

IV.

C. 9379

321429



PATENTE DE INVENCION

a favor de

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

por :

"Un procedimiento para preparar ácidos de indolilo".

-----+00+-----

Memoria descriptiva

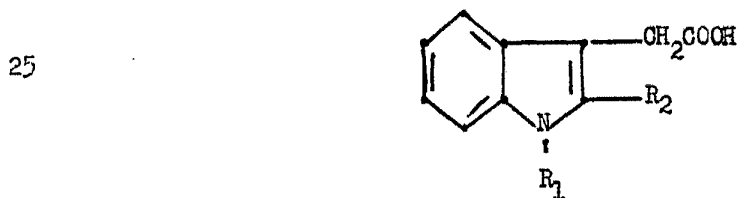


321429 - 2 -

La presente invención se relaciona con compuestos químicos te-
rapéuticamente útiles. Más particularmente, se relaciona con la prepara-
ción de ácidos 3-indolil acéticos que tienen un radical acilo (es decir
aróilo o heteroaróilo) carboxílico aromático de menos de tres anillos
5 fusionados que están fijados al átomo de nitrógeno del núcleo de indol.

Los compuestos preparados mediante el procedimiento de la pre-
sente invención tienen un alto grado de actividad anti-inflamatoria, y
son eficaces para prevenir e inhibir la formación de tejido de gránuloma.
Ciertos de ellos poseen esta actividad en un alto grado, y son de valor
10 en el tratamiento de trastornos artríticos y dermatológicos, y en con-
diciones similares que responden al tratamiento con agentes anti-infla-
matorios. Además, los compuestos preparados mediante el procedimiento de
la presente invención tienen un grado útil de actividad antipirética. Pa-
ra estas finalidades, se los administra normalmente en forma oral en ta-
15 bletas o cápsulas, dependiendo naturalmente la dosis óptica del compuesto
particular que se está utilizando y del tipo y severidad de la infección
que se está tratando. La dosis oral de los compuestos preferidos, de la
clase que se prepara mediante el procedimiento de la presente invención,
está comprendida en la gama de 10 a 4.000 mg por día para el control de
20 condiciones artríticas, de acuerdo con la actividad del compuesto espe-
cífico y la sensibilidad de reacción del paciente.

La estructura básica de los compuestos aquí preparados puede
ser representada por la estructura:



en que R_1 es un radical aroílo o heteroaróilo que tiene menor de tres a-
nillos fusionados; R_2 es un grupo alquilo, arilo, aralquilo o alcarilo
30 substituido o no substituido, que contiene hasta 9 átomos de carbono, in-

-3- 321429

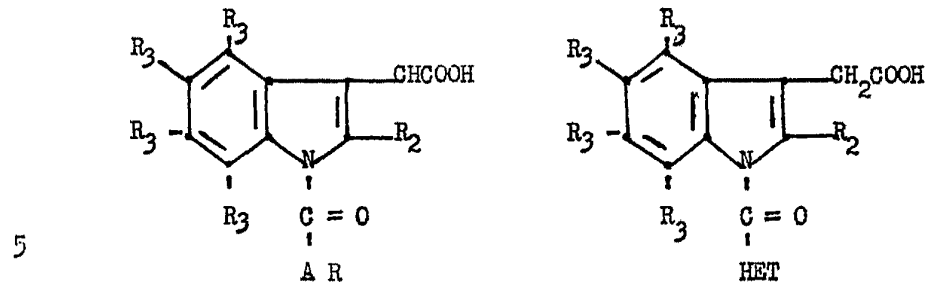


cluyendo radicales tales como metilo, etilo, propilo, n-butilo, isopropi-
lo, isobutilo, bencilo, fenetilo, γ -fenilpropilo, p-tolilo, xililo y de-
rivados substituidos de los mismos en que los substituyentes pueden ser,
por ejemplo, uno o más átomos de halógeno, o uno o más grupos alcoxilo
5 que contienen hasta 4 átomos de carbono, nitro, ciano, trifluorometilo,
difluorometilo, mercapto u otro radical que es inerte para la reacción.

El anillo homocíclico del núcleo de indol puede estar no substi-
tuido, según se ilustra, o substituido con los mismos o diferentes subs-
tituyentes que son inertes para la reacción, según se representa median-
te R₂.

