



325664

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 18 de Abril de 1.966, con el número 325.664

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LTD., entidad japonesa, establecida en 15, Kitahama-5-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón, por:

"PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR COMPUESTOS DE ACIDO 3-INDOLILALIFATICO"

=====

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para producir derivados de indol N-sustituído que tienen gran actividad anti-inflamatoria, antipirética y analgésica. Más en particular, la presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para producir compuestos de ácidos N-acil-3-indolilalifáticos, que comprende hacer

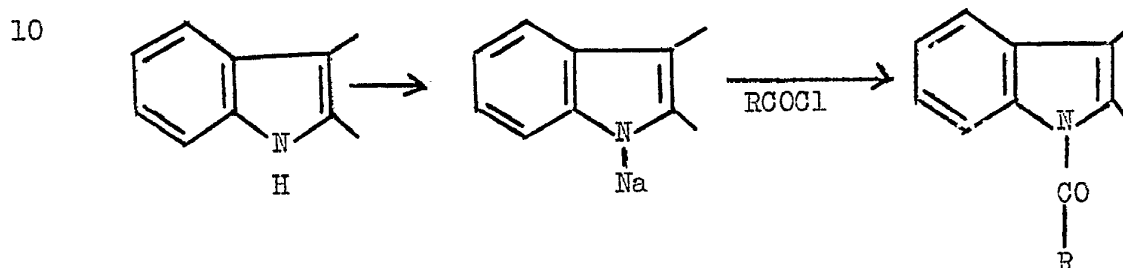
5

325664



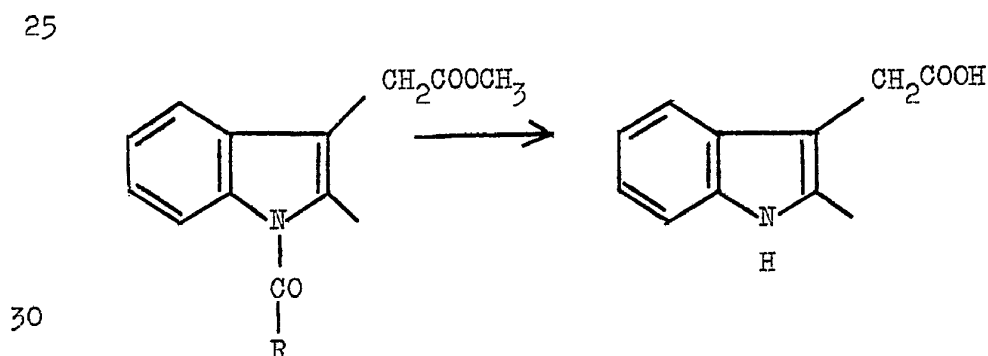
reaccionar compuestos de fenilhidrazina N¹acilada con un compuesto ácido alifático.

Según el método usual para producir compuestos de indol N-acilado, primero se sintetiza un anillo de indol, que luego se acila, y en tal método, en la mayoría de los casos, unas sales metálicas de indol, con NaOH, NaNH₂ y KNH₂, se hacen reaccionar con un acilo halogenado, como se muestra a continuación:



Dicho método es muy complicado, y su rendimiento es generalmente muy pobre.

Además, cuando se emplea, para sintetizar un compuesto de indol sustituido con ácido alifático, libre en la posición 3, su grupo de ácido carboxílico debe estar esterificado. Pero si se forma el éster usual metílico o etílico, cuando se hidroliza el éster después de la acilación el enlace de amida se rompe simultáneamente, como se muestra en lo que sigue:



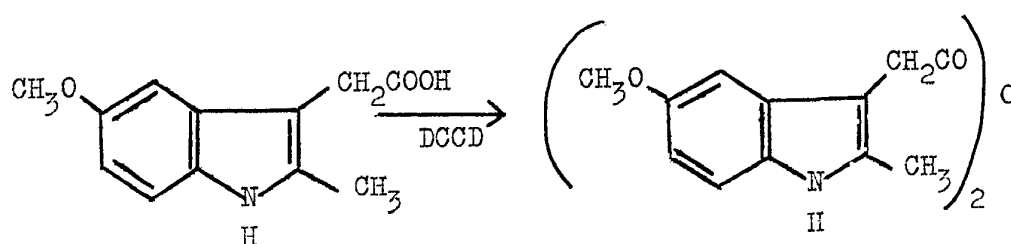
325664



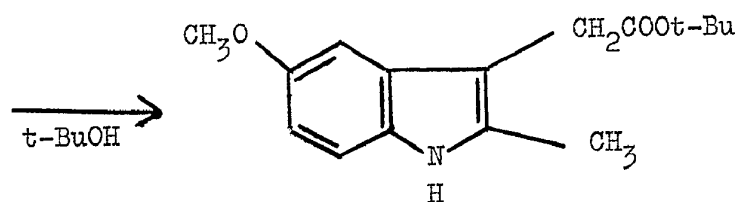
Por tanto, se ha de formar un éster especial, por ejemplo el éster terc-butílico. Esta esterificación es muy difícil. Como se muestra más adelante, por ejemplo, se forma un anhídrido de ácido indolilalifático, y el anhídrido re-

5 sultante se añade a alcohol terc-butílico, para sintetizar el éster butílico del ácido indolilalifático. Además, la hidrólisis de después de la acilación es una reacción en la que se exigen condiciones muy estrictas, y además el rendimiento de cada procedimiento es muy pobre.

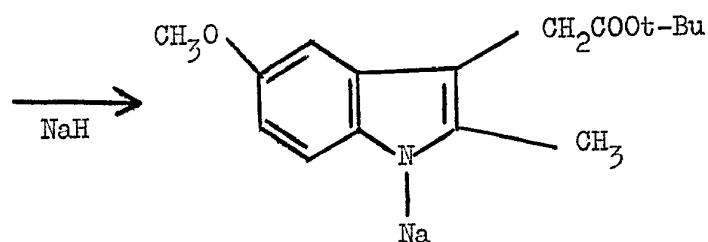
10



15



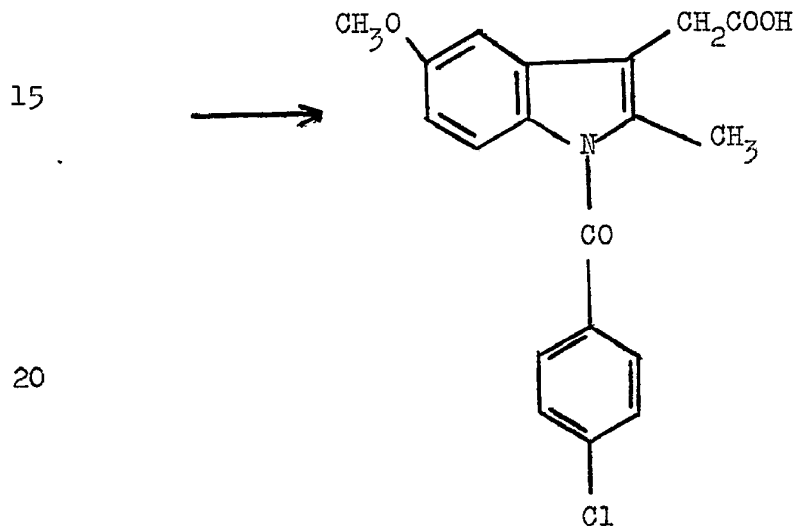
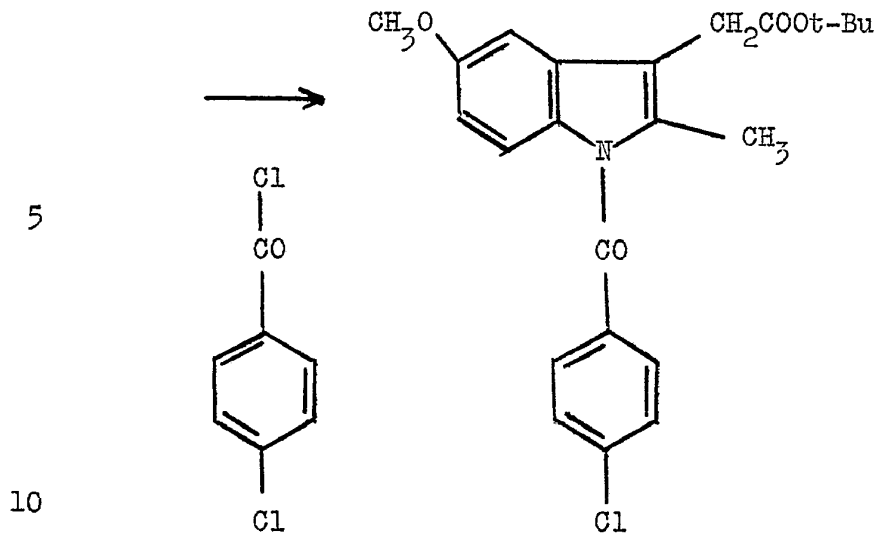
20



25

325664

10 MAY.



25 Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo procedimiento para producir compuestos de ácido 1-acil-3-indolilalifático, ventajosamente, a escala comercial. Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la manufactura de tales com-

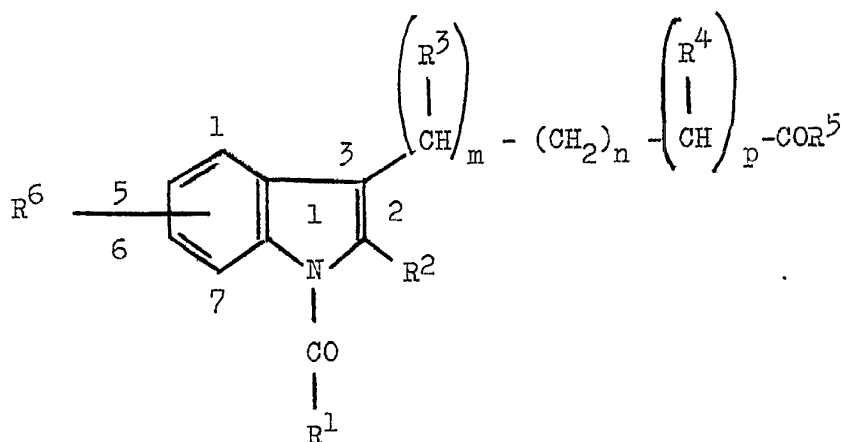
30 puestos, económicamente y con gran rendimiento. Otro obje



to de la presente invención es proporcionar estos nuevos
compuestos, y sus nuevos compuestos intermedios. Otro ob-
jeto de la presente invención es proporcionar nuevas compo-
siciones farmacéuticas que contienen estos compuestos co-
5 mo ingredientes eficaces. Todavía otros objetos serán evi-
dentes por la siguiente descripción.

Para alcanzar estos objetos, la presente inven-
ción proporciona un nuevo procedimiento para producir com-
puestos de ácido β -indolilalifático, de fórmula:

10



15

(I)

20

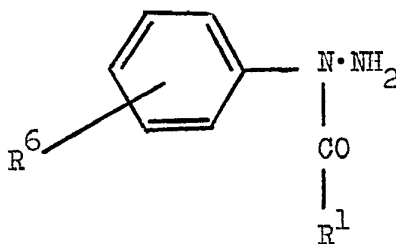
donde R^1 es un anillo aromático no sustituido o sustituido
do con alcohol inferior, alcoxi, alcoholitio o halógeno,
o un anillo heterocíclico de 5 miembros o de 6 miembros,
que contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y
25 no sustituido o sustituido con halógeno o alcohol, R^2 y
 R^3 son átomos de hidrógeno o grupos alcohol inferior, R^4
es un átomo de hidrógeno o un grupo carboxi o alcoxicarbo-
nilo, R^5 es un grupo alcoxi que tiene 4 o menos átomos de
carbono, benciloxi, amino o hidroxilo, R^6 es un grupo alco-
30 hilo inferior, alcoxi, alcoholitio o nitro, o un átomo de

325664



halógeno en posición 4, 5 ó 6, m y p son 0 ó 1, y n es 0 o un número entero de 1 a 3, el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fenilhidrazina N-acilada, de fórmula:

5

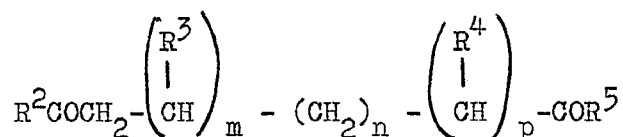


10

(II)

donde R^1 y R^6 tienen los mismos significados antes definidos, y R^6 está en posición meta o para respecto al grupo hidrazino en este caso, con un compuesto de ácido alifático de fórmula:

15

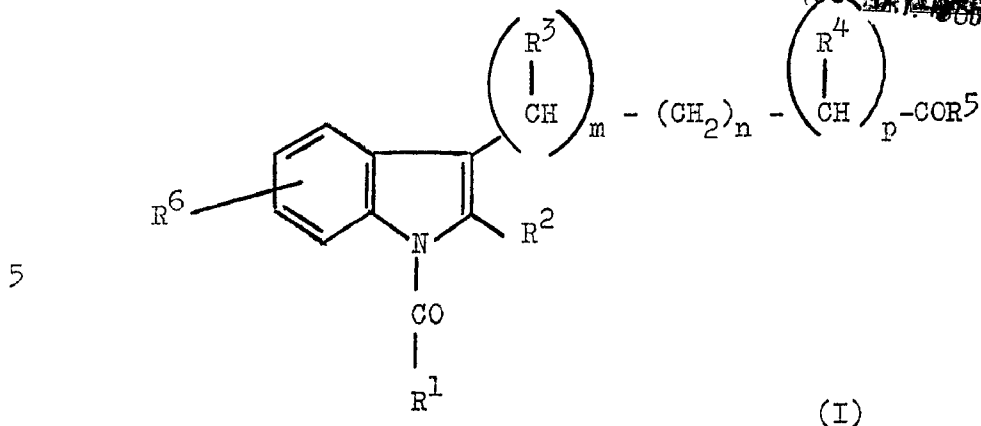


20

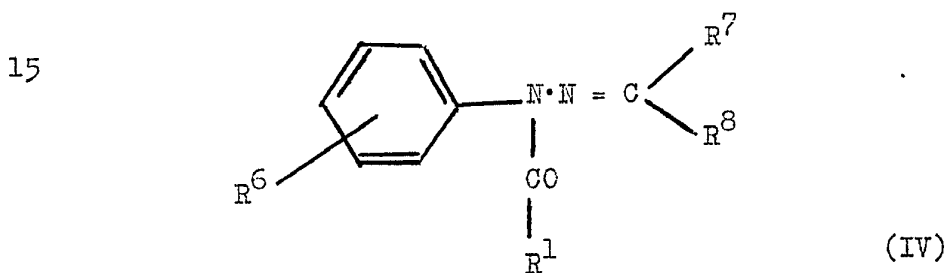
donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , n y p tienen los mismos significados antes indicados.

25

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para producir compuestos de ácido 3-indolilalifático, de fórmula:

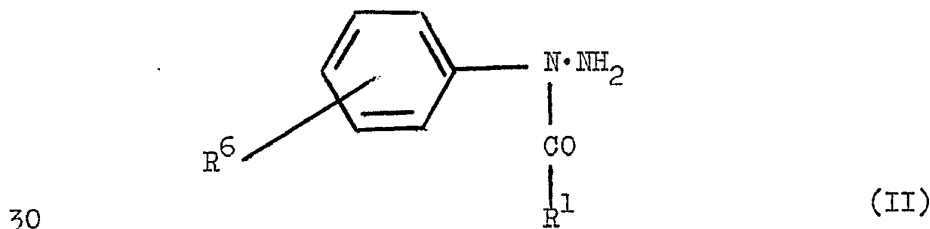


10 donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , m , n y p tienen los mismos significados antes indicados, el cual comprende descomponer un compuesto de fenilhidrazona N^1 -acilada, de fórmula:



20 donde R^1 y R^6 tienen los mismos significados antes indicados, y R^7 y R^8 son átomos de hidrógeno o grupos alcoholo no sustituidos, o grupos alcoholo que tienen uno o más grupos halógeno, hidroxilo, alcoxi o alcóxicarbonilo, o fenilo, con un agente de descomposición, para producir un

25 compuesto de fenilhidrazina N^1 -acilada, de fórmula:



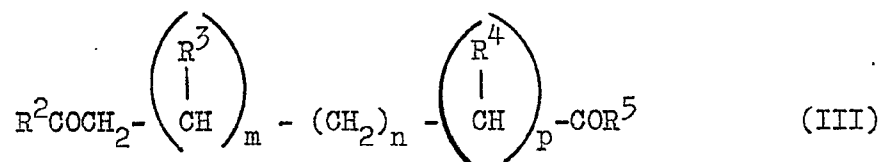
325664

18



donde R^1 y R^6 tienen los mismos significados antes indicados, y hacer reaccionar el resultante compuesto de fenilhidrazina N^1 -acilada con un compuesto de ácido alifático, de fórmula:

5

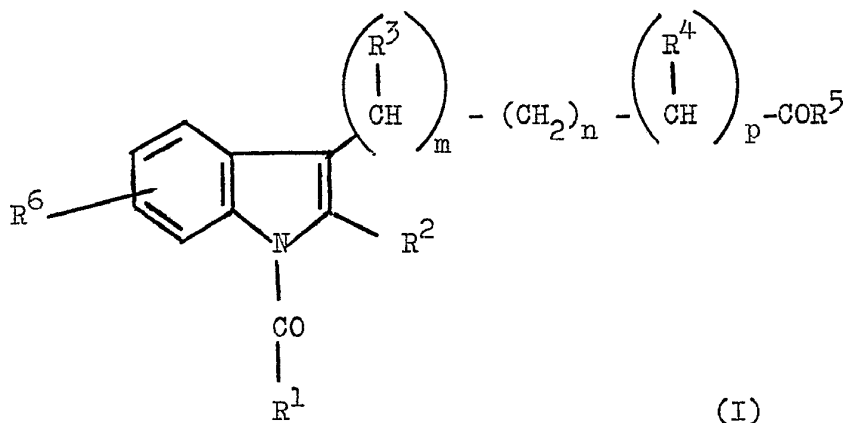


donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , n y p tienen los mismos significados antes indicados, para producir el compuesto de ácido 3-indolilalifático.

