

13 NOV



319863

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

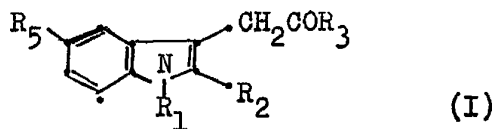
a favor de Don Agustín AGUSTÍ TÓ, de nacionalidad española, residente en Barcelona, calle Provenza 369, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS DE APLICACION FARMACÉUTICA".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos de aplicación farmacéutica, especialmente de compuestos de la serie del indol de fórmula general:

5.



donde R_1 representa un radical arilo, arilo sustituido o heteriaroilo; R_2 hidrógeno o un radical hidrocarburo;

10.

R_3 -OH, -NH₂, u -OZ, donde Z es un radical hidrocarburo

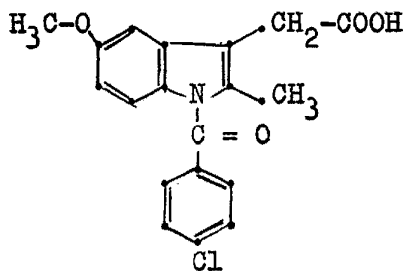


319863

o un metal; R_5 un grupo alquilo, alcoxi, nitro, amino o amino sustituido.

Concretamente, el procedimiento en cuestión consiste en preparar el ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil acético, compuesto de la serie del indol, donde R_1 representa un radical aroilo sustituido en posición 4 por un cloro, R_2 un grupo metilo, R_3 un grupo hidróxilo y R_5 un radical metoxilo, y cuya estructura viene representada por la fórmula siguiente:

10.



(II)

15.

Los compuestos de la invención, representados por la estructura L, pueden sintetizarse, partiendo del indol convenientemente sustituido en las posiciones 2 y 5, por acilación en la posición 1, mediante formación de la sal sódica con un hidruro de metal alcalino y añadiendo el haluro de ácido en un disolvente anhidro. El disolvente empleado será preferentemente demetilformanida, tolueno, xileno, benceno o alguna mezcla de dos de ellos. Las temperaturas pueden oscilar entre cero grados y la temperatura ambiente.

20.

25.

La introducción del radical ácido en la posición 3 del núcleo del indol puede realizarse tratando dicho compuesto, sustituido en las posiciones 1, 2 y 5, en las condiciones de la reacción de Mannich, con formaldehído-

319863

13 NOV



dialquilsmina para obtener la gramina y tratando luego con cianuro de un metal alcalino seguido de hidrólisis alcalina.

5. Para mejor comprensión de todo cuanto queda expuesto, se detalla a continuación un ejemplo práctico de realización de la invención, a título únicamente ilustrativo y no limitativo de la misma.

E J E M P L O

10. A) 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-indol

Se disuelve el 2-metil-5-metoxi-indol (10,465 g. 0,065 mol.) en dimetilformamida anhidra (450 ml.), y se enfría la solución a 4°C mediante baño de hielo. Se añaden lentamente porciones de hidruro sódico (4,9 g., 0,098 mol.)

15. Se agita durante 20 minutos y luego se va añadiendo, gota a gota, claruro de p-clorobenzoil (15 g., 0,085 ml.). (La adición debe durar unos 15 minutos). Se agita la mezcla durante 8 horas sin rellenar el baño de hielo. Se vierte luego en un litro de ácido acético al 5 % y se extrae con
20. una mezcla de éter-benceno; se lava con agua, con bicarbonato y con solución salina saturada; la capa éter-benceno se deseca sobre sulfato magnésico, se trata con carbón activo y se evapora hasta que cristalice el residuo. Este se agita en éter, se filtra, y se evapora el filtrado. El residuo solidifica después de estar en la nevera durante una
25. noche.

Se hierve el producto crudo con 300 ml. de Skellysolve B, se enfría y se separa de cualquier material

319867

13



gomoso, se trata con carbón activo, se concentra hasta 100 ml. y se deja cristalizar.

B) Acido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil acético

5. A 13,5 g de dimetilamina al 35 % (equivalente a 0,105 mol), enfriada a 5°C se añaden 14g (0,23 mol.) de ácido acético glacial. Se enfria la mezcla a 5°C y se añaden a la misma temperatura, 7,6 g de formalina al 40 % (equivalente a 0,1 mol de formaldehído). Se agita suavemente la mezcla y se vierte sobre 29,95 g (0, 1 mol.) del
10. producto obtenido en el apartado A). La mezcla obtenida se agita hasta que el producto citado se haya disuelto. Durante este operación la temperatura alcanzará unos 56°C. Se abandona la mezola durante 10 horas y luego se añade, lentamente y agitando continuamente, a una solución de 14 g.
15. de hidróxido sódico en 100 ml. de agua. La suspensión resultante se enfría en un baño de hielo durante dos hora. El producto obtenido se separa por filtración, se comprime, se lava con 30 ml de agua y se seca en un desecador a la temperatura de 50°C.
20. Una cantidad del producto obtenido (4,99 g., 0,014 mol.) se trata a ebullición con cianuro sódico(3,52 g) etanol (28 ml.), y agua (7 ml.), durante 80 horas. A continuación se añaden 35 ml. de agua y se destila el alcohol. Se concentra el residuo hasta 30 ml., se enfría y se trata con
25. ácido clorhídrico concentrado y frio dando el ácido en posición 3 del núcleo del indol.

Serán independientes del objeto de la presente invención los detalles y características accesorias de las

319863

13 NOV



sustancias reaccionantes, aparatos y dispositivos utilizados y, en general, cuanto no altere el espíritu de las siguientes reivindicaciones.

- . -

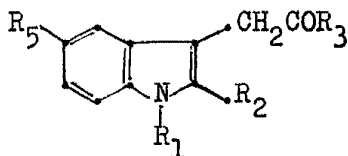
N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente

5. de invención:

1. Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos de aplicación farmacéutica, del tipo de la serie del indol de fórmula :

10.



donde R₁ representa un radical aróilo, aróilo sustituido, o heteroaróilo; R₂ hidrógeno o un radical hidrocarburo; R₃ -OH, -NH₂, u -OZ, donde Z es un radical hidrocarburo o

15.

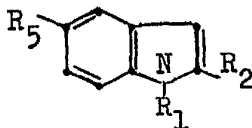
un metal; y R₅ un grupo alquilo, alcoxi, nitro, amino o amino sustituido, y más concretamente, ClC₆H₄CO- ; CH₃; -OH; y -OCH₃, respectivamente, caracterizado por el hecho

20.

de hacer reaccionar un compuesto de la serie del indol, sustituido convenientemente en las posiciones 2 y 5, con un haluro de ácido aromático, en el seno de un disolvente anhidro como dimetilformamida, tolueno, xileno, benceno o mezcla de dos de ellos, para obtener un compuesto acilado en posición 1, representado por la fórmula :

319863

13 NOV



5. y por el hecho de hacer reaccionar, en las condiciones de la reacción de Mannich, este sustituido convenientemente en las posiciones 1, 2 y 5 del núcleo, con formaldehído-dialquilamina y con cianuro de un metal alcalino, seguido de hidrólisis alcalina.

10. 2. Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos de aplicación farmacéutica.

La presente memoria consta de seis hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 13 de noviembre de 1965.

Agustín AGUSTÍ TÓ

p.a. **L. PONTI**

p.p.