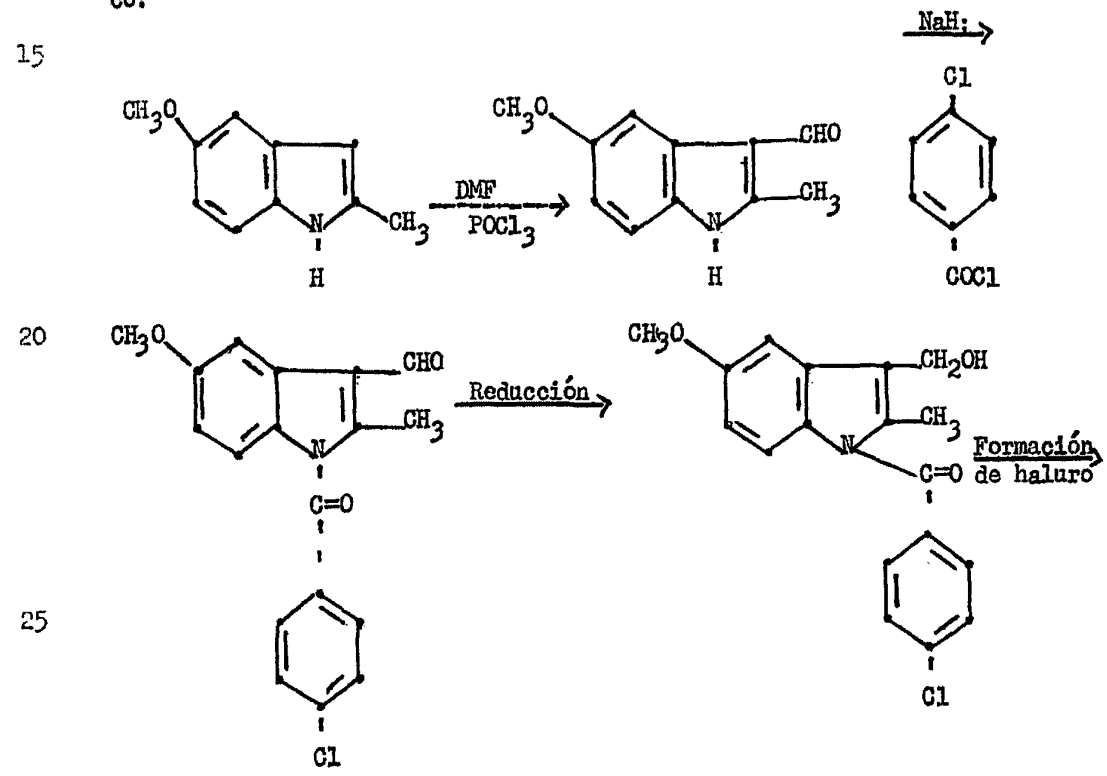
El grupo aroílo o heteroaróílo en la posición 1 puede estar
también substituido o no substituido. Típicos de los grupos aroílo y he-
teroaróílo que pueden estar presentes en el compuesto que se prepara me-
diante el procedimiento de la presente invención, son benzoílo, α - ó β -
naftoílo, furoílo, tenoílo, oxazolilo, nicotinoílo, quinolilo, isoquino-
15 lilo, benzofuroílo, benzotiazolilo, benzoxazolilo y lo similar. Típicos
de los substituyentes que pueden estar presentes sobre los grupos aroílo
o heteroaróílo son grupos hidrocarbonoxilo que contienen hasta 9 átomos
de carbono tales como alcoxilo inferior, por ejemplo metoxilo, etoxilo,
isopropoxilo o ariloxilo; o grupos aralcoxilo tales como fenoxilo, ben-
20 ciloxilo, halobenciloxilo, alcoxilo inferior benciloxilo y lo similar;
radicales nitro; átomos de halógeno; radicales mercapto o mercapto subs-
tituido del tipo representado por lo grupos alquiltio tales como metil-
tío, etiltio, benciltío y feniltio; grupos haloalquilo tales como tri-
25 fluorometilo, trifluoroetilo, perfluoroetilo, β -cloroetilo y lo similar;
ciano; o haloalcoxilo o haloalquiltio.

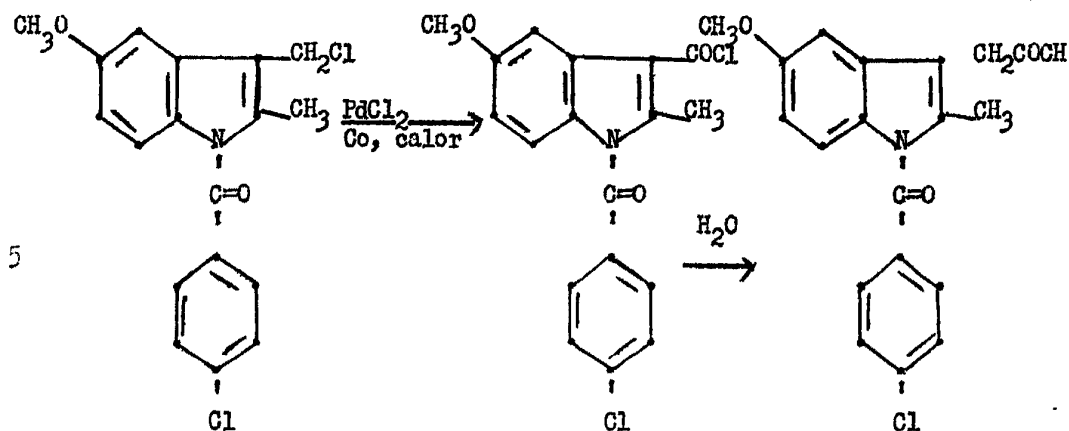
Por consiguiente, en los aspectos más amplios los productos del
procedimiento de la presente invención pueden ser representados por las
fórmulas:



10 en que R_2 tiene el mismo significado indicado más arriba Ar y Het son radicales aroílo o heteroarólo substituidos o no substituidos que contienen al menos de tres anillos fusionados y R_3 es un substituyente tal como el descrito más arriba para el anillo homocíclico del núcleo de indol.

El procedimiento de la presente invención puede ser ilustrado mediante la siguiente sucesión sintética de etapas que ilustra la preparación de ácido α -[1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil] acético:





En la primera etapa del procedimiento, se convierte el indol
elegido a un 3-indolil carboxaldehído porreacción con dimetilformamida y
10 oxiclóruo fosforoso, que es una reacción que se conoce como reacción de
Vilameier. Se lleva a cabo la reacción en presencia de un reactivo bási-
co, de preferencia un carbonato de metal alcalinotérreo, y se descompone
por hidrólisis el intermediario 3-dimetilamino-cloro-metil-3-indol, de
15 preferencia bajo condiciones alcalinas.

En el método preferido para llevar a cabo la reacción, se mez-
cla los reactivos entre aproximadamente 0 y 35 °C y luego se los calienta
entre aproximadamente 50 y 75 °C durante 1 a 3 hr. Se regula entonces la
mezcla a un pH comprendido entre aproximadamente 5 y 4 y se la hidroliza
20 con hidróxido acuoso de metal alcalino, convenientemente hidróxido de
sodio o potasio.

De preferencia se lleva a cabo la reacción de acilación, que es
la siguiente etapa en el procedimiento actualmente preferido de la pre-
snete invención, tratando el producto de la precedente reacción con un
25 hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio o potasio para for-
mar una sal de metal alcalino N₁, por ejemplo una sal sódica y luego po-
niendo íntimamente en contacto dicha sal con un haluro de ácido de aroílo
o heteroaróílo en un solvente orgánico anhidro que es inerte para la reac-
ción. Se prefiere emplear solvente tales como dimetilformamida, dimetil-



formamida-benceno, tolueno o xileno. Se lleva también a cabo la reacción aproximadamente entre 0 y 25 °C, de preferencia entre 0 y 10 °C.