10

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para producir compuestos de ácido 3-indolilalifático, de fórmula:

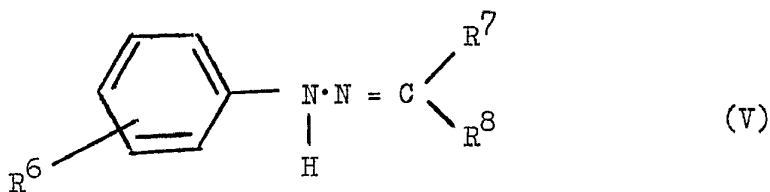
15



20

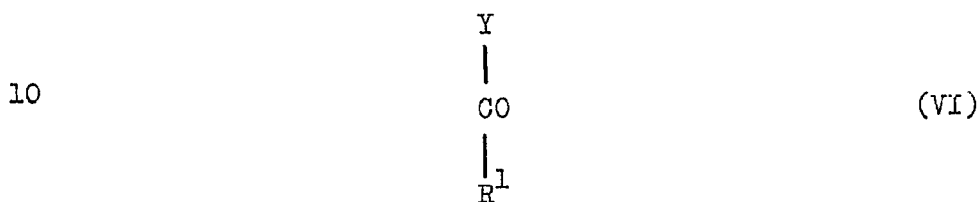
donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , m , n y p tienen los mismos significados antes indicados, el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de fenilhidrazona, de fórmula:

25



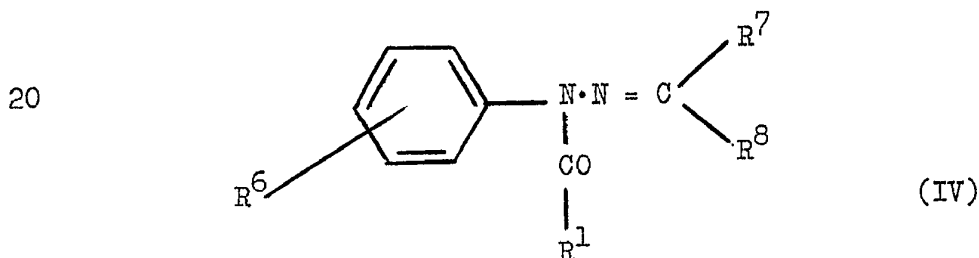
5

donde R^6 , R^7 y R^8 tienen los mismos significados antes in
dicados, con un compuesto que tiene la fórmula:



10

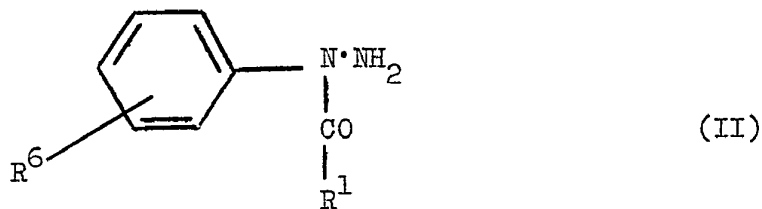
donde R^1 tiene los mismos significados antes indicados, e
15 Y representa un halógeno o un residuo de éster, para pro-
ducir un compuesto de fenilhidrazona N^1 -acilada, de fórmu
la:



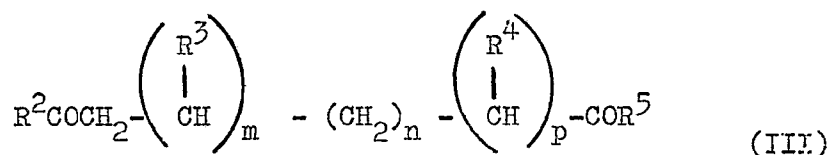
20

25 donde R^1 , R^6 , R^7 y R^8 tienen los mismos significados antes
indicados; descomponer el resultante compuesto de fenilhi
drazona N^1 -acilada, con un agente de descomposición, para
producir un compuesto de fenilhidrazina N^1 -acilada, de
fórmula:

325664 18 MAR 1964

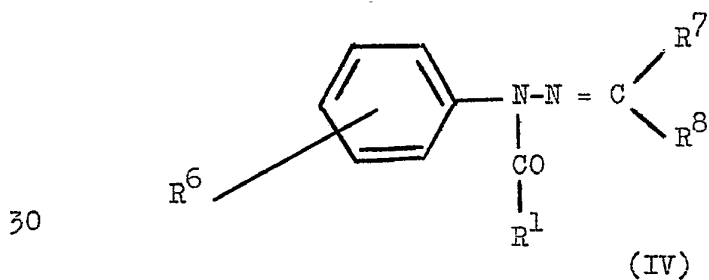
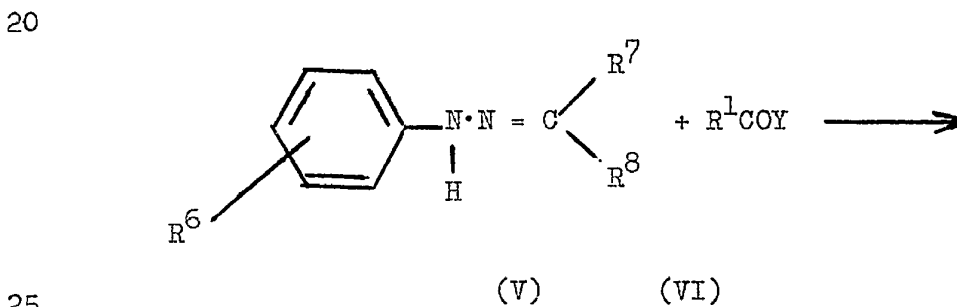


donde R^1 y R^6 tienen los mismos significados antes indicados; y hacer reaccionar el resultante compuesto de fenilhidrazina N^1 -acilada con un compuesto de ácido alifático, de fórmula:

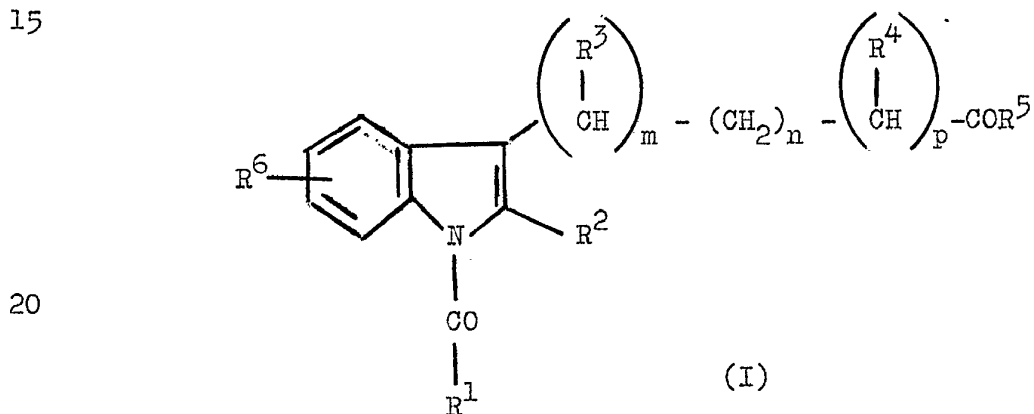
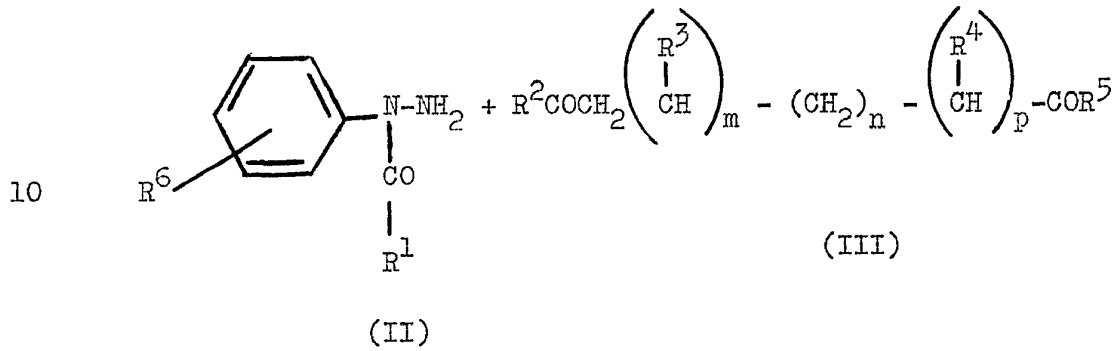
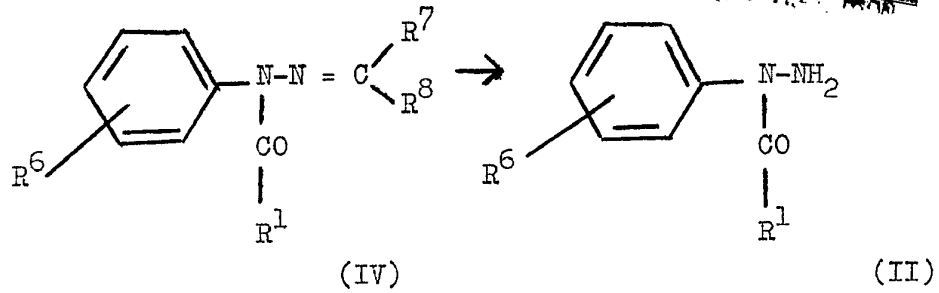


15 donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , n y p tienen los mismos significados antes indicados, para producir el compuesto de ácido 3-indolilalifático.

El procedimiento de la presente invención se puede representar según las ecuaciones siguientes:




18 MAY 1951



25 En las fórmulas anteriores, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , \underline{m} , \underline{n} y \underline{p} tienen los mismos significados antes indicados.

30 En el procedimiento de la presente invención, el compuesto de fenilhidrazina N^1 -acilada (II) y el compuesto de fenilhidrazona N^1 -acilada (IV), como compuestos intermedios, se pueden sintetizar por otros procedimientos distin

ventes, pero también se pueden usar disolventes inertes tales como éter, benceno, tolueno, tetrahidrofurano, etc. De cualquier forma, se necesita una cantidad equimolar, o mayor, de estos aceptores de haluro de hidrógeno, en comparación con la cantidad de haluro de hidrógeno producida. En la fórmula del compuesto (VI) se usa como halógeno cloro, bromo, yodo o fluor, y el cloro es preferible, desde el punto de vista comercial. La temperatura de reacción puede ser la temperatura ambiente en muchos casos, pero la reacción transcurre incluso por debajo de 0°C, dependiendo de la clase de disolvente usado. La reacción es exotérmica, acabando en un momento o en varias horas. Una vez acabada la reacción, la sal de haluro de hidrógeno separada del aceptor de haluro de hidrógeno es separada por filtración, y si el filtrado se concentra a presión reducida, o se vierte la mezcla de reacción en agua, cuando se usa como disolvente un disolvente soluble en agua tal como piridina, el compuesto buscado, de fenilhidrazona N¹-acilada, se obtiene fácilmente en forma de cristales o de material aceitoso. Este puede ser purificado con una solución adecuada, por ejemplo de agua y alcohol.

En esta reacción, en algunos casos, un compuesto de fenilhidrazona representado por la fórmula (V) reacciona con un compuesto representado por la fórmula (VI), produciendo directamente un compuesto de fenilhidrazina N¹-acilada representado por la fórmula (II), en vez de un compuesto de fenilhidrazona N¹-acilada representado por la fórmula (IV), si el tratamiento se efectúa en el caso de un enlace $-N=C$  relativamente débil, o bajo unas condiciones de reacción demasiado severas.

325664

18 M



Según el método de la presente invención, los siguientes compuestos se pueden obtener con gran rendimiento. Como compuestos de fenilhidrazona N^1 -acilada se ilustran los siguientes: acetaldehído- N^1 -(p-clorofenil)- N^1 -(p-clorobenzóil)-hidrazona, acetaldehído- N^1 -(p-metilfenil)- N^1 -(p-clorobenzóil)-hidrazona, benzaldehído- N^1 -(p-metilfenil)- N^1 -(p-clorobenzóil)-hidrazona, acetaldehído- N^1 -p-metoxifenil- N^1 -(p-metoxibenzóil)-hidrazona, acetaldehído- N^1 -(p-metoxifenil)- N^1 -(beta-naftoil)-hidrazona, acetaldehído- N^1 -(p-metoxifenil)- N^1 -(p-clorobenzóil)-hidrazona, acetaldehído- N^1 -(p-etoxifenil)- N^1 -(m-clorobenzóil)-hidrazona, acetaldehído- N^1 -(p-hidroxifenil)- N^1 -benzóilhidrazona, acetaldehído- N^1 -(5-cloro-2-tenoil)- N^1 -(p-clorofenil)-hidrazona, acetaldehído- N^1 -(5-tiazolil)- N^1 -(p-clorofenil)-hidrazona, acetaldehído- N^1 -(5-tiazolil)- N^1 -(p-metiltiofenil)-hidrazona, acetaldehído- N^1 -(p-clorobenzóil)- N^1 -(m-metilfenil)-hidrazona, benzaldehído- N^1 -(2-tenoil)- N^1 -(p-metoxifenil)-hidrazona, cloral- N^1 -(N^1 -metilhexahidronicotinoil)- N^1 -(p-metoxifenil)-hidrazona, acetol- N^1 -(2-furoil)- N^1 -(p-metoxifenil)-hidrazona.

Cuando los compuestos de hidrazona representados por la fórmula (V) son los compuestos de hidrazona del levulinato de etilo, acetoacetato de etilo, 4-metoxi-3-oxo-n-butirato de metilo, etc, los siguientes compuestos de hidrazina N^1 -acilada se pueden obtener directamente con gran facilidad, según las condiciones de reacción: N^1 -(p-metoxifenil)- N^1 -(p-clorobenzóil)-hidrazina, N^1 -(p-etoxifenil)- N^1 -(m-clorobenzóil)-hidrazina, N^1 -(m-metilfenil)- N^1 -(p-clorobenzóil)-hidrazina, N^1 -(p-hidroxifenil)- N^1 -(o-clorobenzóil)-hidrazina, N^1 -(p-etoxifenil)- N^1 -ben-

zoilhidrazina, N¹-(p-metiltiofenil)-N¹-(p-metiltiobenzoil)-hidrazina, N¹-(p-metilfenil)-N¹-(p-clorobenzoil)-hidrazina, N¹-(5-cloro-2-tenoíl)-N¹-(p-clorofenil)-hidrazina, N¹-(5-tiazolil)-N¹-(p-clorofenil)-hidrazina, N¹-(5-tiazolil)-N¹-(p-metiltiofenil)-hidrazina, N¹-(2-tenoíl)-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazina, N¹-(N'-metilhexahidronicotinoíl)-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazina, N¹-isonicotinoíl-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazina, N¹-(2-tenoíl)-N¹-(p-tolil)-hidrazina, N¹-(2-furoíl)-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazina.

Estos nuevos compuestos de fenilhidrazona N¹ acilada y compuestos de fenilhidrazina N¹-acilada, que se obtienen por el método de la presente invención, tienen acciones de estímulo psíquico, anti-tumoral, bactericida y fungicida, y son compuestos muy importantes como compuestos intermedios para producir notables y eficaces drogas anti-inflamatorias, analgésicos y antipiréticos.

A continuación se describirá el procedimiento para producir un compuesto de fenilhidrazina N¹-acilada (II), por descomposición de un compuesto de fenilhidrazona N¹-acilada (IV).

Un compuesto de fenilhidrazina N¹-acilada (II) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo alcohol, éter, benceno o tolueno. Luego se hace que la solución resultante absorba más de la cantidad equimolar de cloruro de hidrógeno gaseoso seco. Cuando se usa alcohol, el alcohol absoluto produce buen rendimiento. Después, la sal de HCl del compuesto de fenilhidrazina N¹-acilada (II) precipita como cristales, con buen rendimiento. Se puede usar H₂SO₄, u otros, en vez del HCl gaseoso. Cuando se usa como disolvente éter, benceno o tolueno, deben con

325664



tener una pequeña cantidad de alcohol. La temperatura de reacción es, preferiblemente, de 0 a 25°C, pero puede ser menor de 0°C.

Respecto al compuesto de fenilhidrazona N¹-acilada (IV), se pueden ilustrar diversos compuestos. Por ejemplo, las hidrazonas de acetaldehído, cloral, benzaldehído, acetol, acetoacetato de etilo y metoxiacetona se pueden descomponer fácilmente, en los casos generales, para producir los compuestos buscados de fenilhidrazina N¹ acilada (II). Entre ellos, la hidrazona del acetaldehído tiene especialmente señaladas ventajas comerciales.

Según la presente invención, se pueden obtener los siguientes compuestos, por ejemplo, como compuestos de fenilhidrazina N¹-acilada (II): N¹-nicotinoíl-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazina, N¹-isonicotinoíl-N¹-(p-clorofenil)-hidrazina, N¹-isonicotinoíl-N¹-(p-metiltiofenil)-hidrazina, N¹-(2-tenoíl)-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazina, N¹-(5-cloro-2-tenoíl)-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazina, N¹-(2-furoíl)-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazina, N¹-(N'-metilhexahidronicotinoíl)-N¹-(p-etoxifenil)-hidrazina, N¹-(5-tiazolil)-N¹-(p-clorofenil)-hidrazina, N¹-(p-etoxifenil)-N¹-(metiltio benzoíl)-hidrazina, N¹-(p-metiltiofenil)-N¹-(beta-naftoil)-hidrazina, N¹-(p-metoxifenil)-N¹-(m-metilbenzoil)-hidrazina, N¹-(p-metoxifenil)-N¹-(p-clorobenzoíl)-hidrazina, N¹-(m-metilfenil)-N¹-(p-clorobenzoíl)-hidrazina, N¹-(p-metoxifenil)-N¹-(p-clorobenzoíl)-hidrazina, N¹-(p-metoxifenil)-N¹-benzoílhidrazina, N¹-(p-etoxifenil)-N¹-(m-clorobenzoíl)-hidrazina.

