compuesto por levialqueniloxi y ciclopropillevialcoxi; y M se elige del grupo formado por OH,  $NH_2$ , benciloxi, levialcoxi y OZ, donde Z es un catión; el cual comprende: 1º, poner en íntimo contacto, en un disolvente inerte, un compuesto  $R_1COX$ , donde  $R_1$  es como ya se ha definido, y X es un halógeno, o un compuesto  $R_1COOPh$ , donde Ph es un resto de fenol, con la sal  $N_1$ -alcalina de un compuesto de fórmula



y aislar el 1-acilindolderivado así obtenido; 2º, si se quiere, siendo M un t-alcoxilo, calentar dicho compuesto para convertir M en hidroxilo por desprendimiento de un alqueno; 3º, si se quiere, siendo M benciloxilo, agitar una solución de dicho éster en un disolvente inerte con una cantidad catalítica de paladio en una atmósfera de hidrógeno; o 4º, si se quiere, cuando M sea NH<sub>2</sub>, agitar esa amida en un disolvente inerte con una cantidad estequiométrica de ácido nitroso.

10 2º.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, donde R<sub>1</sub> es p-clorofenilo, R<sub>2</sub> metilo, R<sub>3</sub> hidrógeno y R<sub>5</sub> aliloxilo.

3º.- Procedimiento para la obtención de ácidos indolílicos 5-sustituídos.

15 Esta memoria consta de veintiseis páginas escritas por una sola cara.

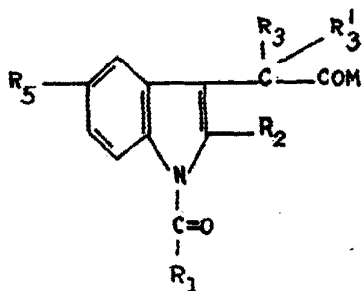
BARCELONA, 11 de Junio de 1964.

P. A.



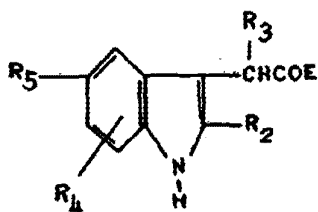
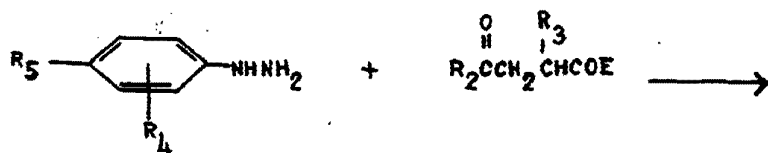
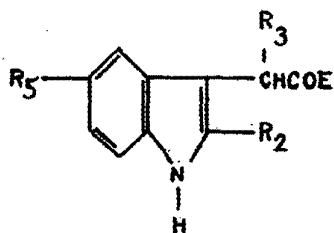
9203

FORMULA 1



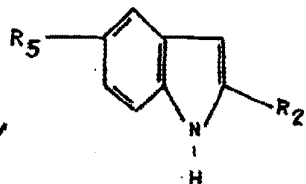
301160

FORMULA 2



FORMULAS 3

FORMULA 4



P.A.