5 Se aísla el producto de reacción al término del período de reacción que puede ser desde aproximadamente 2 hasta 6 hr, de preferencia 3 a 4 hr. En un procedimiento preferido de aislación, se enfría bruscamente la mezcla de reacción en agua enfriada con hielo que puede contener una pequeña cantidad de ácido y se recupera por filtración el producto así precipitado.

10 Otro método para acilar la posición 1, es el uso de un éster fenólico del ácido acilante, tal como el éster p-nitrofenílico. Se prepara este último mezclando el ácido y p-nitrofenol en tetrahidrofurano y agregando lentamente dicitclohexil carbodi-imida en tetrahidrofurano. Se separa por filtración la dicitclohexilurea, que se forma, y se recupera el éster nitrofenílico a partir del filtrado. Por ejemplo, se puede utilizar
15 también el anhídrido, azida o éster tiofenólico del ácido acilante. Cualquiera que se use, se logra la acilación del material 3-indolil carboxaldehído formando una sal sódica de dicho material con hidruro de sodio en un solvente anhidro y agregando el agente acilante.

Bajo condiciones no alcalinas, se reduce entonces un alcohol el
20 1-acilado-3-indolil carboxaldehído así formado. Se ha observado que se puede separar fácilmente el sustituyente 1-aróilo o heteroaróilo, bajo condiciones alcalinas, y por lo tanto se deberá llevar a cabo la reducción mediante un procedimiento que evite el uso de reactivos alcalinos.

Se puede emplear cualquier procedimiento conveniente de reducción
25 ción no alcalina. El procedimiento actualmente preferido utiliza un dialquilo inferior amino borano tal como dietil-, dimetil-, di-isopropil- ó dibutilamino borano bajo condiciones ácidas, empleando de preferencia un ácido alifático inferior tal como ácido acético o propiónico como fuente de acidez. Se lleva a cabo la reacción entre aproximadamente 80 y 140 °C,
30 de preferencia entre 90 y 120 °C. La duración de la reacción depende de

- 7 - 321429



la temperatura. En general se obtiene buenos rendimientos durante un período de reacción de aproximadamente 5 a 60 min, de preferencia 10 a 20 min.

5 Aunque se puede emplear un ácido que contiene solvente que se hace inerte para la reacción, tal como un alcohol inferior incluyendo metanol y etanol, se prefiere utilizar ácido acético o propiónico como único solvente.

10 Se puede aislar el producto en cualquier manera conveniente. Por ejemplo, se puede precipitar la mezcla de reacción mezclando los reactivos con agua al término del período de reacción.

15 La hidrogenación catalítica es otro método al cual se puede utilizar para reducir al aldehído a un alcohol. Por ejemplo, se puede retomar el aldehído en un alcohol inferior tal como metanol o etanol que contiene un catalizador suspendido, de hidrogenación, tal como paladio al 10 % sobre carbón en una atmósfera de hidrógeno a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20 y 35 °C hasta que se haya retomado la cantidad requerida de hidrógeno. Normalmente, se llevará a cabo la reacción a la presión atmosférica aunque, si se desea, se puede utilizar una presión más elevada, por ejemplo hasta 10 atmósferas. Al término del período de
20 reacción se separa el catalizador y se recupera el producto, por ejemplo por evaporación del solvente.

25 Luego se reemplaza el grupo hidroxilo del alcohol por un átomo de halógeno, de preferencia cloro o bromo. Se puede llevar a cabo el reemplazo mediante cualquiera de los reactivos usuales empleados para esta reacción. Por ejemplo, se puede emplear tricloruro, tribromuro, oxiclورو, oxibromuro o pentacloruro fosforosos. Son útiles el cloruro o bromuro de sulfurilo. El reactivo preferido es cloruro de tionilo.

30 En el método preferido para llevar a cabo la reacción, se mezcla los reactivos en un solvente orgánico que es inerte para la reacción en presencia de un reactivo básico que neutraliza los subproductos a me-



dida que se forman. Se lleva a cabo la reacción a una temperatura compran-
dida entre aproximadamente 35 y 50 °C, durante un período de aproximada-
mente 20 a 60 min. Las condiciones preferidas compatibles con la obtención
de buenos rendimientos en un período práctico de tiempo son desde 35 hasta
5 40 °C durante 40 a 60 min. A veces resulta ventajoso iniciar la reacción
a una temperatura más baja dentro de esa gama y luego aumentar la tempe-
ratura durante la última parte del período de reacción.

Se separa por filtración las sales inorgánicas, que se forman
durante el curso de la reacción, y se recupera el producto deseado por eva-
10 poración del solvente de preferencia después de lavar con agua y secar so-
bre un agente anhidro secativo.

Se puede utilizar cualquiera de una cantidad de solventes orgá-
nicos que son inertes para la reacción incluyendo solventes hidrocarbura-
dos alifáticos y aromáticos que contienen hasta 7 átomos de carbono inclu-
15 yendo solventes tales como benceno, tolueno, tetracloruro de carbono y
cloroformo.

De preferencia se lleva a cabo la conversión del 3-halometil
indol a un ácido 3-indolil acético en una reacción en la cual se forma
primeramente un cloruro de ácido y luego se lo hidroliza al ácido.