Sus sales, por ejemplo sus clorhidratos, sulfatos y fosfatos, se pueden obtener fácilmente. Todos son



compuestos nuevos que no se han señalado en la literatura.

Estos compuestos tienen actividad de estímulo psíquico, anti-tumoral, bactericida y fungicida, por lo que son muy útiles, y además muy importantes como compues
5 tos intermedios para producir fuertes drogas anti-inflamatorias, analgésicos y antipiréticos.

Por último, se describirá el procedimiento para producir un compuesto de ácido 3-indolilalifático (I),
10 por reacción de un compuesto de fenilhidrazina N¹-acilada (II) con un compuesto de ácido alifático (III), que es el procedimiento más importante de la presente invención.

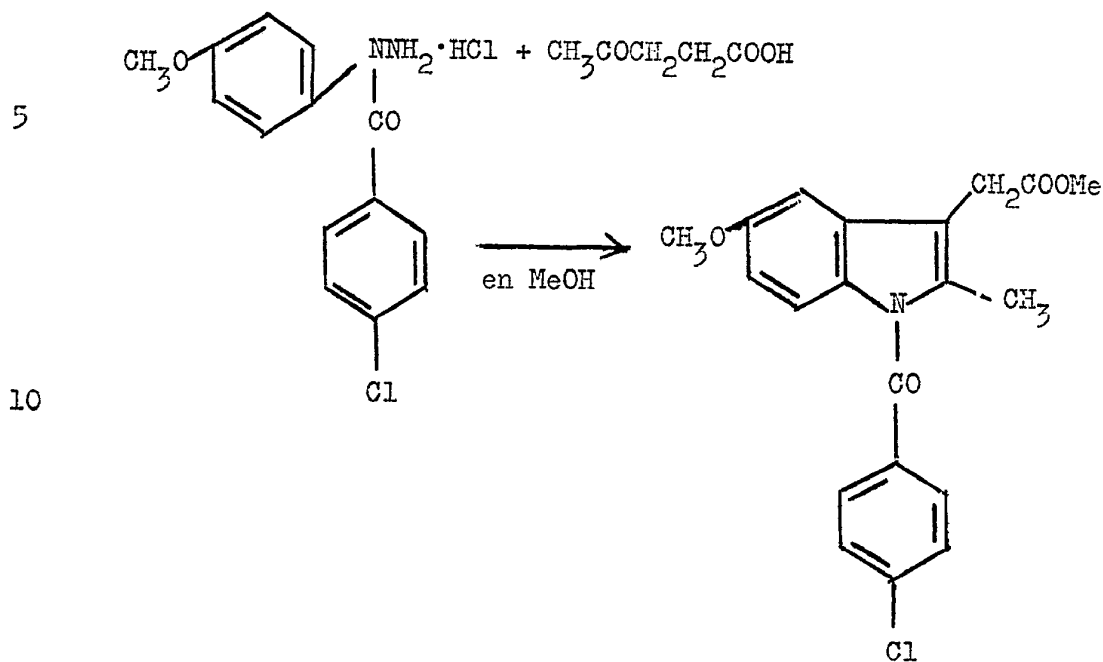
Esta reacción se efectúa por calentamiento en presencia de un agente de condensación adecuado, o sin él,
15 con o sin un disolvente orgánico. El rendimiento es muy alto.

La presente invención transcurre suavemente sin disolvente, pero es preferible usar un disolvente adecuado, en muchos casos. Como disolvente se usa, por ejemplo,
20 ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido láctico y ácido butírico, o disolventes orgánicos apolares tales como ciclohexano, n-hexano, benceno, tolueno, etc, y otros disolventes orgánicos tales como dioxano y dimetilformamida, para condensar derivados de ácido alifático libre. Para condensar ésteres
25 de ácidos alifáticos, además de estos disolventes, se puede usar un alcohol correspondiente. Además, cuando se usa un alcohol como disolvente, en la condensación de derivados de ácido alifático libre, se obtiene un éster de
30 ácido indolalifático. Es decir, en la fórmula (I), R⁵ se

325664



convierte en un grupo alcoxi. Por ejemplo:



La reacción transcurre en general dentro de un intervalo de temperaturas de 50 a 200°C, pero son preferibles las temperaturas de 65 a 95°C. La reacción transcurre rápidamente, y generalmente se acaba en corto período de tiempo, casi siempre en 1 ó 2 horas. En algunos casos no se necesita el agente de condensación, pero generalmente se consiguen resultados deseables usando un agente de condensación. El agente de condensación es un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; un haluro metálico tal como cloruro de cinc y cloruro de cobre; polvo de metal pesado, tal como polvo de cobre; reactivos de Grignard; fluoruros de boro; ácido polifosfórico; o resinas de intercambio de iones. El ácido clorhídrico o similar se necesita en cantidad equimolar o mayor, mientras que el polvo de cobre o similar se puede

20

25

30



usar en cantidad pequeña.

El tratamiento después de la reacción varía más o menos con la clase de disolvente usado, pero en la mayoría de los casos la mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente o en un frigorífico (aproximadamente 5°C), y después precipitan generalmente los cristales del producto buscado, en gran cantidad.

Cuando no se producen cristales, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, o se añade convenientemente a la mezcla agua, ácido acético/agua, o éter de petróleo. Como resultado, se pueden obtener bellos cristales. Como disolventes para recrystalizar el presente compuesto se prefieren generalmente el éter, acetona, acetona/agua, alcohol, alcohol/agua, benceno y ácido acético. Además, los cristales del presente compuesto muestran generalmente polimorfismo, y su forma cristalina varía con la clase del disolvente de recrystalización y con la velocidad de cristalización. Los cristales precipitados se separan por filtración, y generalmente se lavan con una solución acuosa de ácido acético, alcohol/agua, agua, o éter de petróleo, antes de secarlos. Los productos buscados son generalmente cristalinos, pero cuando se trata de un éster, en algunos casos es aceitoso.

Los disolventes de reacción, condiciones de reacción, agentes de condensación y disolventes de recrystalización que se han indicado antes se presentan solo como ilustrativos de la presente invención, pero no como limitación, como es innecesario decir.

Los siguientes compuestos se obtienen fácilmente con buen rendimiento, en la mayoría de los casos con ren-

325664



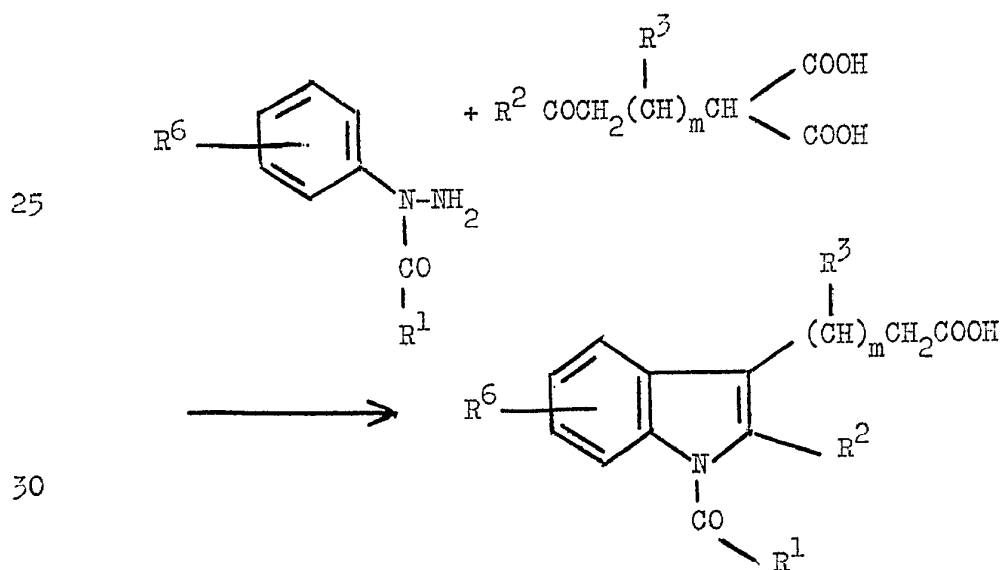
dimiento teórico o casi teórico, según el procedimiento de la presente invención: ácido N-(2'-tiazóil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido N-(2'-pirimidilcarbonil)-2-metil-5-etoxi-3-indolilacético, ácido N-(p-clorobenzoíil)
5 -2-metil-4-metoxi- y 6-metoxi-3-indolilacético, ácido N-nicotinoíil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido N-(2'-tenoíil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido N-(2'-furoíil)-2,5-dimetil-3-indolilacético, ácido gamma- \int N-(2'-tenoíil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil \int -butírico,
10 ácido N-isonicotinoíil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido beta- \int N-(2'-furoíil)-2,5-dimetil-3-indolil \int -propiónico, ácido gamma- \int N-(2'-tenoíil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil \int -butírico, ácido N-(p-clorobenzoíil)-2,4-dimetil- y 2,6-dimetil-3-indolilacético, N-isonicotinoíil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de metilo, N-(5'-cloro-2'-tenoíil)
15 -2-metil-5-metiltio-3-indolilacetato de metilo, N-(2'-furoíil)-5-cloro-3-indolilmalonato de dimetilo, N-nicotinoíil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de metilo, ácido N-(p-clorobenzoíil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido gamma- \int N-(p-clorobenzoíil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil \int -butírico, ácido N-(p-clorobenzoíil)-2-metil-5-cloro-3-indolilacético, ácido N-(p-clorobenzoíil)-2,5-dimetil-3-indolilacético, ácido N-(p-clorobenzoíil)-2-metil-5-fluoro-3-indolilacético, ácido N-benzoíil-2,5-dimetil-3-indolilacético,
20 ácido N-(p-metilbenzoíil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido N-(p-metoxibenzoíil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido alfa- \int N-(p-clorobenzoíil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil \int -propiónico, ácido N-benzoíil-2-metil-5-cloro-3-indolilacético, ácido N-benzoíil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido N-(p-trifluorometilbenzoíil)-2-metil-



-5-metoxi-3-indolilacético, ácido N-(2'-furoíl)-2,4-dimetil- y 2,6-dimetil-3-indolilacético, ácido beta- γ -(2'-pi-
rimidilcarbonil)-2-metil-5-etoxi-3-indolil- γ -propiónico,
ácido alfa- γ -N-(2'-pirazoíl)-2-etil-5-cloro-3-indolil- γ -
5 propiónico, N-(N'-metilhexahidronicotinoíl)-5-metoxi-3-in-
dolilacetato de etilo, N-(N'-metilhexahidronicotinoíl)-5-
metoxi-3-indolilacetato de terc-butilo, N-(N'-metilhexahi-
dronicotinoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de benci-
lo, N-(N'-metilhexahidronicotinoíl)-2-metil-5-bromo-3-in-
10 dolilmalonato de dimetilo, N-(2'-tenoíl)-2-metil-5-metoxi-
3-indolilacetato sódico, N-(p-clorobenzoíl)-2-metil-5-
metoxi-3-indolilacetato sódico, y ácido N-(p-clorobenzoíl)-
-5-nitro-3-indolilacético.

Así se pueden sintetizar muchos otros derivados
15 de ácido 3-indolilalifático.

En el método de la presente invención, cuando el
compuesto de ácido alifático (III), en cuya fórmula R^4 es
un grupo carboxi, reacciona con un compuesto de fenilhi-
drazina N^1 -acilada (II), el resultante compuesto de ácido
20 3-indolilalifático (I) pierde carbono en algunos casos,
de forma que R^4 se convierte en hidrógeno, en su fórmula.



325664

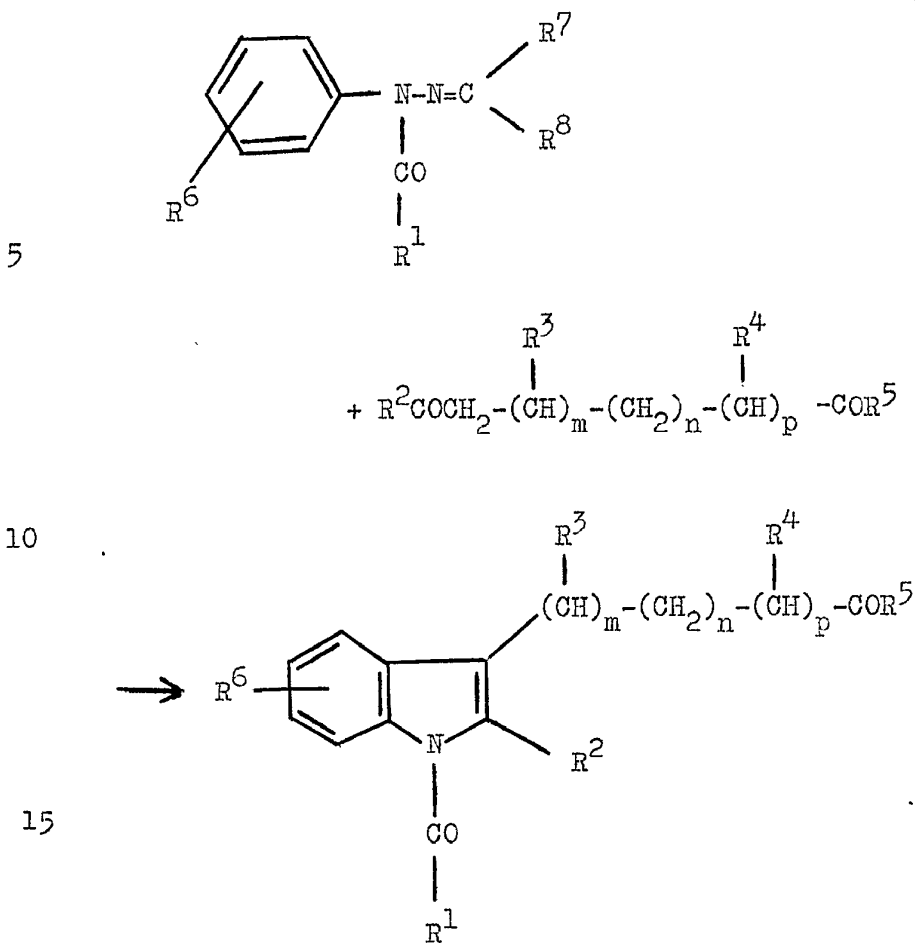


donde R^1 , R^2 , R^3 , R^6 y m tienen los mismos significados antes indicados.

Los siguientes compuestos, por ejemplo, se obtienen fácilmente con buen rendimiento por este método:

5 ácido N-(p-clorobenzoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido N-(p-clorobenzoíl)-2-metil-5-cloro-3-indolilacético, ácido N-(p-clorobenzoíl)-2,5-dimetil-3-indolilacético, ácido N-benzoíl-2-metil-5-cloro-3-indolilacético, ácido N-(p-metilbenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético,
10 ácido N-(p-metoxibenzoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido N-(p-clorobenzoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido alfa- \int N-(p-metiltiobenzoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolil \int -propiónico, ácido N-nicotinoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido gamma- \int N-(2'-tenoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolil \int -butírico, ácido N-(2'-furoil)-2,5-dimetil-3-indolilacético, y ácido beta- \int N-(2'-furoíl)-2,5-dimetil-3-indolil \int -propiónico.

Además, en el procedimiento de la presente invención, el compuesto de ácido 3-indolilalifático (I) se
20 puede obtener directamente del compuesto de hidrazona N^1 -acilada (IV), en algunos casos, produciéndose el compuesto de ácido 3-indolilalifático (I) al hacer reaccionar un compuesto de hidrazona N^1 -acilada (IV) con un compuesto de ácido alifático (III), por calentamiento en presencia de un agente de condensación adecuado, o sin él, y
25 con o sin un disolvente orgánico.

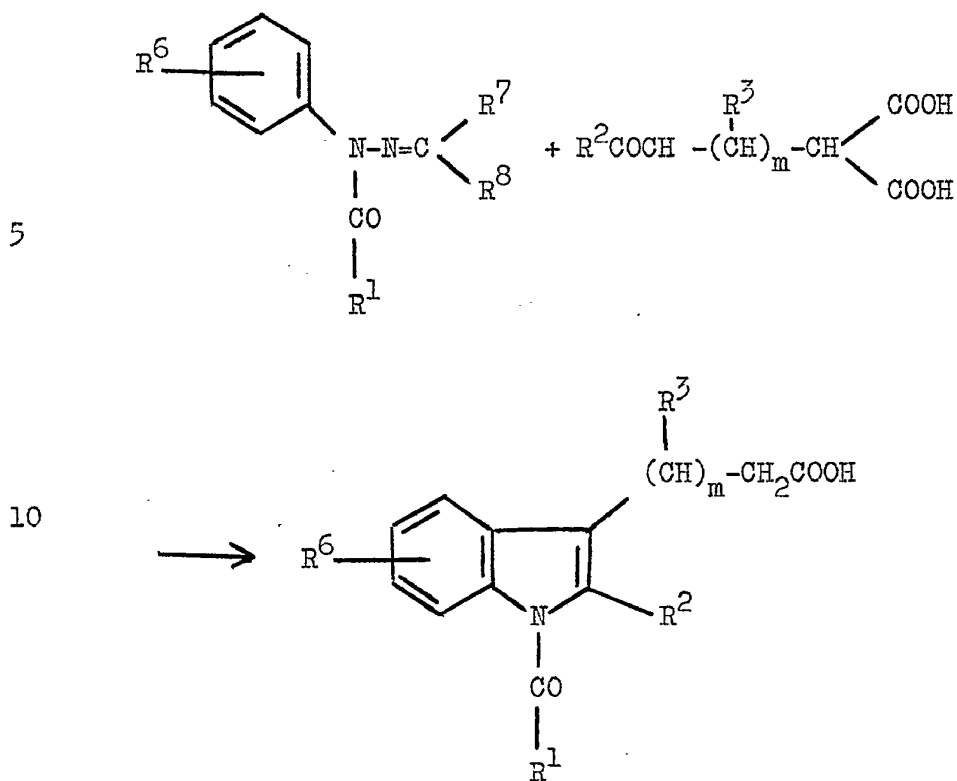


20 donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , m , n y p tienen los mismos significados antes indicados.