20 Se forma el cloruro de ácido tratando el compuesto de halometil-
lo con un haluro de paladio, apropiadamente el bromuro o cloruro, y mo-
nóxido de carbono a una temperatura elevada, por ejemplo desde aproxima-
damente 60 hasta aproximadamente 120 °C por encima de la presión atmosfé-
rica. La presión exacta puede variar dentro de amplios límites, por ejem-
25 plo desde aproximadamente 300 hasta aproximadamente 700 atmósferas. El
tiempo de reacción variará de acuerdo con la temperatura y presión ele-
gidas. Dentro de las gamas descritas más arriba, es en general apropia-
do un período de reacción de aproximadamente 1/2 a 4 hr. Las condiciones
preferidas de reacción para obtener los mejores resultados con un consu-
30 mo razonable de energía para la obtención de una temperatura y presión e-



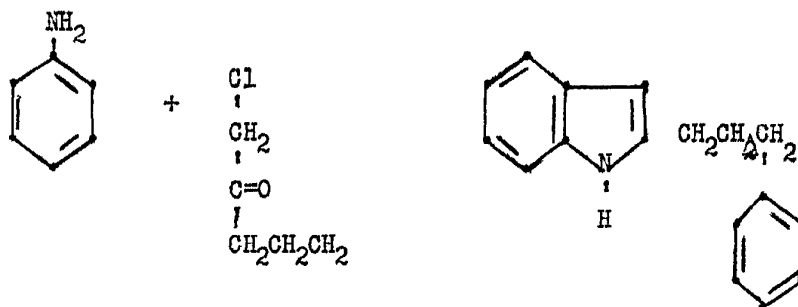
levadas son desde 75 hasta 95 °C, 400 a 600 atmósferas, y 1 a 2 hr.

Al término del período de reacción, se convierte el cloruro de ácido a un ácido mediante hidrólisis con agua. En el procedimiento preferido, se agrega simplemente agua al recipiente de reacción que todavía
5 contiene el haluro de ácido. El ácido se forma, se precipita, y se le recupera por filtración.

Ya se le conoce muchos de los 2-substituido indoles utilizados como materiales de partida para el procedimiento de la presente invención. Se puede preparar otros mediante síntesis químicas, si bien son conocidas
10 en la técnica.

Los 2-fenil, 2-bencil y 2-(γ-fenil-propil)substituido indoles utilizados como materiales de partida en el procedimiento de la presente invención, incluyendo aquellos en los cuales el anillo de fenilo del grupo aralquilo puede estar substituido con un substituyente que es inerte para la reacción, pueden ser preparados por ejemplo por reacción entre anilina y una γ-halometil bencil, fenetil ó γ-fenilpropil cetona en un solvente orgánico que es inerte para la reacción a una temperatura de aproximadamente 100 a 200 °C durante un período de aproximadamente 1/2 a 3 hr.
15 Se ilustra la reacción mediante las siguientes ecuaciones:

20

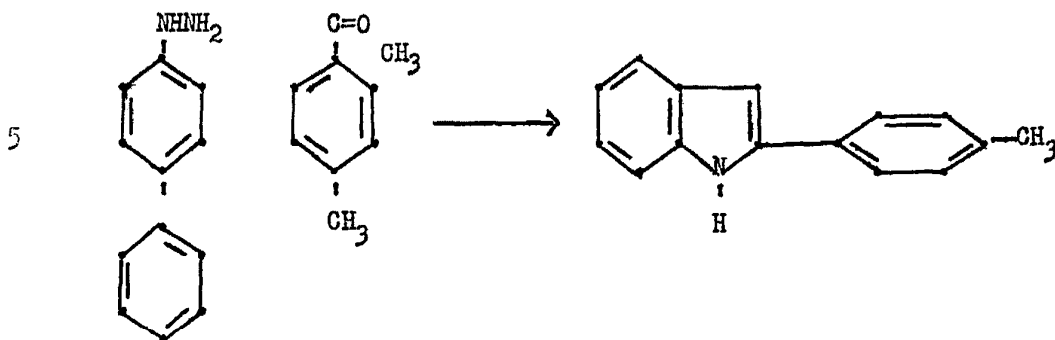


25

Se puede preparar el 2-fenilo o fenilo substituido indoles, utilizados como compuestos de partida, por reacción entre fenilhidrazina y acetofenonas en un solvente alcohol inferior tal como metanol o etanol a
30 una temperatura de aproximadamente 60 a 120 °C durante un período de apro-



ximadamente 30 min a 2 hr. Se puede ilustrar la síntesis mediante la siguiente ecuación:



10 Se da los siguientes ejemplos con fines ilustrativos y de ninguna manera limitativos.

EJEMPLO I

2-metil-5-metoxi-3-indol carboxaldehido

15 Se carga un frasco de tres cuellos, equipado con agitador, embudo de goteo y termómetro, con 36,5 g (0,5 mol) de dimetilformamida anhidra y se enfría hasta -5 °C. Con agitación a -5 °C, se agrega lentamente oxiclroruror fosforoso (15,3 g; 0,1 mol).

20 Una vez que queda completa la adición, se agrega por porciones 8,1 g de 2-metil-5-metoxi indol (0,05 mol), a 20-25 °C. Después de un período de envejecimiento de 1 hr a la temperatura ambiente, se agrega 20 g de carbonato de calcio seco y se mantiene la mezcla de reacción a 60 °C durante otra hora. Se enfría entonces la mezcla hasta 10 °C y se la vierte en 100 ml de solución de acetato de sodio al 30 % a la cual se diluye entonces en 500 ml de agua.

25 Después de la adición de 20 g (0,5 mol) de hidróxido de sodio, se somete a reflujo la mezcla durante 2 hr. Se desprende copiosamente dimetilamina durante la reacción. Se enfría la mezcla hasta 10 °C para precipitación, se filtra el producto deseado, se le lavo con agua y se le seca bajo presión reducida.

30 En una manera similar se prepara el mismo compuesto mantenido a



los reactivos a 50 °C durante 3 hr o a 75 °C durante 1 hr, utilizando una cantidad equivalente de carbonato de bario en lugar del carbonato de calcio y llevando a cabo la hidrólisis con una cantidad equivalente de hidróxido de potasio durante períodos de reflujo de 1 y 4 hr.