For este método se obtienen, por ejemplo, los siguientes compuestos: ácido N-(p-clorobenzoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, y ácido N-nicotinoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético.

25 En este caso, cuando R^4 es un grupo carboxi en la fórmula (III), el resultante compuesto de ácido 3-indolilalifático (I) pierde carbonos en algunos casos, como se muestra a continuación:

325664



Por este método se obtienen, por ejemplo, los siguientes compuestos: ácido N-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, y ácido N-(p-clorobenzoil)-2,5-dimetil-3-indolilacético.

Respecto a la síntesis de compuestos de indol N-acilado, el procedimiento de la presente invención es nuevo y no ha sido descrito en ninguna literatura, tal como "Compuestos heterocíclicos", por Elderfield, Vol. 3 (1952), capítulo 1, págs. 1 a 274, o "Química de compuestos heterocíclicos: con sistemas de indol y carbazol", por W. C. Sumptor y F.M. Miller (1954), págs. 1 a 69, Chemical Abstracts, Vol. 1 (1907) - Vol. 63 (1965), y varias otras publicaciones químicas.

El presente método, por el que se pueden sinte-

325664

18



tizar ácidos N-acilindolilalifáticos con buen rendimiento, es muy ventajoso para su producción a escala de laboratorio o comercial, y no necesita métodos tan complicados como los requeridos en los métodos usuales.

5 Entre los nuevos derivados de ácido 3-indolilalifático de la presente invención, hay no pocos compuestos útiles que presentan excelente acción anti-inflamatoria, pero que poseen una toxicidad extremadamente baja. Por ejemplo, como se puede ver por los resultados de experimentos farmacológicos, los compuestos tales como el ácido N-nicotinoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético y ácido N-isonicotinoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético muestran baja toxicidad, a pesar de su acción anti-inflamatoria potencial, y por tanto su relación terapéutica es muy grande, en comparación con otras drogas anti-inflamatorias de primera clase.

10

15

325664



Compuesto	Acción		
	ED ₅₀ * (mg/kg)	LD ₅₀ ** (mg/kg)	Relación tera- péutica LD ₅₀ /ED ₅₀
Acido N-(p-clorobenzofíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético (Indometacina)	9,2	< 60	< 6,5
Butazolidina	145	680	4,7
Acido N-nicotinoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético	80	> 1.500	> 18,8
Acido N-isonicotinoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético	105	> 1.500	> 14,3

* Dosis oral inhibidora del 50% del edema inducido en la pata trasera de ratas tras inyección de carraghenina.

** Dosis letal para el 50%, tras una semana después de administración oral a ratones.

325664



La indometacina es la más eficaz de las drogas anti-inflamatorias no esteroideas desarrolladas hasta ahora, pero su eficacia implica también una toxicidad grande. Los autores de la presente invención han observado también la aparición de notable sangre oculta en los excrementos de ratas, por administración oral de 100 mg/kg de indometacina. Incluso por administración oral de menos de 15 mg/kg, se observó una sangre oculta. Además, su toxicidad retardada apareció muy a menudo, y se observó que había sangrado notablemente el intestino de todos los ratones muertos.

Además, la butazolidina es una droga anti-inflamatoria representativa, y una de las mejores drogas que más se usan ahora, pero su efecto es más bien lento, a pesar de su aguda toxicidad.

Por otra parte, el nuevo ácido N-nicotinoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético y ácido N-isonicotinoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético no desarrollaron síntomas tóxicos en ratas, aún después de administración oral de dosis de más de 1000 mg/kg, y su toxicidad fue mínima. En estos casos, los ensayos de sangre oculta en sus excrementos fueron negativos. Sin embargo, los efectos de estos productos son considerablemente mayores que los de la butazolidina, oxifenbutazona y similares, y las relaciones terapéuticas de estos nuevos productos son mucho mayores que las de tales drogas anti-inflamatorias no esteroideas de primera clase, como aquellas medicinas mencionadas. Por tanto, no hay que decir que estos nuevos productos son extremadamente valiosos en aplicación práctica.

Además, el ácido N-(p-metilbenzoil)-2-metil-5-

325664



metoxi-3-indolilacético, ácido gamma- \square N-(p-clorobenzoil)
-2,5-dimetil-3-indolil \square -butírico y similares, muestran
también fuerte acción anti-inflamatoria, a pesar de su
baja toxicidad, justamente como los nuevos productos an-
tes mencionados.

5 Sin embargo, en términos generales, por ejemplo,
el N-nicotinoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de me-
tilo y N-isonicotinoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato
de metilo mostraron una potencia relativamente baja de
10 acción anti-inflamatoria.

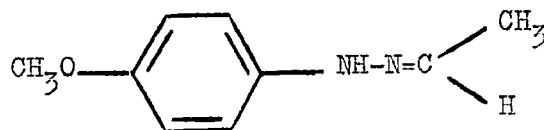
Para comprender mejor la invención se presen-
tan los siguientes ejemplos específicos. Estos ejemplos
se destinan a ser simplemente ilustrativos de la inven-
ción, y no limitativos de la misma.

15

Ejemplo 1

12,0 g de acetaldehido N¹-(p-metoxifenil)-hidra
zona, que tiene la fórmula:

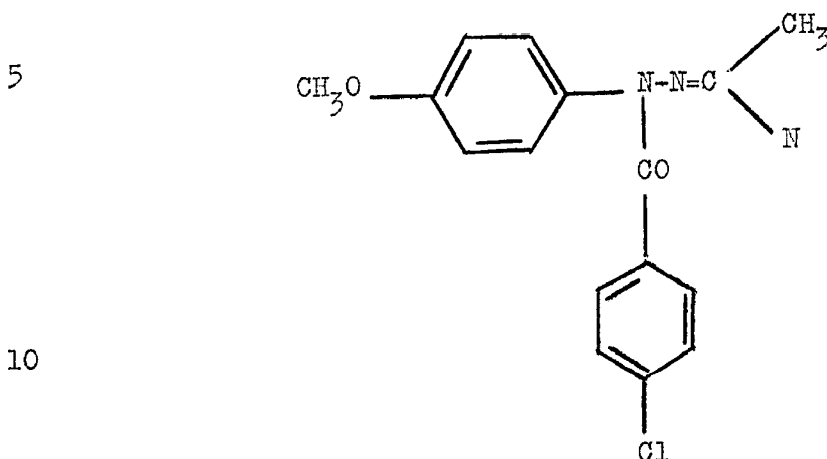
20



25 se disolvieron en 30 ml de piridina, y se añadieron, gota
a gota, a la solución resultante 15 g de cloruro de p-clo
robenzoílo, enfriando con hielo. Después se dejó reposar
la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la
noche, y se vertió luego en agua fría. Como resultado,
30 se obtuvieron 19 g de cristales crudos de acetaldehido



N^1 -(p-metoxifenil)- N^1 -(p-clorobenzoil)-hidrazona, que tiene la fórmula:



Se recristalizó con alcohol/agua, para obtener el producto puro; p.f., 107 a 108°C.

Microanálisis:	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
Calculado:	63,47	4,96	9,26	11,74
Hallado:	63,06	4,83	9,21	11,69

En el caso de que se use hidrazona de benzaldehído o cloral, en vez de hidrazona de acetaldehído, se obtiene la correspondiente N^1 -(p-metoxifenil)- N^1 -(p-clorobenzoil)-hidrazona.

De forma similar al Ejemplo 1 se obtuvieron las siguientes hidrazonas:

25

Ejemplo 2

Acetaldehído- N^1 -(p-metilfenil)- N^1 -(p-clorobenzoil)-hidrazona; p.f., de 124 a 125°C.

325664

18



Ejemplo 3

Acetaldehido-N¹-nicotinoil-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazona; p.f. de 100 a 105°C.

Ejemplo 4

5 Acetaldehido-N¹-isonicotinoil-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazona; p.f. de 134 a 136°C.

Ejemplo 5

10 Acetaldehido-N¹-(2-tenoíl)-N¹-(p-tolil)-hidrazona; p.f. de 114 a 116°C.

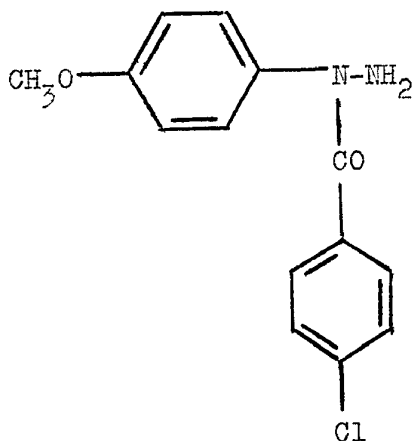
Ejemplo 6

15 Acetaldehido-N¹-(2-furoíl)-N¹-(p-tolil)-hidrazona; p.f. de 80 a 85°C.

Ejemplo 7

20 Se disolvieron 3,4 g de la p-metoxifenilhidrazona de levulinato de metilo en 15 ml de piridina. Se añadieron gota a gota a la solución resultante 2,8 g de cloruro de p-clorobenzoíl, enfriando con hielo y bajo agitación. Después de haberse dejado reposar la mezcla de reacción durante la noche, se vertió en agua fría. Como resultado se produjo una sustancia aceitosa. El producto se
25 trató con metanol, para purificarlo. Entonces se obtuvieron 2,5 g de cristales de N¹-(p-metoxifenil)-N¹-(p-clorobenzoíl)-hidrazina, que tiene la fórmula:

325664



10 Su p.f. fue de 131 a 132°C.

Cuando se usó anhídrido p-clorobenzoico en vez del cloruro de p-clorobenzoílo, también se obtuvo N¹-(p-metoxifenil)-N¹-(p-clorobenzóil)-hidrazina, aunque en pequeña cantidad.

15 Por el método del Ejemplo 7 se obtuvieron los siguientes compuestos de hidrazina N¹-acilada.

Ejemplo 8

20 N¹-(2-tenoíl)-N¹-(p-tolil)-hidrazina; p.f. de 164 a 166°C.

Ejemplo 9

N¹-(p-metilfenil)-N¹-(p-clorobenzóil)-hidrazina; p.f. de 124 a 125°C.

25

Ejemplo 10

30 Se disolvieron 9,5 g de acetaldehído-N¹-nicotinoíl-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazona en 80 ml de etanol absoluto. Se introdujo cloruro de hidrógeno gaseoso seco en la solución resultante, enfriando con hielo. Casi sa-

325664



turada de gas, se la dejó reposar a temperatura ambiente durante varias horas. Después se concentró la solución a presión reducida, de manera que se separaron muchos cristales. Se recogieron por filtración, se lavaron con éter y se secaron. Como resultado se obtuvo clorhidrato de N^1 -nicotinoíl- N^1 -(p-metoxifenil)-hidrazina. El producto se recristalizó con metanol/éter, dando 10,0 g de producto puro; p.f. de 200 a 201°C (descomp.).

También se obtuvo el clorhidrato de N^1 -nicotinoíl- N^1 -(p-metoxifenil)-hidrazina con los derivados de hidrazona del cloral y benzaldehído.

Ejemplo 11

Se disolvieron 11 g de acetaldehído- N^1 -(2-tenoíl)- N^1 -(p-metoxifenil)-hidrazona en 80 ml de etanol absoluto. En la solución resultante se introdujo cloruro de hidrógeno gaseoso seco, enfriando con hielo. Casi saturada de gas, se dejó reposar a temperatura ambiente. Luego se hizo pasar nitrógeno gaseoso a través de ella, a temperatura ambiente, hasta que se separaron muchos cristales. Se recogieron por filtración, se lavaron con éter y se secaron. Como resultado se obtuvieron 6,0 g de clorhidrato de N^1 -(2-tenoíl)- N^1 -(p-metoxifenil)-hidrazina. Su p.f. fue de 165 a 166°C (descomp.). Cuando se liberó ácido clorhídrico de ellos, con solución acuosa de carbonato sódico, se obtuvieron cristales libres de N^1 -(2-tenoíl)- N^1 -(p-metoxifenil)-hidrazina. Su p.f. fue de 158 a 160°C. Cuando el producto se recristalizó con alcohol, su punto de fusión se elevó hasta de 160 a 161°C.

325664

78 MAY

Ejemplo 12

Por el método del Ejemplo 10, se obtuvo clorhidrato de N^1 -(2-furoíl)- N^1 -(p-tolil)-hidrazina. Su p.f. fue de 180 a 181°C (descomp.).

5

Ejemplo 13

Por el método del Ejemplo 10 se obtuvo clorhidrato de N^1 -isonicotinoíl- N^1 -(p-metoxifenil)-hidrazina. Su p.f. fue de 148°C (descomp.). Cuando se recristalizó el producto con alcohol/éter se obtuvo el producto puro, p.f. igual a 149,5°C (descomp.).

10

Ejemplo 14

Se disolvieron 20 g de acetaldehído- N^1 -(p-metilfenil)- N^1 -(p-clorobenzóil)-hidrazona en 170 ml de etanol absoluto. En la solución resultante se introdujo cloruro de hidrógeno gaseoso. Después se añadieron a ella 150 ml de éter. Luego se separaron los cristales. Se recogieron por filtración y se secaron. Como resultado, se obtuvieron 10,9 g de cristales de clorhidrato de N^1 -(p-metilfenil)- N^1 -(p-clorobenzóil)-hidrazina. Su p.f. fue de 192 a 193°C (descomp.).

15

20

Ejemplo 15

Por el método del Ejemplo 14 se obtuvo clorhidrato de N^1 -(p-fluorofenil)- N^1 -(p-clorobenzóil)-hidrazina. Su p.f. fue de 209 a 211°C (descomp.).

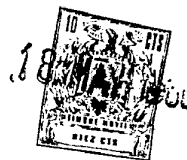
25

Ejemplo 16

Por el método del Ejemplo 14 se obtuvo clorhi-

30

325664



drato de N^1 -(m-metilfenil)- N^1 -(p-clorobenzoíl)-hidrazina. Su p.f. fue de 162 a 163,5°C (descomp.).

Ejemplo 17

5 Se disolvieron en etanol absoluto 15 g de benzaldehido- N^1 -fenil- N^1 -(p-metilbenzoíl)-hidrazona. Se introdujo en la solución resultante cloruro de hidrógeno gaseoso seco. Después de dejar reposar la solución a temperatura ambiente durante la noche, se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 30 ml, luego se enfrió con hielo la solución así concentrada, y se obtuvo gran cantidad de precipitado. El precipitado se recogió por filtración y se secó, dando 10,2 g de clorhidrato de N^1 -(p-metilbenzoíl)- N^1 -fenilhidrazina, p.f. de 190 a 192°C (descomp.).

15

Ejemplo 18

Por el método del Ejemplo 17 se obtuvo clorhidrato de N^1 -(2-tenoíl)- N^1 -(p-tolil)-hidrazina, p.f. de 165 a 167°C (descomp.).

20

Ejemplo 19

Se disolvieron 17 g de acetaldehido- N^1 -(p-metoxifenil)- N^1 -(p-clorobenzoíl)-hidrazona en 160 ml de etanol. En la solución resultante se introdujo cloruro de hidrógeno gaseoso seco, enfriando con hielo. Luego se separó el clorhidrato de N^1 -(p-metoxifenil)- N^1 -(p-clorobenzoíl)-hidrazina. Casi saturada de gas, se dejó que la solución reposara a temperatura ambiente durante una noche, para separar muchos cristales. Se recogieron por filtración y se lavaron con éter frío. Como resultado, se obtu-

30



vieron aproximadamente 12,5 g de clorhidrato de N^1 -(p-metoxifenil)- N^1 -(p-clorobenzoil)-hidrazina, casi blanco. Su p.f. fue de 170 a 172°C (descomp.). Cuando se trató el clorhidrato con una solución acuosa de carbonato sódico al 10%, se obtuvieron 9,5 g de N^1 -(p-metoxifenil)- N^1 -(p-clorobenzoil)-hidrazina libre. Su p.f. fue de 131 a 132°C. Cuando el producto se recrystalizó con metanol se obtuvo el producto puro, p.f. igual a 134°C.

Ejemplo 20

Se calentaron a 75°C durante 3 horas 4,9 g de clorhidrato de N^1 -nicotinoil- N^1 -(p-metoxifenil)-hidrazina y 17,6 g de ácido levulínico. Después de dejar la mezcla a temperatura ambiente, se vertió en 50 ml de agua fría. El precipitado producido se recogió por filtración y se secó. Como resultado se obtuvieron 5,8 g de ácido N-nicotinoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético. Su p.f. fue de 171 a 180°C. Cuando se recrystalizó con acetona/agua se obtuvo el producto puro, p.f. de 187 a 189°C.

Microanálisis:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado:	66,66	4,97	8,64
Hallado:	67,02	5,22	8,69

Su espectro de absorción infrarrojo principal, $\lambda_{\text{max.}}^{\text{nujol}}$ (cm^{-1}): 1710, 1670.

Por el mismo método que en el ejemplo 20, el clorhidrato de un derivado de fenilhidrazina correspondiente y un derivado de ácido alifático correspondiente se calentaron a de 72 a 75°C durante de 2,5 a 3,5 horas,

325664



para que reaccionasen entre sí. Como resultado se obtuvieron, con buenos rendimientos, los siguientes derivados de ácido 3-indolilalifático.

Ejemplo 21

5

Acido N-(2'-tenoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético; p.f. de 65 a 67°C.

Ejemplo 22

10

Acido N-(2'-furoíl)-2,5-dimetil-3-indolilacético; p.f. de 160 a 163°C.

Ejemplo 23

15

Acido gamma- γ -N-(2'-tenoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolil- γ -butírico; p.f. de 118 a 120°C.

Ejemplo 24

20

25

A 25 ml de ácido acético se añadieron 9 g de clorhidrato de N¹-isonicotinoíl-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazina y 4 g de ácido levulínico. La mezcla se calentó a 75°C con agitación durante 3 horas. Después de dejarla a temperatura ambiente, se añadieron 100 ml de agua. El precipitado así separado se recogió por filtración y se secó. Como resultado se obtuvieron 4,3 g de cristales crudos de ácido N-isonicotinoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético. Su p.f. fue de 146 a 149°C. Cuando el producto se recrystalizó con acetona, se obtuvo el producto puro, p.f. de 163 a 164,5°C.