5 De una manera similar se prepara los siguientes compuestos:

2-etil-5-nitro-3-indol carboxaldehido;

2-bencil-5-cloro-3-indol carboxaldehido;

2-fenetil-5-nitro-3-indol carboxaldehido;

2-(p-fluorofenil)-5-metoxi-3-indol carboxaldehido;

10 2-(α-fenilpropil)-5-trifluorometil-3-indol carboxaldehido;

2-metil-4-fenil-5-metoxi-3-indol carboxaldehido;

2,7-difenil-3-indol carboxaldehido; y

2-(o-metilfenil)-5-nitro-3-indol carboxaldehido.

EJEMPLO II

15 1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indol carboxaldehido

Se agrega un total de 18,9 g (0,1 mol) de 2-metil-5-metoxi-3-indol carboxaldehido en 50 ml de dimetilformamida anhidra a un lodo de 4,8 g (0,1 mol) de hidruro de sodio (suspensión al 50 % de aceite mineral) en 23 ml de dimetilformamida anhidra a 10 °C con buena agitación. Se deja
20 reposar la mezcla de reacción durante 1 hr y se agrega por gotas 18,0 g (0,1 mol) de cloruro de p-clorobenzoil mientras se mantiene la temperatura entre 0 y 10 °C. Una vez que queda completa la adición, se mantiene la mezcla a 20-25 °C durante 4 hr y luego se la vierte en 300 ml de agua enfriada con hielo que contiene 10 ml de ácido acético. El producto deseado
25 se precipita y se le recupera por filtración.

EJEMPLO III

Se agrega un total de 0,05 mol de 2-fenil-5-metoxi-3-indol carboxaldehido (preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo I) en 25 ml de dimetilformamida anhidra-benceno, a una porción equimolar de hidruro de potasio (suspensión al 50 % en aceite mineral) en 25 ml de la
30



misma mezcla de solventes, con buena agitación a 10 °C. Aproximadamente a 10 °C se agrega una porción equimolar de cloruro de p-mercaptobenzofilo y se mantiene la mezcla a 0 °C durante 6 hr para completar la reacción. Se aísla el producto deseado en la manera descripta en el precedente ejemplo.

5 Se utiliza los procedimientos de los Ejemplos II y III para preparar derivados acilados de los compuestos preparados de acuerdo con el Ejemplo I, utilizando los siguientes cloruros de ácido:

- Cloruro de 2,3,4-trimetoxibenzoílo;
- Cloruro de p-fenilbenzoílo;
- 10 Cloruro de 3,4-dimetilbenzoílo;
- Cloruro de 2,6-diclorobenzoílo;
- Cloruro de p-fluorobenzoílo;
- Cloruro de m-trifluorometilbenzoílo;
- Cloruro de 2-metil- α -naftoílo;
- 15 Cloruro de 5-nitro- β -naftoílo;
- Cloruro de 2-metil-tienilo;
- Cloruro de 3-clorofuroílo;
- Cloruro de picolinoílo;
- Cloruro de 5-metil-benzofuroílo; y
- 20 Cloruro de l-isonicotinóil-2-metilo.

EJEMPLO III-A

l-isonicotinil-2-metil-5-metoxi-3-indol carboxaldehido

A un frasco de 500 ml de fondo redondo, seco, que contiene 12,3 g de ácido isonicotínico y 13,9 g de p-nitrofenol en 250 ml de tetrahidrofurano seco se agrega por gotas, a través de un período de 30 min, 20,6 g de dicitclohexilcarbodi-imida en 100 ml de tetrahidrofurano seco. Se mantiene la mezcla de reacción aproximadamente a 25 °C durante 16 hr y se separa por filtración la dicitclohexilurea que se forma durante la reacción. Se lava la torta de filtro con tetrahidrofurano seco se agrega al filtro los lavados a los cuales se evapora entonces hasta sequedad. Se retoma el



residuo en benceno, se le lava con solución de bicarbonato de sodio y luego con agua y se le seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se separa por filtración el agente secativo y se concentra el filtrado hasta sequedad bajo presión reducida para obtener isonicotinato de p-nitrofenilo.

5 A un frasco de 250 ml de fondo redondo, seco, que contiene 100 ml de dimetilformamida seca y 0,1 mol de 2-metil-5-metoxi-3-indol carboxaldehído se agrega una cantidad equivalente de hidruro de sodio (suspensión al 50 % en aceite mineral). Se agita la mezcla durante 30 min y se agrega 0,1 mol de isonicotinato de p-nitrofenilo en 50 ml de dimetilformamida se-
10 ca, con agitación durante un período de 15 min. Se agita la mezcla de reacción durante 4 hr a 0 °C bajo nitrógeno. Se vierte entonces la mezcla de reacción en una mezcla agua enfriada con hielo-éter que contiene unos pocos mililitros de ácido acético y se separa las capas. Se lava con éter la fase acuosa y se combina los extractos etéreos. A las capas etéreas se
15 agrega una solución saturada de gas cloruro de hidrógeno en éter seco. Se separa por decantación al éter quedando un aceite espeso. Se lava con éter el aceite seguido por una adición de solución acuosa de bicarbonato de sodio. Luego se extrae el producto mediante éter, se seca la capa etérea sobre sulfato de sodio anhidro y se la concentra hasta sequedad para
20 obtener el producto deseado.

Se utiliza el procedimiento de este ejemplo para preparar derivados de 3-cloroisonicotinóilo, 6-metoxinicotinóilo, 6-fenilnicotinóilo y 2-fenil-5-metiloxazol-4-carboxilo de los indoles preparados de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo I.

25 De manera similar se prepara los mismos compuestos a partir de los correspondientes ésteres y amidas de p-nitrotiofenol.

EJEMPLO IV

1-(p-clorobenzóil)-2-metil-5-metoxi-3-indol metanol

30 Se suspende un total de 10 g (0,03 mol) de 1-(p-clorobenzóil)-2-metil-5-metoxi-3-indol carboxaldehído en 25 ml de ácido acético glacial,



en un frasco de 100 ml, de tres cuellos, provisto de un condensador de reflujo, agitador magnético, termómetro y embudo de goteo. A esta mezcla se agrega por gotas 2,5 g (0,04 mol) de dimetilaminoborano en 20 ml de ácido acético glacial mientras se mantiene la temperatura a 20 °C. Una vez que queda completa la adición, se calienta la mezcla bajo reflujo durante 10 min, se la enfría y se precipita el producto deseado mediante la adición de 60 ml de agua fría. Se la recupera por filtración.