Microanálisis:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado:	66,66	4,97	8,64
Hallado:	66,92	4,83	8,52

5

Su espectro de absorción infrarrojo principal,

$\lambda_{\text{max.}}^{\text{nujol}}$ (cm^{-1}): 1710, 1670.

10 Cuando se usó ciclohexano, ácido fórmico, n-hexano, dioxano o ácido butírico como disolvente, en vez de ácido acético, el derivado buscado del ácido β -indolilalifático se obtuvo con buen rendimiento, bajo las mismas condiciones de reacción en todos los casos.

15 Por el mismo método del Ejemplo 24, el clorhidrato de un derivado correspondiente de fenilhidrazina, y un derivado correspondiente de ácido alifático; se calentaron a de 70 a 80°C durante de 2,5 a 4 horas, para que reaccionaran entre sí, en ácido acético como disolvente. Como resultado se obtuvieron los siguientes derivados de ácido β -indolilalifático, con buenos rendimientos.

20

Ejemplo 25

Acido beta- β -N-(2'-furoíl)-2,5-dimetil- β -indolil- β -propiónico; p.f. de 95 a 98°C.

25

Ejemplo 26

Acido gamma- β -N-(2'-tenoíl)-2-metil-5-metoxi- β -indolil- β -butírico, p.f. de 119 a 120°C.

30

Ejemplo 27

Una mezcla de ácidos N-(p-clorobenzofíl)-2,4-di-

325664



metil- y 2,6-dimetil-3-indolilacético; p.f. de 182 a 190°C.

Ejemplo 28

5 Se añadieron 9 g de clorhidrato de N¹-isonicotinoil-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazina y 4,3 g de levulinato de metilo a 40 ml de metanol. La mezcla se trató a reflujo, con agitación, durante 5 horas. Una vez acabada la reacción, la solución en metanol se concentró a presión
10 reducida, produciendo un precipitado. El precipitado se recogió por filtración. Como resultado, se obtuvieron casi cuantitativamente cristales crudos de N-isonicotinoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de metilo. Cuando los cristales crudos se recrystalizaron con metanol se obtuvo
15 el producto puro, p.f. de 113 a 115°C.

Ejemplo 29

N-(5'-cloro-2'-tenoil)-2-metil-5-metiltio-3-indolilacetato de metilo, sustancia aceitosa.

20

Ejemplo 30

N-(2'-furoil)-5-cloro-3-indolilmalonato de dimetilo, sustancia aceitosa.

25

Ejemplo 31

N-nicotinoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de metilo, p.f. de 132 a 135°C.

Ejemplo 32

30

Se calentaron a 80°C durante 4,5 horas 3 g de

325664

18



clorhidrato de N^1 -(p-clorobenzil)-fenilhidrazina y 9,3 g de ácido levulínico. Después de dejar la mezcla a temperatura ambiente, se añadieron a la misma 50 ml de agua. El precipitado así separado se recogió por filtración y se secó. Como resultado, se obtuvieron 3,6 g de cristales crudos de ácido N -(p-clorobenzoil)-2-metil-3-indolilacético. Cuando el producto se recristalizó con etanol/agua se obtuvo el producto puro, p.f. de 124 a 127°C.

Microanálisis:

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Calculado:	65,96	4,30	4,27	10,82
Hallado:	65,66	4,21	4,38	10,78

Además, mientras se enfriaba, se obtuvo la sal sódica del compuesto, con una solución acuosa de sosa cáustica.

Ejemplo 33

5 g de clorhidrato de N^1 -(p-clorobenzoil)- N^1 -(p-metoxifenil)-hidrazina y 10 g de ácido acetovalérico se calentaron a 80°C durante 3 horas, y luego se dejaron a temperatura ambiente. La mezcla se añadió a 50 ml de agua. El precipitado así separado se recogió por filtración, se secó y se recristalizó con acetona/agua. Como resultado se obtuvieron 4,3 g de ácido gamma- \square N -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil- \square -butírico. Su p.f. fue de 106 a 109°C.

Microanálisis:

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Calculado:	65,37	5,22	3,62	9,19
Hallado:	64,94	5,21	3,48	9,00

325664



Por métodos similares a los de los Ejemplos 32 y 33, la sal de un derivado de N¹-aróil-N¹-fenilhidrazina y un derivado de un ácido cetoalifático se calentaron sin disolvente, reaccionando entre sí para producir los siguientes compuestos, con buenos rendimientos.

Ejemplo 34

Acido N-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-cloro-3-indolilacético, p.f. de 185 a 187°C.

10

Ejemplo 35

Acido N-(p-clorobenzoil)-2,5-dimetil-3-indolilacético, p.f. de 207 a 209°C.

15

Ejemplo 36

Acido N-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-fluoro-3-indolilacético, p.f. de 149 a 151°C.

20

Ejemplo 37

Acido N-benzoil-2,5-dimetil-3-indolilacético, p.f. de 165 a 167°C.

Ejemplo 38

25

Acido N-(p-metilbenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, p.f. de 155 a 156°C.

Ejemplo 39

Acido N-(p-metoxibenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, p.f. de 158 a 160°C.

Ejemplo 40

Acido alfa- \square N-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi- β -indolil \square -propiónico, p.f. de 87 a 88°C.

Ejemplo 41

5

Acido N-benzoil-2-metil-5-cloro- β -indolilacético, p.f. de 170 a 171°C.

Ejemplo 42

10

Acido N-benzoil-2-metil- β -indolilacético, p.f. de 167 a 168°C.

Ejemplo 43

15

Acido N-(p-trifluorometilbenzoil)-2-metil- β -indolilacético, p.f. de 169 a 171°C.

Ejemplo 44

20

Se añadieron a 10 ml de ácido acético 5,1 g de clorhidrato de N¹-(p-metoxifenil)-N¹-(p-metoxibenzoil)-hidrazina y 2,2 g de ácido levulínico. La mezcla se calentó a 80°C, con agitación, durante 3 horas. Después de dejarla a temperatura ambiente se añadieron 50 ml de agua. El precipitado separado se recogió por filtración, se secó, y se recristalizó con éter y éter de petróleo. Como resultado se obtuvieron 2,2 g de cristales blancos de ácido N-(p-metoxibenzoil)-2-metil-5-metoxi- β -indolilacético, p.f. de 158 a 160°C.

25

Microanálisis:

	C (%)	H (%)	N (%)	
30	Calculado:	67,98	6,42	3,96
	Hallado:	68,57	5,85	4,05

325664



En la reacción, aún cuando se usara ciclohexano, ácido fórmico, ácido láctico, n-hexano, dioxano o ácido butírico en vez de ácido acético, se obtenía el producto con un rendimiento similar.

5

Ejemplo 45

Se añadieron 2,4 g de clorhidrato de N-benzoil-N¹-fenilhidrazina y 1,1 g de ácido levulínico a 8 ml de ácido acético. La mezcla se calentó a 80°C, con agitación, durante 5 horas. Después de enfriar, se extrajo con aproximadamente 200 ml de éter seco, y el éter se separó por destilación, dando una sustancia aceitosa. Cuando se añadieron 60 ml de una solución acuosa al 30% de ácido acético, se produjeron cristales amarillos claros, que se recogieron por filtración y se lavaron con una solución acuosa de ácido acético al 50%. Como resultado se obtuvieron 1,7 g de ácido N-benzoil-2-metil-3-indolilacético blanco. Su p.f. fue de 167 a 168°C.

10

15

Microanálisis:

20

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado:	73,72	5,12	4,78
Hallado:	73,33	5,11	5,00

25

30

Cuando la sal de un derivado de N¹-aróil-N¹-fenilhidrazina y una cantidad casi equimolar de un derivado de ácido alifático se calentaron, para que reaccionasen, en un disolvente adecuado, por ejemplo ciclohexano, n-hexano, dioxano, ácido acético, ácido fórmico, ácido láctico o ácido butírico, por métodos similares a los de los ejemplos 44 y 45, se obtuvieron, con buenos rendimientos, los siguientes derivados correspondientes de ácido l-aróil-



-3-indolilalifático.

Ejemplo 46

5 Acido N-(p-clorobenzoíl)-2-metil-5-cloro-3-indolilacético, p.f. de 186 a 188°C.

Ejemplo 47

10 Acido N-(p-clorobenzoíl)-2,5-dimetil-3-indolilacético, p.f. de 206 a 209°C.

Ejemplo 48

Acido N-(p-metilbenzoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, p.f. de 154 a 156°C.

Ejemplo 49

15 Acido N-benzoíl-2-metil-5-cloro-3-indolilacético, p.f. de 169 a 172°C.

Ejemplo 50

20 Acido N-(p-metoxibenzoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, p.f. de 158 a 160°C.

Ejemplo 51

25 Acido alfa- γ -N-(p-metiltiobenzoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilpropiónico, p.f. de 172 a 174°C.

Ejemplo 52

Acido N-(p-metilbenzoíl)-2-metil-3-indolilacético, p.f. de 141 a 143°C.

325664



Ejemplo 53

2,8 g de clorhidrato de N¹-(p-clorobenzóil)-
N¹-(p-fluorofenil)-hidrazina y 1,8 g de levulinato de
5 terc-butilo se calentaron a 80°C. con agitación, en 10
ml de terc-butanol, durante 8 horas. Después de dejar re
posar la mezcla durante la noche, el terc-butanol se sepa
ró por destilación bajo presión reducida, y el residuo se
lavó cuidadosamente con etanol/agua. Como resultado, se
10 obtuvieron 1,5 g de (p-clorobenzóil)-2-metil-5-fluoro-3-
indolilacetato de terc-butilo, amarillo claro; p.f. de
65 a 68°C.

En la síntesis de un acetato N-aroílo-3-indoli-
lialifático, en la que reaccionan el correspondiente deri-
15 vado de N¹-aroílo-N¹-fenilhidrazina y el correspondiente
éster de ácido alifático, si se usa el correspondiente al
cohol, o el propio éster, como disolvente, se obtiene el
derivado buscado de éster de ácido N-aroíloindolilalifáti-
co.

20 Por un método similar al del Ejemplo 53, se ob-
tienen los siguientes derivados.

Ejemplo 54

N-(p-metoxibenzoílo)-5-metoxi-3-indolilacetato
25 de etilo, sustancia aceitosa.

Ejemplo 55

N-benzoílo-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de
bencilo, p.f. de 85 a 87°C.

Ejemplo 56

N-(p-clorobenzoíl)-2-metil-5-nitro-3-indolilace-
tato de metilo, p.f, de 153 a 157°C.

Ejemplo 57

5

N-(beta-naftoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilace-
tato de metilo, p.f. de 124 a 126°C.

Ejemplo 58

10

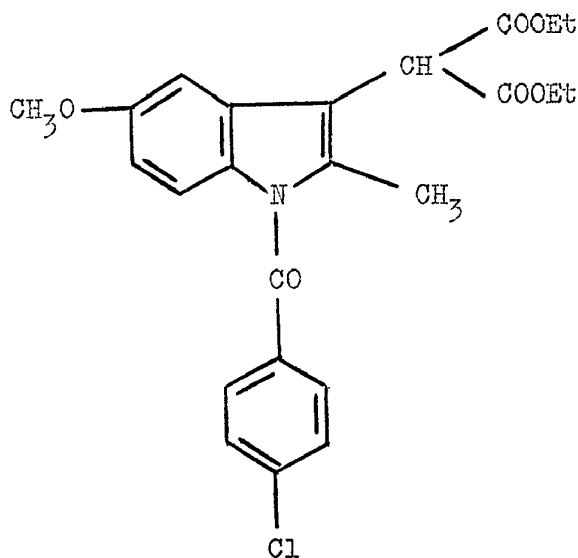
N-(p-metiltiobenzoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indoli-
lacetato de terc-butilo, sustancia aceitosa.

Ejemplo 59

15

N-(p-clorobenzoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilma-
lonato de dietilo

20



25

Ejemplo 60

30

N-benzoíl-2-metil-3-indolilcarboxilato de etilo,

325664



p.f. de 96 a 98°C.

Ejemplo 61

2 g de clorhidrato de N¹-(p-metoxifenil)-N¹-(p-
 5 clorobenzóil)-hidrazina y 8,5 g de ácido levulínico se ca-
 lentaron a 70°C, con agitación, durante 3 horas. Después
 de dejarla reposar a temperatura ambiente durante la no-
 che, la mezcla se lavó concienzudamente con 60 ml de agua
 fría. Como resultado se obtuvieron cuantitativamente unos
 10 cristales crudos marrones de ácido N-(p-clorobenzóil)-2-
 metil-5-metoxi-3-indolilacético. Su p.f. fue de 144 a
 148°C. Cuando se recrystalizaron con éter etílico, se obtu-
 vo el producto puro, blanco, p.f. de 157 a 158°C.

Microanálisis:

15		C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
	Calculado:	63,78	4,48	3,92	9,93
	Hallado:	63,95	4,46	3,88	10,11

Peso molecular.- Calculado: 357,5; Hallado: 358 (por el
 método Rast).

20 Espectro de absorción infrarrojo principal, $\lambda_{\text{max.}}^{\text{nujol}}$ (cm⁻¹):
 1685, 1472, 1310, 1218, 1145

Ejemplo 62

Se añadieron a 25 ml de metanol 3 g de clorhi-
 25 drato de N¹-(p-metoxifenil)-N¹-(p-clorobenzóil)-fenilhi-
 drazina y 1,3 g de levulinato de metilo. La mezcla se
 trató a reflujo lentamente durante 8 horas. Después de
 dejarla reposar durante la noche, el metanol se separó
 por destilación bajo presión reducida, y el residuo se la
 30 vó bien con agua. Como resultado se obtuvieron cuantitati-



vamente unos cristales crudos marrón claro de N-(p-clorobenzóil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de metilo. Cuando se recrystalizaron con metanol/agua, se obtuvo el producto puro, casi blanco, p.f. de 39 a 90°C.

5 Microanálisis:

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Calculado:	64,60	4,87	3,77	9,54
Hallado:	64,37	5,00	3,74	9,60

Peso molecular.- Calculado: 371,5; Hallado: 372 (método

10 Rast)

Espectro de absorción infrarrojo principal, $\lambda_{\text{max.}}^{\text{nujol}}$ (cm⁻¹):

1732, 1670, 1322, 1188, 1168

Espectro de absorción ultravioleta, $\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}}$ (m μ): 319

Ejemplo 63

15

4,3 g de clorhidrato de N¹-(p-etoxifenil)-N¹-(p-clorobenzóil)-hidrazina y 12,4 g de ácido levulínico se calentaron a 80°C durante 3 horas, y luego se dejaron reposar a temperatura ambiente durante una noche.

20

Se añaden 50 ml de agua a la mezcla de reacción, y el producto precipitado se recoge por filtración, y se seca. Como resultado, se obtuvieron 7,2 g de cristales crudos de ácido N-(p-clorobenzóil)-2-metil-5-etoxi-3-indolilacético. Cuando se recrystalizaron con etanol/agua,

25

se obtuvieron cristales de p.f. comprendido entre 161 y 164°C.

Microanálisis:

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Calculado:	64,60	4,87	3,76	9,86
30 Hallado:	64,56	4,73	3,43	9,62

325664



Incluso si en la reacción se usa un sulfato o fosfato del derivado de hidrazina, en vez de su clorhidrato, se obtienen resultados similares.

Ejemplo 64

5

Se calentaron a 80°C durante 3 horas 9,0 g de clorhidrato de N¹-(p-metoxifenil)-N¹-(p-bromobenzóil)-hidrazina, 3,5 g de ácido levulínico y 11 ml de ácido acético. Después de dejar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales separados se recogieron por filtración y se secaron. Como resultado se obtuvieron 10,0 g de cristales crudos de ácido N-(p-bromobenzóil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético. Cuando se recristalizaron con etanol/agua, se obtuvieron 8,3 g de cristales blancos, p.f. de 162 a 164°C.

10

15

Microanálisis:

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
Calculado:	56,74	4,00	3,48	19,87
Hallado:	57,15	4,18	3,37	19,73

20

Ejemplo 65

Se calentaron a 80°C durante 3 horas 11,4 g de clorhidrato de N¹-(p-metoxifenil)-N¹-(p-fluorobenzóil)-hidrazina y 35,3 g de ácido levulínico. Después de dejar la mezcla a temperatura ambiente, se le añadieron 50 ml de agua, y los cristales separados se recogieron por filtración y se secaron. Como resultado se obtuvieron 10,1 g de cristales crudos de ácido N-(p-fluorobenzóil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético. Cuando se recristalizaron con etanol/agua, se obtuvieron 7,5 g de cristales blancos,

25

30

325664



p.f. de 148 a 150°C.

Microanálisis:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado:	66,85	4,72	4,10
5 Hallado:	66,54	4,68	4,04

Ejemplo 66

Se añadieron 7,5 g de clorhidrato de N¹-(p-metoxifenil)-N¹-(p-clorobenzoil)-hidrazina y 5 g de anida de ácido levulínico a 10 ml de ácido acético, y se añadió además cloruro de cinc. La mezcla se calentó con agitación. El precipitado resultante se recogió por filtración y se recrystalizó con alcohol/agua. Como resultado se obtuvo N-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetamida. Su p.f. fue de 216 a 218°C.

Ejemplo 67

1 g de clorhidrato de N¹-(p-metoxifenil)-N¹-(p-clorobenzoil)-hidrazina y 1 g de ácido acetonilmalónico se calentaron a 145°C durante 5 min, y luego se bajó lentamente la temperatura. Una vez fría la mezcla, se disolvió con adición de 2 ml de ácido acético. Se añadieron 5 ml de agua, y los cristales así producidos se recogieron por filtración y se secaron. Como resultado se obtuvieron 1,2 g de polvo. El polvo se recrystalizó con éter/éter de petróleo, y luego con etanol/agua. Así se obtuvieron 0,6 g de cristales blancos de ácido 1-(p-clorobenzoil)-2-metoxi-3-indolilacético. Su p.f. fue de 150 a 153°C.

En la reacción, incluso si la mezcla se calienta a aproximadamente 80°C en ácido acético, se obtiene

325664



ácido N-(p-clorobenzoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, casi con el mismo rendimiento.

Por el mismo método se obtuvieron los siguientes derivados de ácido N-aroíl-3-indolilalifático.

5

Ejemplo 68

Acido N-(p-clorobenzoíl)-3-metil-5-cloro-3-indolilacético, p.f. de 184 a 186°C.

10

Ejemplo 69

Acido N-(p-clorobenzoíl)-2,5-dimetil-3-indolilacético, p.f. de 208 a 209°C.

15

Ejemplo 70

Acido N-benzoíl-2-metil-5-cloro-3-indolilacético, p.f. de 170 a 172°C.

20

Ejemplo 71

Acido N-(p-metilbenzoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, p.f. de 155 a 156°C.

25

Ejemplo 72

Acido N-(p-metoxibenzoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, p.f. de 159 a 161°C.

30

Ejemplo 73

Acido N-(p-clorobenzoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, p.f. de 107 a 110°C.

Ejemplo 74

Acido alfa- \sphericalangle N-(p-metiltiobenzoíl)-2-metil-5-me



toxi-3-indolil-7-propiónico, p.f. de 173 a 175°C.

Ejemplo 75

5 Acido N-(p-bromobenzóil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, p.f. de 162 a 164°C.

Ejemplo 76

10 Acido N-(p-clorobenzóil)-2-metil-3-indolilacético, p.f. de 125 a 127°C.

Ejemplo 77

15 2,4 g de clorhidrato de N¹-nicotinoil-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazina y 2,0 g de ácido acetnilmalónico se calentaron a 35°C, con agitación, en 10 ml de ácido acético, durante 3 horas. Después de dejar enfriar, la mezcla se añadió a 25 ml de agua, para producir el precipitado, que luego se recogió por filtración y se secó. Como resultado se obtuvieron 2,1 g de cristales crudos de ácido N-nicotinoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético. Cuando se 20 recrystalizaron con acetona, se obtuvo el producto puro, p.f. de 188 a 189°C.

Microanálisis:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado:	66,66	4,97	8,64
25 Hallado:	66,82	5,13	8,43

Además, también se obtendría el producto buscado aunque se hicieran condensaran sin disolvente el clorhidrato de N¹-nicotinoil-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazina y el ácido acetnilmalónico.

30 Cuando el correspondiente derivado de hidrazina

325664



y el correspondiente derivado de ácido dicarboxílico se calentaron, con agitación, durante de 3 a 4 horas, en ácido acético, de forma similar al ejemplo anterior, se obtuvo lo siguiente.

5

Ejemplo 78

Acido N-isonicotinoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, p.f. de 145 a 147°C.

10

Ejemplo 79

Acido N-(2'-tenoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilbutírico, p.f. de 118 a 121°C.

15

Ejemplo 80

Acido N-(2'-furoíl)-2,5-dimetil-3-indolilacético, p.f. de 161 a 163°C.

20

Ejemplo 81

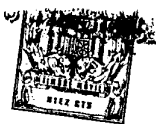
Acido beta- \sphericalangle N-(2'-furoíl)-2,5-dimetil-3-indolil \sphericalangle -propiónico, p.f. de 92 a 95°C.

25

Ejemplo 82

Se trataron a reflujo durante 16 horas 9,0 g de clorhidrato de N¹-nicotinoíl-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazina, 4,5 g de ácido levulínico y 60 ml de metanol. Después de dejar reposar la mezcla durante la noche, el metanol se separó por destilación, y el residuo se lavó bien con una solución acuosa de carbonato sódico al 5%. Como resultado se obtuvo N-nicotinoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de metilo, marrón claro. Cuando el producto se recristali

30



zó con metanol y agua, se obtuvo el producto puro, p.f. de 133 a 135°C.

Microanálisis:

	C (%)	H (%)	N (%)
5 Calculado	67,44	5,36	8,28
Hallado:	67,20	5,00	7,94

De forma similar a la del ejemplo anterior, se obtuvieron las siguientes sustancias aceitosas.

Ejemplo 83

10

N-(2-tenoíl)-2-metil-5-metoxiindolilacetato de etilo.

Ejemplo 84

15

N-(5-cloro-2-tenoíl)-2-metil-5-metoxiindolilacetato de metilo.

Ejemplo 85

20

N-(2-furoíl)-2-metil-5-metoxiindolilacetato de metilo.

Ejemplo 86

25

Se trataron a reflujo durante 16 horas 6,0 g de clorhidrato de N¹-(p-metoxifenil)-N¹-(p-clorobenoíl)-hidrazina, 2,9 g de ácido levulínico y 40 ml de metanol absoluto. Después de dejar reposar la mezcla durante la noche, el metanol se separó por destilación, y el residuo se lavó bien con agua. Como resultado se obtuvieron 4,8 g de cristales crudos, de color marrón claro, de 1-(p-clorobenoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de metilo. Cuando

30

325664¹⁸



se recristalizaron con metanol/agua, se obtuvieron cristales blancos, p.f. de 88 a 91°C.

Ejemplo 87

5 Se trataron a reflujo durante 8 horas 5,0 g de
N¹-(p-metoxifenil)-N¹-(p-clorobenzóil)-hidrazina, 3,0 g.
de ácido levulínico y 30 ml de etanol absoluto, añadién-
dose a los mismos una pequeña cantidad de ácido clorhídri-
co. Después se separó el etanol por destilación, y se añ-
10 dió agua. El precipitado así producido se recogió por fil-
tración y se lavó bien con etanol/agua. Como resultado se
obtuvieron cristales crudos de 1-(p-clorobenzóil)-2-metil-
-5-metoxi-3-indolilacetato de etilo, de p.f. 92 - 95°C.

15 De forma similar a la del Ejemplo 86 u 87, se
obtuvieron los siguientes compuestos.

Ejemplo 88

1-(p-clorobenzóil)-2-metil-5-nitro-3-indolilace-
tato de metilo, p.f. de 165 a 167°C.

20

Ejemplo 89

1-(p-bromobenzóil)-2-metil-5-metoxi-3-indolila-
cetato de metilo, p.f. de 105 a 107°C.

25

Ejemplo 90

1-(p-clorobenzóil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil-
carboxilato de etilo, p. f. de 97 a 98°C.

Ejemplo 91

30 1-(beta-naftóil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilace-



tato de metilo, p.f. de 125 a 128°C.

Ejemplo 92

5 gamma- γ -1-(p-clorobenzóil)-5-metil-3-indolil-7-
butirato de metilo, sustancia aceitosa.

Ejemplo 93

10 Se añadieron 9,1 g de acetaldehído N¹-(p-cloro-
benzóil)-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazona a 50 g de ácido levu-
línico. Se introdujeron en la mezcla, enfriando con hielo,
1,46 g de cloruro de hidrógeno gaseoso seco. Luego se ele-
vó lentamente la temperatura, y se calentó la mezcla a
76°C durante 1,5 horas. Después de dejar reposar la mezcla
15 de reacción durante la noche, se añadió a la misma gran
cantidad de agua. Como resultado se produjo una sustan-
cia resinosa. El producto se disolvió en alcohol o en
cloroformo. La solución se purificó haciéndola pasar por
una columna de carbono activo o sílice, y luego se recris-
talizó con acetona/agua. Así se obtuvieron cristales en
20 aguja, de ácido N-(p-clorobenzóil)-2-metil-5-metoxi-3-in-
dolilacético.

El punto de fusión del producto fue de 142 a
144°C. Repitiendo más la recristalización se obtuvo el
producto puro, p.f. de 150 a 151°C.

25 Los siguientes compuestos se produjeron de for-
ma similar.

Ejemplo 94

30 Acido N-nicotinoil-2-metil-5-metoxi-3-indolila-
cético, p.f. de 184 a 186°C.

325664



Ejemplo 95

Acido N-(2'-furoíl)-2,5-dimetil-3-indolilacético, p.f. de 159 a 161°C.

Ejemplo 96

5

Acido gamma- \square N-(2'-tenoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolil \square -butírico, p. f. de 118 a 120°C.

Ejemplo 97

10

Acido N-isonicotinoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, p.f. de 163 a 165°C.

Ejemplo 98

15 N-nicotinoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de metilo, p.f. de 128 a 130°C.

Ejemplo 99

Acido N-(p-clorobenzoíl)-2-metil-3-indolilacético, p.f. de 124 a 127°C.

20

Ejemplo 100

Acido gamma- \square N-(p-clorobenzoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolil \square -butírico, p.f. de 106 a 109°C.

Ejemplo 101

25

Acido N-(p-clorobenzoíl)-2-metil-5-fluoro-3-indolilacético, p.f. de 149 a 151°C.

Ejemplo 102

30

Acido N-benzoíl-2,5-dimetil-3-indolilacético,

325664



p.f. de 163 a 166°C.

Ejemplo 103

5 Acido N-(p-metilbenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, p.f. de 154 a 156°C.

Ejemplo 104

10 Acido N-(p-metoxibenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, p.f. de 158 a 160°C.

Ejemplo 105

Acido N-benzoil-2-metil-5-cloro-3-indolilacético, p.f. de 165 a 168°C.

Ejemplo 106

15 Acido N-benzoil-2-metil-3-indolilacético, p.f. de 167 a 168°C.

Ejemplo 107

20 Acido N-(p-bromobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, p.f. de 163 a 164°C.

Ejemplo 108

25 Acido N-(p-fluorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, p.f. de 149 a 150°C.

Ejemplo 109

30 Se añadieron 4,6 g de acetaldehído N¹-(p-metoxifenil)-N¹-(p-clorobenzoil)-hidrazona y 4,8 g de ácido acetilmalónico a 10 ml de ácido acético, que contenían 0,8

325664



g de ácido clorhídrico seco.

La mezcla se calentó a de 80 a 100°C con agitación, durante 1,5 horas. Después de añadirla a agua fría, se agitó la mezcla lo suficiente. Como resultado se obtuvo una sustancia resinosa.

La sustancia se purificó por separación mediante cromatografía en columna y recristalización con acetona/agua. Como resultado se obtuvo ácido N-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético. Su punto de fusión fue de 150 a 152°C.

De forma similar se produjeron los siguientes compuestos.

Ejemplo 110

Acido N-nicotinoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, p.f. de 187 a 189°C.

Ejemplo 111

Acido N-(2'-furoil)-2,5-dimetil-3-indolilacético, p.f. de 158 a 161°C.

Ejemplo 112

Acido N-(p-clorobenzoil)-2,5-dimetil-3-indolilacético, p.f. de 202 a 205°C.

Ejemplo 113

Acido N-(p-metilbenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, p.f. de 154 a 156°C.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en el Japón el 19 de Abril de 1.965, bajo el número

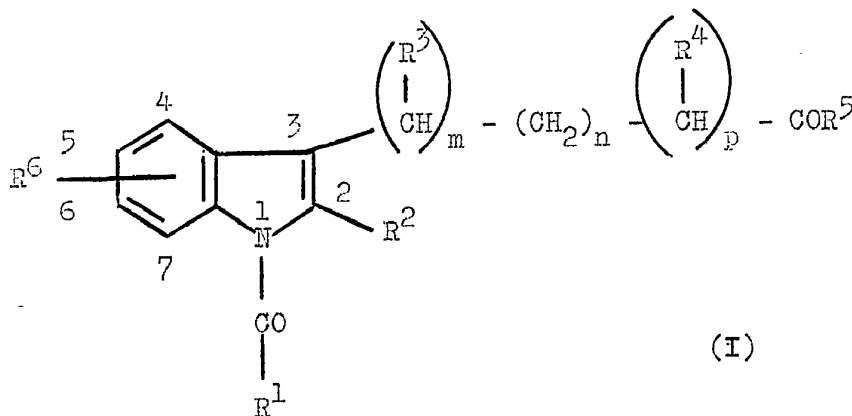


ro 23073/65; 26 de Abril de 1.965, números 24928/65,
24929/65 y 24930/65; 30 de Noviembre de 1.965, números
73856/65 y 73857/65; 7 de Diciembre de 1.965, número
75430/65; 8 de Diciembre de 1.965, números 75792/65 y
5 75793/65; 29 de Diciembre de 1.965, números 81794/65,
81795/65 y 81796/65; 20 de Enero de 1.966, número 3187/66;
31 de Enero de 1.966, número 5754/66 y 7 de Febrero de
1.966, números 7276/66 y 7277/66, se acoge a los benefi-
cios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad
10 Industrial.

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-
te de Invención en España, por VEINTE años, son los si-
guientes:

15 1.- Procedimiento para producir compuestos de
ácido 3-indolilalifático, de fórmula:

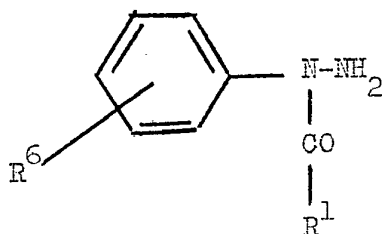


325664

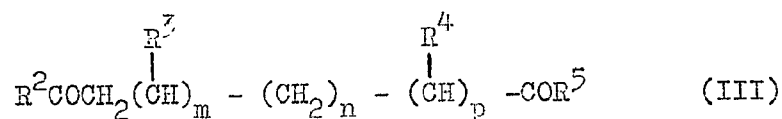


donde R^1 es un anillo aromático no sustituido, o sustituido con alcohol inferior, alcoxi, alcoholitio o halógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros o 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y no sustituido o sustituido con halógeno o alcohol; R^2 y R^3 son átomos de hidrógeno o grupos alcohol inferior; R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo carboxi o alcoxycarbonilo; R^5 es un grupo alcoxi que tiene 4 o menos átomos de carbono, benciloxi, amino o hidroxil; R^6 es un grupo alcohol inferior, alcoxi alcoholitio o nitro, o un átomo de halógeno, en posición 4, 5 ó 6; m y p son 0 ó 1; y n es 0 o un número entero de 1 a 3; el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fenilhidrazina N^1 -acilada, de fórmula:

15



donde R^1 y R^6 tienen los mismos significados antes definidos, y R^6 está en posición meta o para respecto al grupo hidrazino, en este caso, con un compuesto ácido de alifático de fórmula:



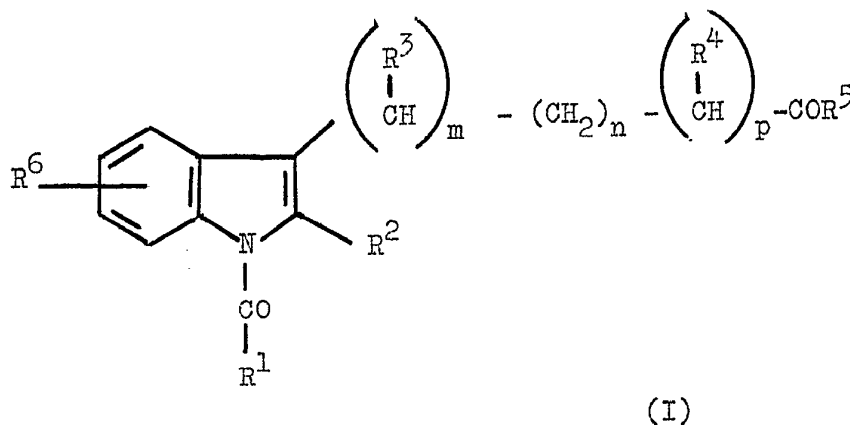
20 donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , n y p tienen los mismos signifi

325664



cados antes indicados, para producir el compuesto de ácido 3-indolilalifático (I).

2.- Un procedimiento para producir compuestos de ácido 3-indolilalifático de la fórmula

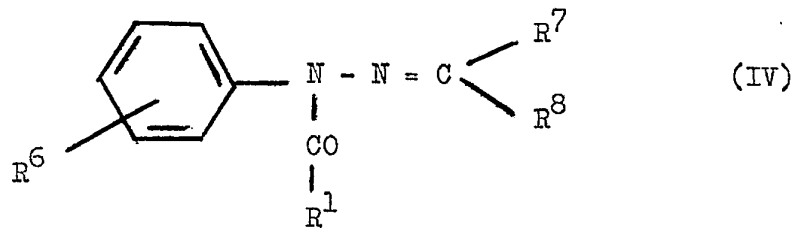


5 donde R^1 es un anillo aromático no sustituido, o sustituido con alcohol inferior alcoxi, alcoholitio o halógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros o de 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y no sustituido o sustituido con halógeno o alcohol; R^2 y

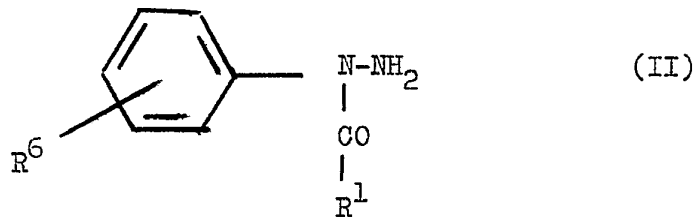
10 R^3 son átomos de hidrógeno o grupos alcohol inferior; R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo carboxi o grupo alcoxycarbonilo; R^5 es un grupo alcoxi que tiene 4 o menos átomos de carbono, benciloxi, amino o hidroxii; R^6 es un grupo alcohol inferior, alcoxi, alcoholitio o nitro, o un

15 átomo de halógeno, en posición 4, 5 ó 6; m y p son 0 ó 1; y n es 0 o un entero de 1 a 3; el cual procedimiento comprende descomponer un compuesto de fenilhidrazona N^1 -acilada, de fórmula:

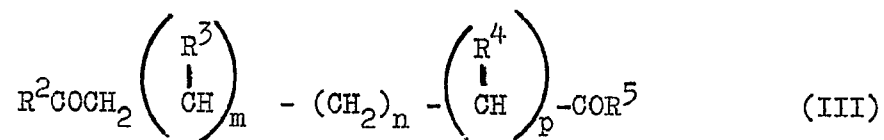
325664



5 donde R¹ y R⁶ tienen los mismos significados antes indicados, y R⁶ está en posición meta o para respecto al grupo hidrazino, y R⁷ y R⁸ son átomos de hidrógeno o grupos alcohilo no sustituidos, o grupos alcohilo que tienen uno o más grupos halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, o fenilo, con un agente de descomposición, para producir un compuesto de fenilhidrazina N¹-acilada, de fórmula:



10 donde R¹ y R⁶ tienen los mismos significados antes indicados, y hacer reaccionar el resultante compuesto de fenilhidrazina N¹-acilada con un compuesto de ácido alifático, de fórmula:



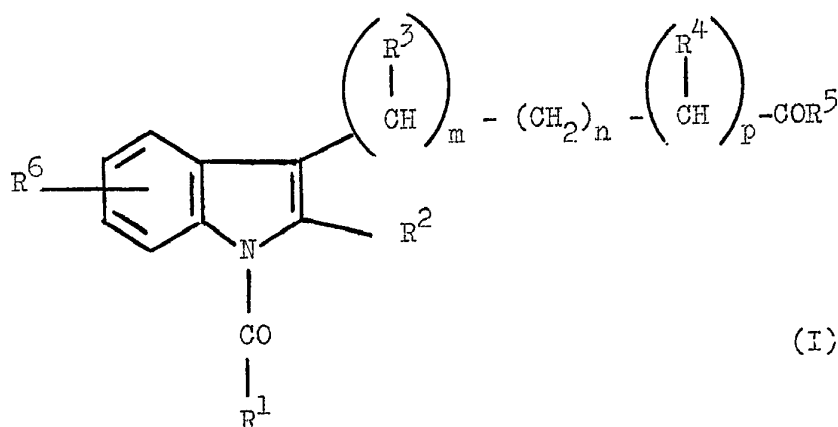
12 donde R², R³, R⁴, R⁵, m, n y p tienen los mismos signifi-

325664



cados antes indicados, para producir el compuesto de ácido 3-indolilalifático (I).