EJEMPLO V

1-(p-clorobenzóil)-2-fenil-5-metil-3-indol metanol

En un frasco de 100 ml, de tres cuellos, provisto de un condensador de reflujo, agitador magnético, termómetro y embudo de goteo, se suspende un total de 0,06 mol de 1-(p-clorobenzóil)-2-fenil-5-metil-3-indol carboxaldehído en 25 ml de ácido acético glacial. A esta mezcla se agrega por gotas una porción equimolar de di-n-propilemino borano. Una vez que queda completa la adición, se mantiene la mezcla a 80 °C durante 60 min, se la enfría y se precipita el producto deseado mediante la adición de 60 ml de agua fría. Se la recupera por filtración.

EJEMPLO VI

1-benzóil-2-bencil-5-metoxi-3-indol metanol

En un frasco de 100 ml, de tres cuellos, provisto de un condensador de reflujo, agitador magnético, termómetro y embudo de goteo se suspende un total de 0,1 mol de 1-benzóil-2-bencil-5-metoxi-3-indol carboxaldehído en 50 ml de ácido propiónico anhidro. A esta mezcla se agrega por gotas una porción equimolar de dimetilamino botano en 40 ml de ácido propiónico, mientras se mantiene la temperatura a 15 °C. Una vez que queda completa la adición, se calienta la mezcla bajo reflujo durante aproximadamente 5 min a 140 °C, se la enfría y se precipita el producto deseado mediante la adición de 60 ml de agua fría. Se la recupera por filtración.

Se utiliza los procedimientos de los Ejemplos IV, V y VI para preparar los correspondientes 3-indol metanoles a partir de los compuestos



preparados de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos I y III.

EJEMPLO VII

1-(p-clorobenzóil)-2-metil-5-metoxi-3-indol metanol

5 Se hidrogena un total de 1 g de 1-(p-clorobenzóil)-2-metil-5-metoxi-3-indol carboxaldehído en 100 ml de etanol en presencia de 1 g de catalizador paladio al 10 % sobre carbón vegetal a una presión de 2,81 kg/cm² a 20 °C. Cuando cesa la adsorción de hidrógeno se detiene la reacción y se filtra para separar el catalizador. Se recupera el producto deseado evaporando el solvente bajo presión reducida.

10 Se repite el procedimiento en metanol a 35 °C y presión atmosférica para preparar el mismo producto.

De manera similar se prepara el compuesto 1-(p-fluorobenzóil)-2-(p-fluorofenil)-5-fluoro-3-indol metanol, en etanol a 20 °C y una presión de 10 atmósferas.

15

EJEMPLO VIII

1-(p-clorobenzóil)-2-metil-5-metanol-3-clorometilindol

Se retoma un total de 31,8 g (0,11 mol) de 1-(p-clorobenzóil)-2-metil-2-metoxi-3-indol metanol y 30 g de carbonato de calcio se co en 300 ml de benceno anhidro, en un frasco de 500 ml, de tres cuellos, equipado con agitador, condensador de reflujo, tubo de secado y embudo de goteo. A través de un período de 30 min se agrega con agitación 11,9 g de cloruro de tionilo (0,1 mol) y se calienta la mezcla a 40 °C durante otros 30 min. Se filtra las sales inorgánicas, que se forman durante la reacción, y se lava la torta de filtro dos veces con porciones de 25 ml de benceno y se agrega los lavados al filtrado. Se lava el filtrado y los lavados, combinados, dos veces con 50 ml de agua, se los seca sobre sulfato de sodio anhidro y se separa los solventes bajo presión reducida quedando el producto deseado bajo la forma de un residuo.

25

EJEMPLO IX

1-benzóil-2-fenil-5-metoxi-3-clorometilindol

30



En un frasco de 100 ml, de tres cuellos, provisto de un condensador de reflujo, agitador magnético, termómetro y embudo de goteo, se suspende un total de 0,1 mol de 1-benzoil-2-fenil-5-metoxi-3-indol metanol en 300 ml de cloruro de etileno. A esta mezcla se agrega por gotas una porción equimolar de cloruro de tionilo a través de un período de 10 min a 35 °C y se mantiene la mezcla a esta temperatura durante otros 40 min. Se recupera el producto deseado tal como se describió en el Ejemplo VIII.

De manera similar se prepara el compuesto, 1-(p-tiometil)-2-metil-7-propil-3-bromometil indol, a partir del correspondiente alcohol y bromuro de tionilo a 50 °C durante un período de 20 min.

EJEMPLO X

1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-bromometilindol

Durante 2 hr se somete a reflujo una mezcla que contiene 0,1 mol de 1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indol metanol, 27 g de tribromuro fosforoso y 3 g de oxibromuro fosforoso. Se vierte la mezcla en agua enfriada con hielo y se recupera por filtración el producto deseado.

Se utiliza los procedimientos de los Ejemplos VIII, IX y X para preparar 3-halometil indoles correspondientes a los productos preparados en cada uno de los ejemplos V, VI y VII.

EJEMPLOS XI

Acido 1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indol acético

En una autoclave de acero cromado, de 100 ml, se carga 15 g de 1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-clorometil indol y 1,5 g de cloruro de paladio. Se inunda el recipiente con monóxido de carbono y se le somete a presión a 500 atmósferas. Se aumenta lentamente la temperatura hasta aproximadamente 90 °C y se la mantiene durante 60 min. Se enfría la mezcla a la temperatura ambiente y se le descarga la presión. Se hidroliza el producto de reacción cloruro de 1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indol acetilo mediante 100 ml de agua enfriada con hielo. Se filtra el producto así precipitado, se le lava con agua fría y se le recristaliza

321429²⁷



DIC. 1965

a partir de 2-butanol para obtener un producto que tiene p.f. = 159-160 °C.