3.- Procedimiento para producir compuestos de ácido 3-indolilalifático de fórmula:



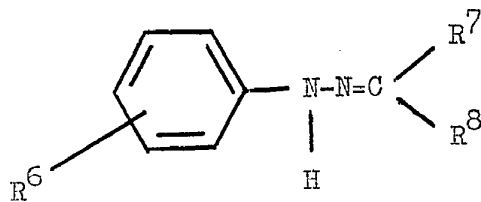
5 donde R^1 es un anillo aromático no sustituido, o sustituido con alcohol inferior, alcoxi, alcoholitio o halógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros o de 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y no sustituido o sustituido con halógeno o alcohol; R^2 y

10 R^3 son átomos de hidrógeno o grupos alcohol inferior; R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo carboxi o alcoxi-carbonilo; R^5 es un grupo alcoxi que tiene 4 o menos átomos de carbono, benciloxi, amino o hidroxilo; R^6 es un grupo alcohol inferior, alcoxi, alcoholitio o nitro, o un

15 átomo de halógeno, en posición 4, 5 ó 6; m y p son 0 o 1; y n es 0 o un entero de 1 a 3; el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fenilhidrazona, de fórmula:

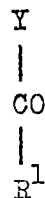
325664

18



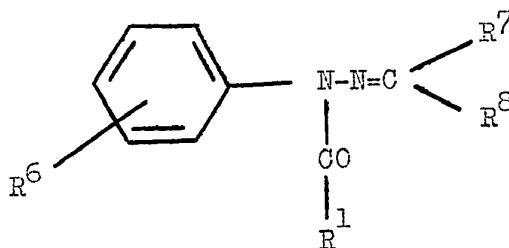
(V)

donde R^6 tiene el mismo significado antes indicado, y está en posición meta o para respecto al grupo hidrazino, y R^7 y R^8 son átomos de hidrógeno o grupos alquilo no sustituidos, o grupos alquilo que tienen uno o más grupos halógeno, hidroxilo, alcoxi o alcoxycarbonilo, o grupos fenilo, con un compuesto que tiene la fórmula:



(VI)

donde R^1 tiene los mismos significados antes indicados, e Y representa un halógeno o un resto de éster, para formar un compuesto de fenilhidrazona N^1 -acilada, de fórmula:



(IV)

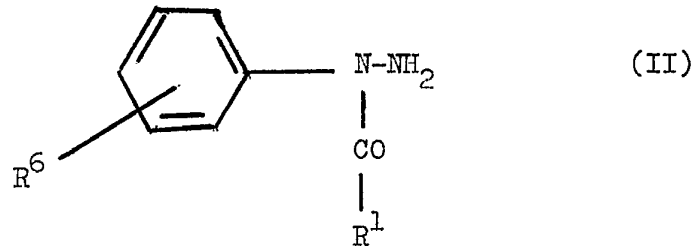
donde R^1 , R^6 , R^7 y R^8 tienen los mismos significados antes indicados; descomponer el resultante compuesto de fenilhidrazona N^1 -acilada, con un agente de descomposición,

12

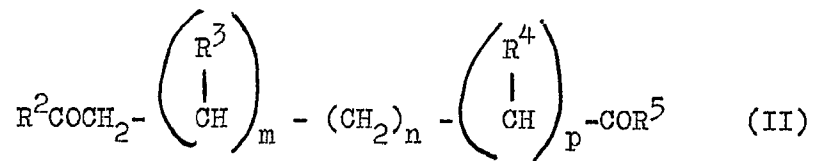
325664



para producir un compuesto de fenilhidrazina N¹-acilada, de fórmula:



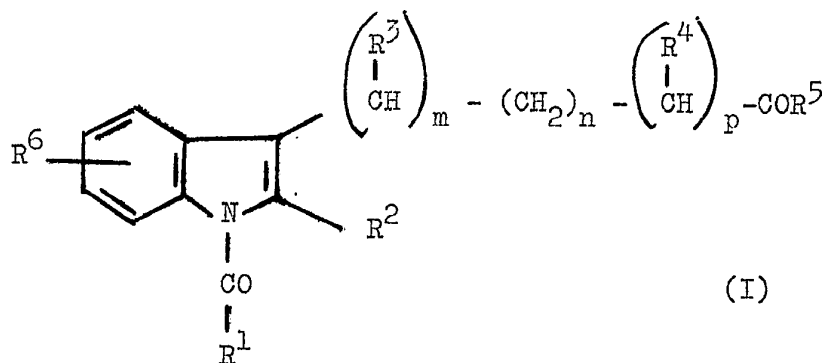
5 donde R¹ y R⁶ tienen los mismos significados antes indicados; y hacer reaccionar el resultante compuesto de fenilhidrazina N¹-acilada con un compuesto de ácido alifático, de fórmula:



donde R², R³, R⁴, R⁵, m, n y p tienen los mismos significados antes indicados, para producir el compuesto de ácido 3-indolilalifático (I).

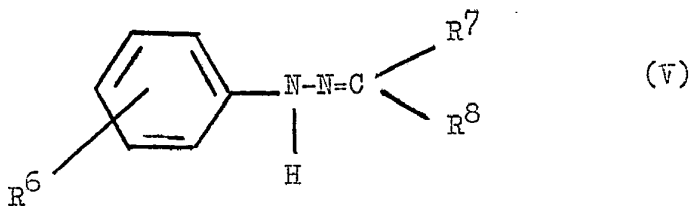
10

4.- Procedimiento para producir compuestos de ácido 3-indolilalifático, de fórmula:

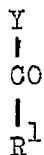




donde R^1 es un anillo aromático no sustituido, o sustituido, con alcohol inferior, alcoxi, alcoholitio o halógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros o de 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y no sustituido o sustituido con halógeno o alcohol; R^2 y R^3 son átomos de hidrógeno o grupos alcohol inferior; R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo carboxi o alcoxi-carbonilo; R^5 es un grupo alcoxi que tiene 4 o menos átomos de carbono, benciloxi, amino o hidroxil; R^6 es un grupo alcohol inferior, alcoxi, alcoholitio o nitro, o un átomo de halógeno, en posición 4, 5 ó 6; m y p son 0 o 1; y n es 0 o un entero de 1 a 3; el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fenilhidrazona, de fórmula:



donde R^6 tiene el mismo significado antes indicado, y está en posición meta o para respecto al grupo hidrazino, y R^7 y R^8 son átomos de hidrógeno o grupos alcohol no sustituidos, o grupos alcohol que tienen uno o más grupos halógeno, hidroxil, alcoxi o alcoxycarbonilo, o fenilo, siendo relativamente débil el enlace $-N=C$ del compuesto (V), con un compuesto que tiene la fórmula:

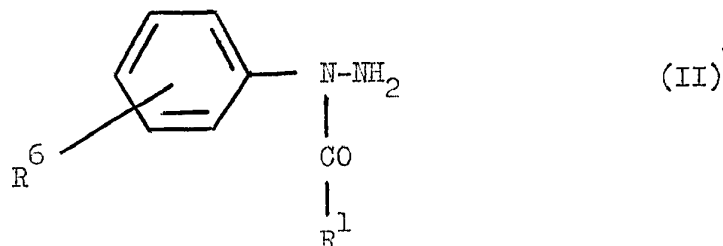


325664

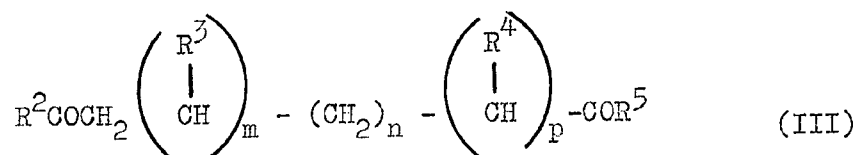
18



donde R^1 tiene el mismo significado antes indicado, e Y representa un halógeno o un resto de éster, para producir un compuesto de fenilhidrazina N^1 -acilada, de fórmula:

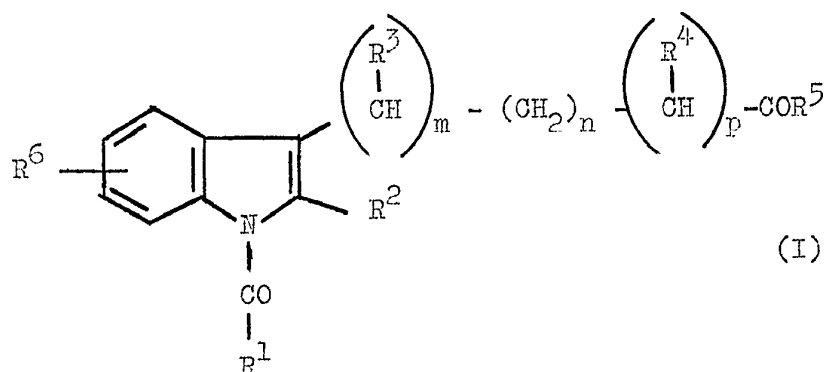


5 donde R^1 y R^6 tienen los mismos significados antes indicados, y hacer reaccionar el resultante compuesto de fenilhidrazina N^1 -acilada con un compuesto de ácido alifático, de fórmula:



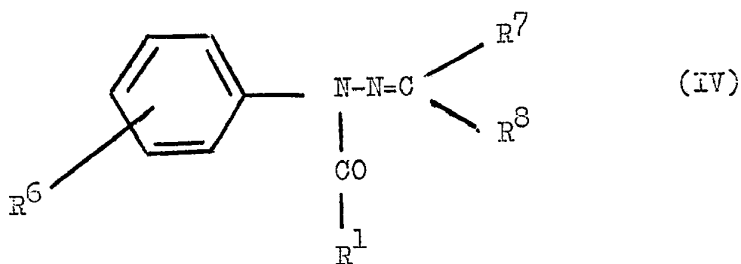
10 donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , n y p tienen los mismos significados antes indicados, para producir el compuesto de ácido β -indolilalifático (I).

5.- Procedimiento para producir compuestos de ácido β -indolilalifático, de fórmula:



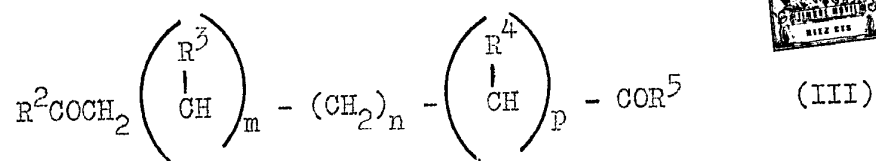


donde R^1 es un anillo aromático no sustituido, o sustituido, con alcohol inferior, alcoxi, alcoholitio o halógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros o de 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y no sustituido o sustituido con halógeno o alcohol; R^2 y R^3 son átomos de hidrógeno o grupos alcohol inferior; R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo carboxi o alcoxi-carbonilo; R^5 es un grupo alcoxi que tiene 4 o menos átomos de carbono, benciloxi, amino o hidroxil; R^6 es un grupo alcohol inferior, alcoxi, alcoholitio o nitro, o un átomo de halógeno, en posición 4, 5 ó 6; m y p son 0 ó 1; y n es 0 o un entero de 1 a 3; el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fenilhidrazona N^1 -acilada, de fórmula:



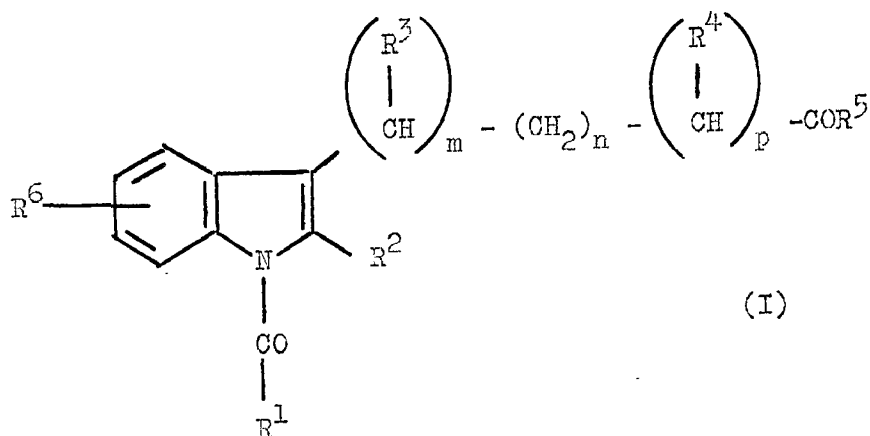
donde R^1 y R^6 tienen los mismos significados antes indicados, y R^6 está en posición meta o para respecto al grupo hidrazino, y R^7 y R^8 son átomos de hidrógeno o grupos alcohol no sustituidos, o grupos alcohol que tienen uno o más grupos halógeno, hidroxil, alcoxi o alcoxycarbonilo, o fenilo, con un compuesto de ácido alifático, de fórmula:

325664



donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , n y p tienen los mismos significados antes indicados, para producir el compuesto de ácido 3-indolilalifático (I).

5 6.- Procedimiento para producir compuestos de ácido 3-indolilalifático, de fórmula:



donde R^1 es un anillo aromático no sustituido, o sustituido con alcoholo inferior, alcoxi, alcoholitio o halógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros o de 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y no sustituido o sustituido con halógeno o alcoholo; R^2 y R^3 son átomos de hidrógeno o grupos alcoholo inferior; R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo carboxi o alcoxi-carbonilo; R^5 es un grupo alcoxi que tiene 4 o menos átomos de carbono, benciloxi, amino o hidroxii; R^6 es un grupo alcoholo inferior, alcoxi, alcoholitio o nitro, o un

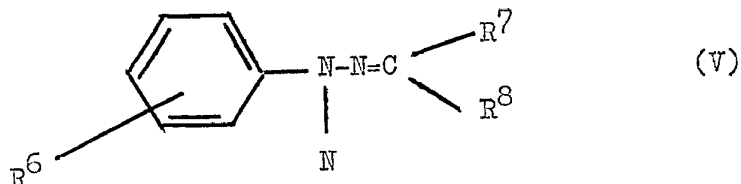
10

15

325664

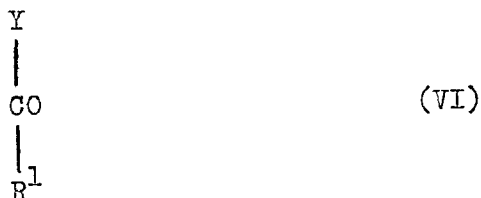


átomo de halógeno, en posición 4, 5 y 6; m y p son 0 ó 1; y n es 0 o un entero de 1 a 3; el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fenilhidrazona, de fórmula:



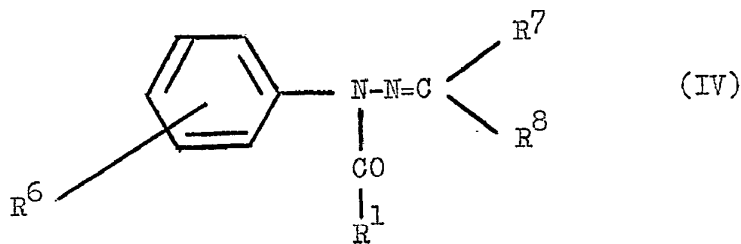
5 donde R^6 tiene el mismo significado antes indicado, y está en posición meta o para respecto al grupo hidrazino, y R^7 y R^8 son átomos de hidrógeno o grupos alcohilo no sustituidos, o grupos alcohilo que tienen uno o más grupos halógeno, hidroxilo, alcoxi o alcoxycarbonilo, o fénilo, con un compuesto que tiene la fórmula:

10



donde R^1 tiene el mismo significado antes indicado, e Y representa un halógeno o un resto de éster, para dar un compuesto de fenilhidrazona N^1 -acilada, de fórmula:

13

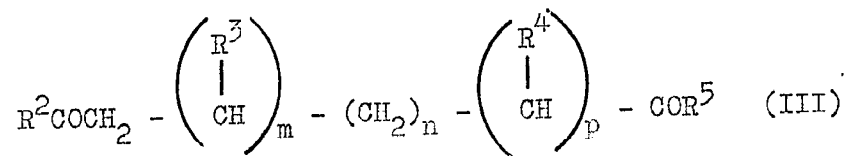


325664

18 M

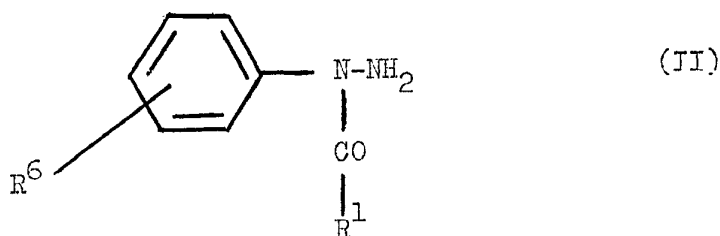


donde R^1 , R^6 , R^7 y R^8 tienen los mismos significados antes indicados; hacer reaccionar el resultante compuesto de fenilhidrazona N^1 -acilada con un compuesto de ácido alifático, de fórmula:



5 donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , n y p tienen los mismos significados antes indicados, para producir el compuesto de ácido β -indolilalifático (I).