EJEMPLO XII

Ácido 1-benzoil-2-bencil-5-metoxi-3-indol acético

5 En una autoclave de acero cromadol de 100 ml, se carga un total de 0,05 mol de 1-benzoil-2-bencil-5-metoxi-3-bromometil indol y 0,1 mol de bromuro de paladio. Se inunda el recipiente con monóxido de carbono, se aumenta la presión hasta 300 atmósferas y se le mantiene con 60 °C durante 4 hr. Se descarga la presión y se hidroliza

10 el producto de reacción, bromuro de 1-benzoil-2-bencil-5-metoxi-3-indol acetilo, agregando 100 ml de agua enfriada en hielo. Se filtra el producto precipitado, se le lava con agua fría, se le retoma en benceno caliente y se le filtra mientras está caliente para separar subproductos inorgánicos. El producto deseado se precipita a partir del

15 benceno por enfriamiento.

Se repite el procedimiento con el mismo material orgánico de partida pero utilizando cloruro de paladio a una presión de 700 atmósferas y 120 °C durante ½ hr. La hidrólisis del bromuro de ácido intermediario, con agua enfriada con hielo, produce el compuesto deseado.

20 Se repite los procedimientos de los Ejemplos XI y XII con los productos obtenidos de acuerdo con los Ejemplos VIII, IX y X, para preparar los correspondientes ácidos.

N O T A
=====

25 Se reivindica como objeto de esta patente :

1. - Un procedimiento para preparar ácidos de indolilo, que comprende hacer reaccionar un 2-sustituido indol, en el que el 2-sustituyente se elige del grupo que consiste en grupos alquilo, arilo, alcarilo y aralquilo sustituidos y no sustituidos que contienen hasta

30 9 átomos de carbono con dimetilformamida y oxicloloruro fosforoso para



producir el correspondiente 2-sustituido-3-indol carboxaldehido.

2. - Un procedimiento que comprende hacer reaccionar una sal de metal alcalino N_1 de un 2-sustituido-3-indol-carboxaldehido en que se elige el 2-sustituyente del grupo que consiste en grupos alquilo, arilo, alcarilo y aralquilo sustituidos y no sustituidos que contienen hasta 9 átomos de carbono, en un solvente inerte de reacción con un reactivo elegido del grupo que consiste en un haluro carboxílico aromático, una azida carboxílica aromática, un éster carboxílico aromático, de un p-nitrofenol y un carboxílico aromático de un p-nitrotiofenol, conteniendo dicho grupo aromático menos de tres anillos fusionados, para producir el correspondiente 1-acilado-2-sustituido-3-indol carboxaldehido.

3. - Un procedimiento que comprende hacer reaccionar una sal de metal alcalino N_1 de un 2-sustituido-3-indol-carboxaldehido, en que se elige el 2-sustituyente del grupo que consiste en grupos alquilo, arilo, alcarilo y aralquilo sustituidos y no sustituidos que contienen hasta 9 átomos de carbono, en un solvente inerte de reacción con un cloruro de ácido aromático, conteniendo dicho grupo aromático menos de 3 anillos fusionados, para producir el correspondiente 1-acilado-2-sustituido-3-indol carboxaldehido.

4. - Un procedimiento que comprende hacer reaccionar 2-sustituido-3-indol-carboxaldehido que tiene un grupo acilo aromático que contiene menos de tres anillos fusionados en la posición 1, en que se elige el 2-sustituyente del grupo que consiste en grupos alquilo, arilo, alcarilo y aralquilo sustituidos y no sustituidos que contienen hasta 9 átomos de carbono, con un agente reductor bajo condiciones no alcalinas para producir el correspondiente 3-indolil metanol.

5. - Un procedimiento que comprende hacer reaccionar 2-sustituido-3-indol-carboxaldehido que tiene un grupo acilo aromático que contiene menos de tres anillos fusionados en la posición 1, en que se

321429



5 elige el 2-sustituyente del grupo que consiste en grupos alquilo, arilo, alcarilo, y aralquilo sustituidos y no sustituidos que contienen hasta 9 átomos de carbono, con un di-alquilo inferior amino borano bajo condiciones no alcalinas para producir el correspondiente 3-indolil metanol.

6. - Un procedimiento que comprende hacer reaccionar 2-sustituido-3-indol-carboxaldehido que tiene un grupo acilo aromático que contiene menos de tres anillos fusionados en la posición 1, en que se elige el 2-sustituyente del grupo que consiste en grupos alquilo, arilo, alcarilo y aralquilo sustituidos y no sustituidos que contienen hasta 9 átomos de carbono, con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación para producir el correspondiente 3-indolil metanol.

7. - Un procedimiento que comprende hacer reaccionar 2-sustituido-3-indol-carboxaldehido que tiene un grupo acilo aromático que contiene menos de 3 anillos fusionados en la posición 1, en que se elige el 2-sustituyente del grupo que consiste en grupos alquilo, arilo, alcarilo y aralquilo sustituidos y no sustituidos que contienen hasta 9 átomos de carbono, con dimetilamino borano para producir el correspondiente 3-indolil metanol.

8. - Un procedimiento que comprende hacer reaccionar 2-sustituido-3-indol-carboxaldehido que tiene un grupo acilo aromático que contiene menos de tres anillos fusionados en la posición 1, en que se elige el 2-sustituyente del grupo que consiste en grupos alquilo, arilo, alcarilo, y aralquilo sustituidos y no sustituidos que contienen hasta 9 átomos de carbono, con hidrógeno y en presencia de paladio al 10 % sobre carbón para producir el correspondiente 3-indolilmetanol.

9. - Un procedimiento que comprende hacer reaccionar 2-sustituido-3-indol-metanol que tiene un grupo acilo aromático que contiene menos de 3 anillos fusionados en la posición 1, en que se elige el



2-sustituyente del grupo que consiste en grupos alquilo, arilo, alcarilo y aralquilo sustituidos ó no sustituidos que contienen hasta 9 átomos de carbono, con un grupo halogenante para producir el correspondiente halometil indol.

5 10. - Un procedimiento que comprende hacer reaccionar 2-sustituido-3-indolil-metanol que tiene un grupo acilo aromático que contiene menos de 3 anillos fusionados en la posición 1, en que se elige el 2-sustituido del grupo que consiste en grupos alquilo, arilo, alcarilo y aralquilo sustituidos y no sustituidos que contiene hasta 9 átomos de carbono, con haluro de tionilo para producir el correspondiente halometil indol.

10 11. - Un procedimiento que comprende hacer reaccionar un 2-sustituido-3-halometil indol que tiene un grupo acilo aromático que contiene menos de 3 anillos fusionados en la posición, 1, en que se elige el 2-sustituyente del grupo que consiste en grupos alquilo, arilo, alcarilo y aralquilo sustituidos y no sustituidos que contienen hasta 9 átomos de carbono, con haluro de paladio y bromuro de paladio a temperatura y presión elevadas para producir el correspondiente haluro de ácido.

15 12. - Un procedimiento que comprende hacer reaccionar un 2-sustituido-3-halometil indol que tiene un grupo acilo aromático que contiene menos de 3 anillos fusionados en la posición 1, en que se elige el 2-sustituyente del grupo que consiste en grupos alquilo, arilo, alcarilo y aralquilo sustituidos y no sustituidos que contiene hasta 9 átomos de carbono, con monóxido de carbono y cloruro de paladio a una temperatura de aproximadamente 60 a 120 °C y una presión de aproximadamente 300 a 700 atmósferas para producir el correspondiente haluro de ácido.

20 13. - Un procedimiento que comprende hacer reaccionar un 2-sustituido-3-halometil indol que tiene un grupo acilo aromático que

25

30

321429



5 contiene menos de 3 anillos fusionados en la posición 1, en que se elige el 2-sustituyente del grupo que consiste en grupos alquilo, arilo, alcarilo y aralquilo sustituidos y no sustituidos que contienen hasta 9 átomos de carbono, con monóxido de carbono y bromuro de paladio a una temperatura de aproximadamente 60 a 120 °C y una presión de aproximadamente 300 a 700 atmósferas para producir el correspondiente haluro de ácido.

10 14. - Un procedimiento que comprende hacer reaccionar un 2-sustituido-3-halometil indol que tiene un grupo acilo aromático que contiene menos de 3 anillos fusionados en la posición 1, en que se elige el 2-sustituyente del grupo que consiste en grupos alquilo, arilo, alcarilo y aralquilo sustituidos y no sustituidos que contienen hasta 9 átomos de carbono, con monóxido de carbono y cloruro de paladio a una temperatura de aproximadamente 60 a 120 °C y una presión de aproximadamente 300 a 700 atmósferas para producir el correspondiente haluro de ácido y luego hidrolizar dicho haluro de ácido para producir el correspondiente ácido.

15 15. - Un procedimiento que comprende hacer reaccionar el 2-sustituido-3-halometil indol que tiene un grupo acilo aromático que contiene menos de 3 anillos fusionados en la posición 1, en que se elige el 2-sustituyente del grupo que consiste en grupos alquilo, arilo, alcarilo y aralquilo sustituidos y no sustituidos que contienen hasta 9 átomos de carbono, con monóxido de carbono y bromuro de paladio a una temperatura de aproximadamente 60 a 120 °C y una presión de aproximadamente 300 a 700 atmósferas para producir el correspondiente haluro de ácido y luego hidrolizar dicho haluro de ácido para producir el correspondiente ácido.

16. - Un procedimiento que comprende :

25 30 A) hacer reaccionar un 2-sustituido indol en que se elige el 2-sustituyente del grupo que consiste en grupos alquilo, arilo, alca-

32142927



rilo y aralquilo sustituidos y no sustituidos que contienen hasta 9 átomos de carbono, con dimetilformamida y oxicoloruro fosforoso;

5 B) hacer reaccionar el 2-sustituido-3-indolil carboxaldehido, así producido, con un hidruro de metal alcalino y un ácido de haluro carboxílico aromático en que el grupo aromático contiene menos de 3 anillos fusionados;

C) hacer reaccionar el 1-acilo-aromático-2-sustituido-3-indolil carboxaldehido, así producido, con un di-alquilo inferior amino borano;

10 D) hacer reaccionar el 3-indolil metanol, así producido, con cloruro de tionilo;

E) hacer reaccionar el 3-indolilo, así producido, con monóxido de carbono y un reactivo elegido del grupo que consiste en bromuro de paladio y cloruro de paladio a una temperatura y presión elevadas;

15 F) hidrolizar el compuesto resultante para producir el correspondiente ácido.

17. - Un procedimiento que comprende :

20 A) hacer reaccionar un 2-sustituido indol en que se elige el 2-sustituyente del grupo que consiste en grupos alquilo, arilo, alcarilo y aralquilo sustituidos y no sustituidos que contienen hasta 9 átomos de carbono, con dimetilformamida y oxicoloruro fosforoso;

25 B) hacer reaccionar el 2-sustituido-3-indolil carboxaldehido así producido, con hidruro de metal alcalino y un ácido de haluro carboxílico aromático en que el grupo aromático contiene menos de 3 anillos fusionados;

C) hacer reaccionar el 1-acilo aromático-2-sustituido-3-indolil carboxaldehido, así producido, con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación;

30 D) hacer reaccionar el 3-indolil metanol, así producido, con cloruro de tionilo;

321429



E) hacer reaccionar el 3-indolilo metanol, así producido, con monóxido de carbono y un reactivo elegido del grupo que consiste en bromuro de paladio y cloruro de paladio a una temperatura y presión elevadas;

5 F) hidrolizar el compuesto resultante para producir el correspondiente ácido.

18. - Un procedimiento para preparar ácidos de indolilo.

Esta memoria consta de veintitrés páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA,

27 DIC. 1965

P. A.