7.- Procedimiento para producir un compuesto de fenilhidrazina N^1 -acilada, de fórmula:

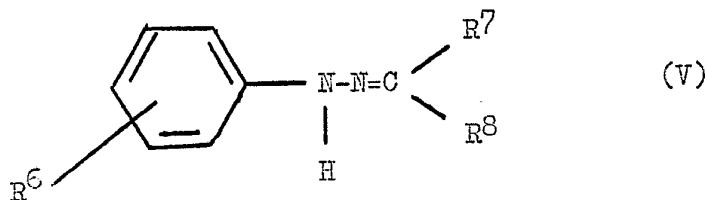


10 donde R^1 es un anillo aromático no sustituido, o sustituido con alcoholo inferior, alcoxi, alcoholitio o halógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros o de 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y no sustituido o sustituido con halógeno o alcoholo, y R^6

15 es un grupo alcoholo inferior, alcoxi, alcoholitio o nitró, o un átomo de halógeno, en posición meta o para respecto al grupo hidrazino; el cual procedimiento compren-



de hacer reaccionar un compuesto de fenilhidrazona de fórmula:



5 donde R^6 tiene el mismo significado antes indicado, y R^7 y R^8 son átomos de hidrógeno o grupos alcohilo no sustituidos, o grupos alcohilo que tienen uno o más grupos halógeno, hidroxilo, alcoxi o alcoxicarbonilo, o fenilo, siendo relativamente débil el enlace $\text{---} \text{N} = \text{C} <$ del compuesto (V), con un compuesto que tiene la fórmula:

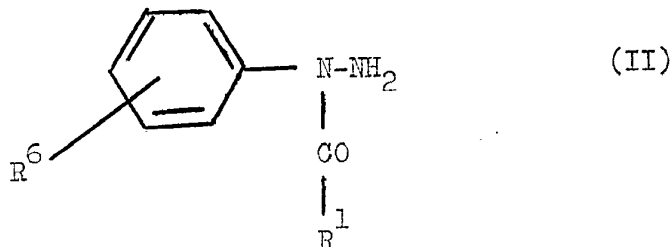


10 donde R^1 tiene el mismo significado antes indicado, e Y representa un halógeno o un resto de éster, para producir un compuesto de fenilhidrazina N^1 -acilada (II).

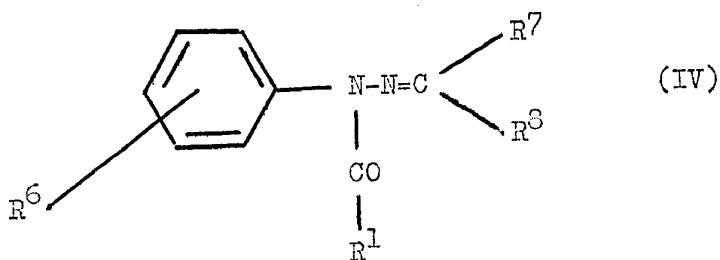
8.- Procedimiento para producir un compuesto de fenilhidrazina N^1 -acilada, de fórmula:

325664

18 MA



donde R^1 es un anillo aromático no sustituido, o sustituido con alcoholo inferior, alcoxi, alcoholitio o halógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros o de 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y no sustituido o sustituido con halógeno o alcoholo, y R^6 es un grupo alcoholo inferior, alcoxi, alcoholitio o nitro, o un átomo de halógeno en posición meta o para respecto al grupo hidrazino; el cual procedimiento comprende descomponer un compuesto de fenilhidrazona N^1 -acilada, de fórmula:



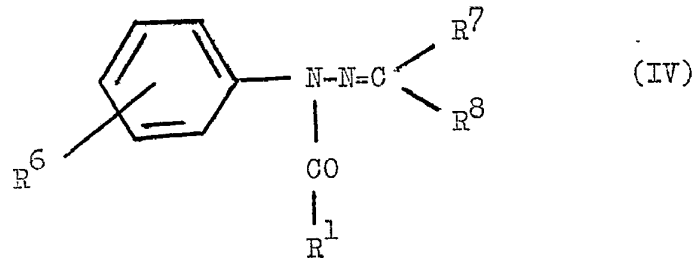
donde R^1 y R^6 tienen los mismos significados antes indicados, y R^7 y R^8 son átomos de hidrógeno o grupos alcoholo no sustituidos, o grupos alcoholo que tienen uno o más grupos halógeno, hidroxilo, alcoxi o alcoxycarbonilo, o fenilo, con un agente de descomposición, para producir un compuesto de fenilhidrazina N^1 -acilada (II).

325664

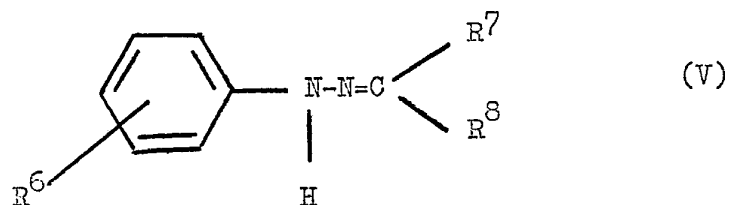
18



9.- Procedimiento para producir un compuesto de fenilhidrazona N¹-acilada, de fórmula:



donde R¹ es un anillo aromático no sustituido, o sustituido con alcoholo inferior, alcoxi, alcoholitio o halógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros o de 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y no sustituido o sustituido con halógeno o alcoholo, y R⁶ es un grupo alcoholo inferior, alcoxi, alcoholitio o nitro, o un átomo de halógeno, en posición meta o para respecto al grupo hidrazino, y R⁷ y R⁸ son átomos de hidrógeno o grupos alcoholo no sustituidos, o grupos alcoholo que tienen uno o más grupos halógeno, hidroxilo, alcoxi o alcoxi carbonilo, o fenilo; el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fenilhidrazona, de fórmula:



15 donde R⁶, R⁷ y R⁸ tienen los mismos significados antes in

325664

18

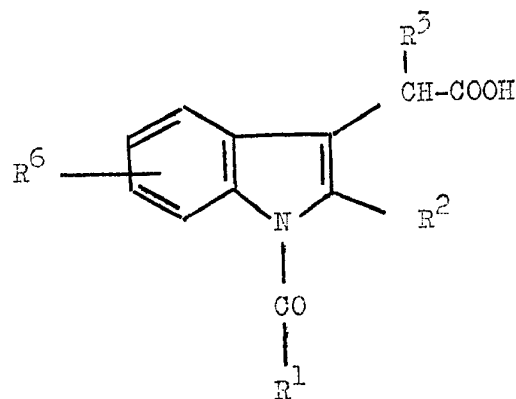


dicados, con un compuesto que tiene la fórmula:



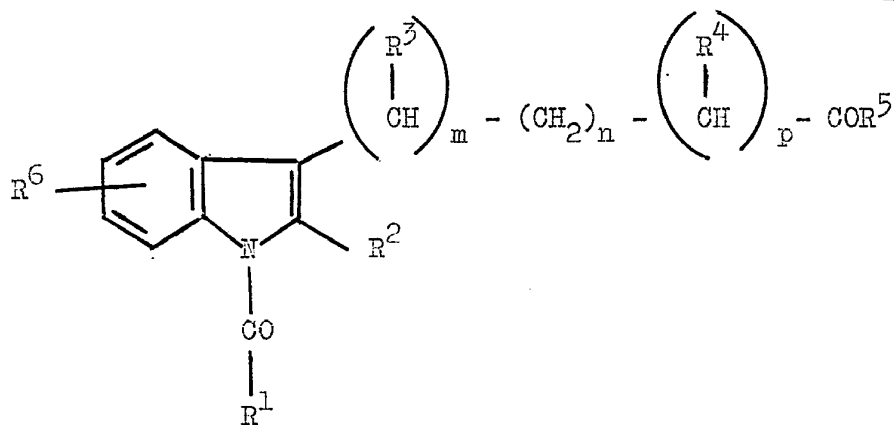
donde R^1 tiene los mismos significados antes indicados, e Y representa un halógeno o un resto de éster, para producir un compuesto de fenilhidrazona N^1 -acilada (IV).

5 10.- Mejoras introducidas en la preparación de compuestos de fórmula:



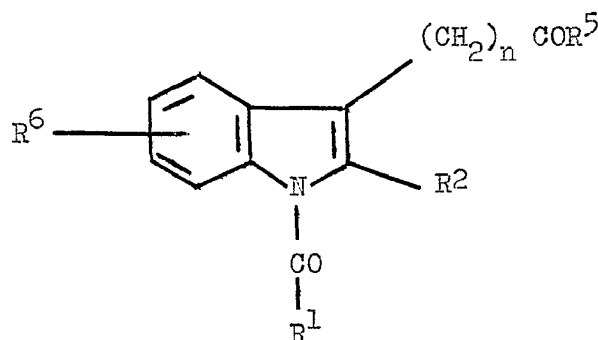
donde R^1 es un anillo heterocíclico de 5 miembros o de 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno u oxígeno, y no sustituido o sustituido con halógeno o alcohol, R^2 y R^3 son átomos de hidrógeno o grupos alcohol inferior, y R^6 es un grupo alcohol inferior, alcoxi, alcoholitio o ni-
 10 tro, o un átomo de halógeno, en posición 4, 5 ó 6.

14 11.- Mejoras introducidas en la preparación de compuestos de fórmula



donde R^1 es un anillo aromático no sustituido, o sustituido con alcohol inferior, alcoxi, alcoholitio o halógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros o de 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y no sustituido o sustituido con halógeno o alcohol, R^2 y R^3 son átomos de hidrógeno o grupos alcohol inferior, R^4 es un grupo alcoxycarbonilo, R^5 es un grupo alcoxi que tiene 4 o menos átomos de carbono, R^6 es un grupo alcohol inferior alcoxi, alcoholitio o nitro, o un átomo de halógeno, en posición 4, 5 ó 6, m es 0 ó 1, y n es 0 ó un entero de 1 a 3.

12.- Mejoras introducidas en la preparación de compuestos de fórmula

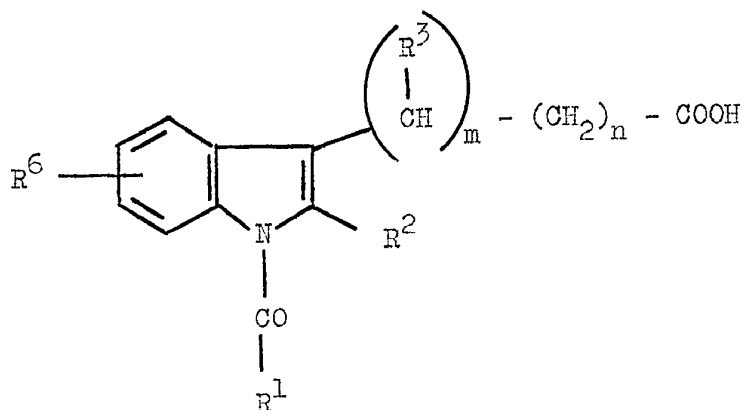


325664



donde R^1 es un anillo aromático no sustituido, o sustituido con alcohol inferior, alcoxi, alcoholtilio o halógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros o de 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y no sustituido o sustituido con halógeno o alcohol, R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol inferior, R^5 es un grupo alcoxi que tiene 4 o menos átomos de carbono, benciloxi, amino o hidroxilo, R^6 , es un grupo alcohol inferior, alcoholtilio o nitro, o un átomo de halógeno en posición 4, 5 ó 6, y n es 0, 2 ó 3.

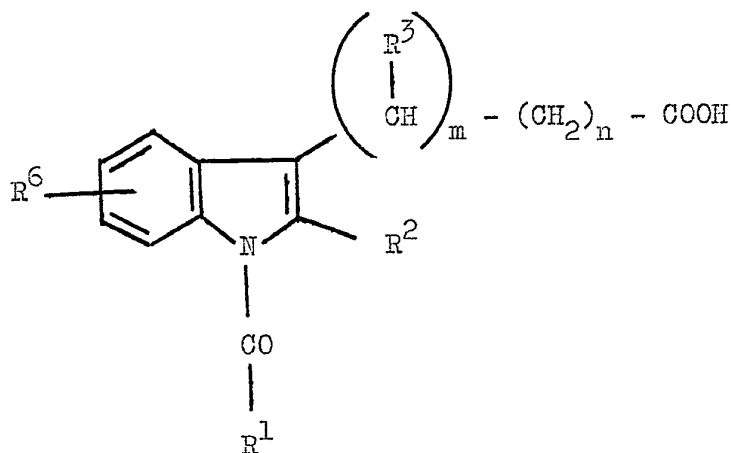
13.- Mejoras introducidas en la preparación de compuestos de fórmula



donde R^1 es un anillo aromático no sustituido, o sustituido con alcohol inferior, alcoxi, alcoholtilio o halógeno, R^2 y R^3 son átomos de hidrógeno o grupos alcohol inferior, R^6 es un grupo alcohol inferior o un átomo de halógeno, en posición 4, 5 ó 6, m es 0 ó 1, y n es 0 o un entero de 1 a 3.

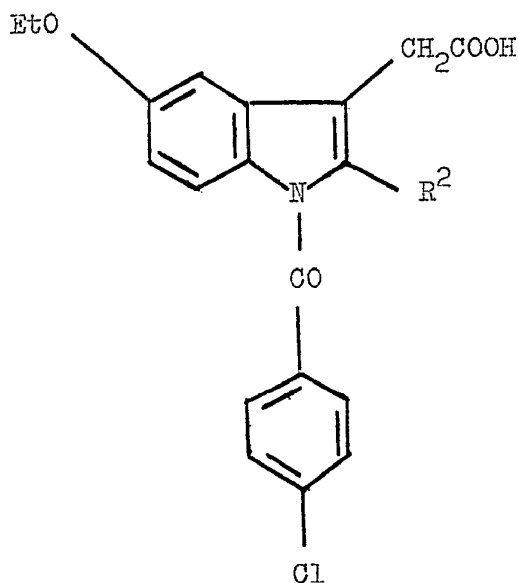
14.- Mejoras introducidas en la preparación de compuestos de fórmula

325664



5 donde R^1 es un grupo fenilo sustituido con alcohol, bromo o fluor, R^2 y R^3 son átomos de hidrógeno o grupos alcohilo inferior, y R^6 es un grupo alcoxi, alcoholitio o nitro, en posición 4, 5 ó 6, m es 0 ó 1, y n es 0 o un entero de 1 a 3.

15.- Mejoras introducidas en la preparación de compuestos de fórmula:



donde R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo in-

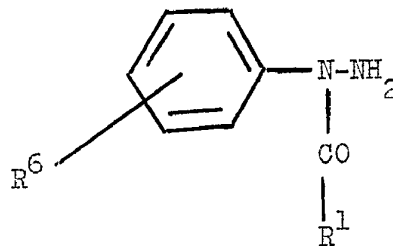
325664

18



ferior.

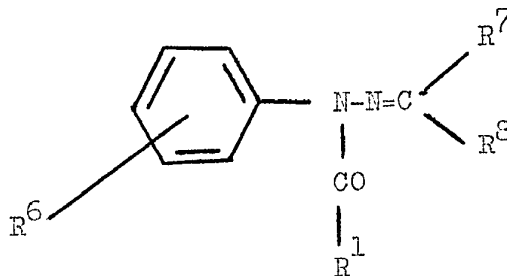
16.- Mejoras introducidas en la preparación de compuestos de fórmula:



5 donde R^1 es un anillo aromático no sustituido, o sustituido con alcoholo inferior, alcoxi, alcoholitio o halógeno, o un anillo heterocíclico de 5 miembros o un anillo heterocíclico de 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y no sustituido o sustituido con halógeno o alcoholo, R^6 es un grupo alcoholo inferior, alcoxi, alcoholitio o nitro, o un átomo de halógeno, en posición meta o para respecto al grupo hidrazino.

10

17.- Mejoras introducidas en la preparación de compuestos de fórmula



14 donde R^1 es un anillo aromático no sustituido, o sustituido

325664

9 FEB.



do con alcohol inferior, alcoxi, alcoholitio o halógeno,
o un anillo heterocíclico de 5 miembros o anillo hetero-
cíclico de 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno,
oxígeno o azufre, y no sustituido o sustituido con haló-
5 geno o alcohol R^6 es un grupo alcohol inferior, alcoxi,
alcoholitio o nitro, o un átomo de halógeno, en posición
meta o para respecto al grupo hidrazino, y R^7 y R^8 son
átomos de hidrógeno o grupos alcohol no sustituidos, o
grupos alcohol que tienen uno o más grupos halógeno, hi-
10 droxi, alcoxi o alcoxycarbonilo, o fenilo.

18.- Mejoras introducidas en la preparación
de composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingre-
diente activo, un compuesto según cualquiera de los pun-
tos 10 a 17, y un diluyente o vehículo farmacéutico iner-
15 te no tóxico.

19.- Procedimiento para producir compuestos de
ácido 3-indolilalifático.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede y para los fines que se han especificado.

20 Esta Memoria consta de ochenta hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid,

9 FEB. 1967

P. A.

G.D.S.