

328566



328566

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: BRISTOL-MYERS COMPANY

Residencia: Thompson Road, East Syracuse, NEW YORK
EE.UU.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
COMPUESTOS DOTADOS DE PROPIEDADES ANTI-
INFLAMATORIAS".

PRIORIDAD: de la solicitud de patente estadounidense
nº 468.917 del 1 de julio de 1.965.

**POOR
QUALITY**

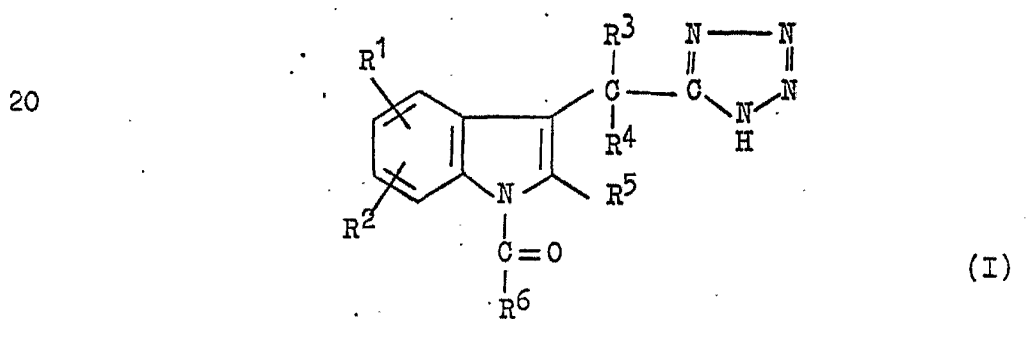


328566

1 Este invento se refiere a nuevos compuestos. Más parti-
 cularmente, este invento se refiere a nuevos compuestos de
 valiosa utilidad terapéutica como agentes anti-inflamatorios
 y a procedimientos útiles para la preparación de los mismos.

5 Un objeto de esta invención es proporcionar una nueva
 clase de compuestos terapéuticos. Otro objeto de esta inven-
 ción es proporcionar nuevos compuestos no esteroideos con
 actividad anti-inflamatoria. Otro objeto más es proporcionar
 agentes anti-inflamatorios que no produzcan la irritación es-
 tomacal característica de los agentes anti-inflamatorios ac-
 10 tualmente disponibles. Otro objeto más de esta invención es
 proporcionar un nuevo procedimiento para preparar los nuevos
 compuestos terapéuticos.

Estos y otros objetos que aparecerán a lo largo de esta
 15 memoria son logrados mediante esta invención que comprende
 un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmu-
 la:



25

328566



1 donde

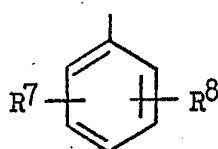
R¹ y R² están ambos seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, trifluormetilo, alquilo (inferior, alcoxi (inferior), nitro, dialquil(inferior)-amino, alcanóilo (inferior), fenilo, fenoxi, alquil(inferior)fenoxi, halofenoxi, benciloxi, alquil(inferior)benciloxi, alcoxi(inferior)benciloxi, halobenciloxi;

10 R³ se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo(inferior) y trifluormetilo;

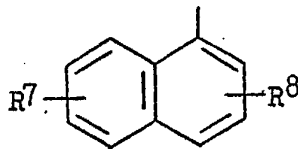
R⁴ se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo (inferior);

15 R⁵ se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo (inferior), trifluormetilo, alqueno (inferior) y fenilo;

R⁶ se selecciona entre radicales de fórmula:



(II)



(III)

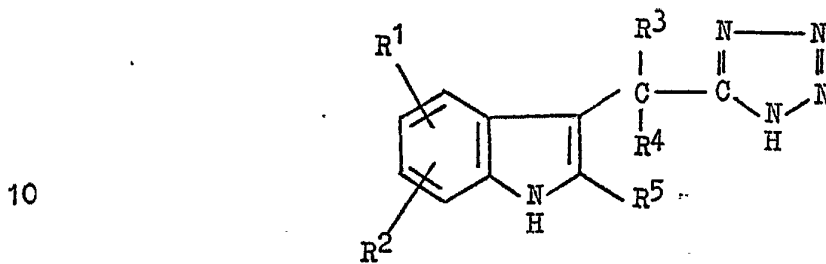
20 donde R⁷ y R⁸ están ambos seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, trifluormetilo, alquilo (inferior), alcoxi (inferior), alquiltio (inferior),
25 trifluormetiloxi, trifluormetiltio, fenilo, fenoxi, ha-

328566

30 J



1 lofenoxi, alquil(inferior)fenoxi, alcoxi(inferior)fenoxi,
 xi, feniltio, nitro, benciloxi y alquil(inferior)benciloxi;
 5 y sales no tóxicas farmacológicamente aceptables de los mismos; cuyo procedimiento consiste en acilar un indoliltetrazol de fórmula:



(IV)

15 donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son los descritos anteriormente, preferiblemente en forma de sus sales dimetálicas alcalinas, con un peso equimolecular aproximadamente de un haluro de ácido de fórmula:



20 donde R⁶ es el descrito anteriormente y X es un átomo de halógeno, o con un equivalente funcional de dicho haluro de ácido, en un disolvente orgánico inerte, a una temperatura comprendida entre unos -20°C y unos 50°C; y, si se desea, haciendo reaccionar después el compuesto en el cual R¹ o R² es benciloxi o nitro con hidrógeno
 25 en presencia de un catalizador, para producir el corres-



328566

1 pondiente compuesto donde R^1 o R^2 es hidroxilo o amino, respectivamente.

5 Los disolventes adecuados para uso en esta reacción comprenden los disolventes orgánicos inertes tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, dioxano, benceno, tolueno, xileno y los éteres dimetílico y dietílico del etilenglicol y dietilenglicol. La temperatura de acilación preferida es de unos 0°C .

10 Los equivalentes funcionales de los haluros de ácido mencionados anteriormente que también pueden ser utilizados como agentes de acilación en esta reacción comprenden los correspondientes anhídridos de ácido, azidas de ácido y los ésteres fenólicos o tiofenólicos de los ácidos carboxílicos (por ejemplo el éster p-nitrofenílico que se prepara haciendo reaccionar el ácido con p-nitrofenol en presencia de una carbodi-imida tal como la dicitclohexilcarbodi-imida).

15 La sal dimetálica alcalina del indoliltetrazol de fórmula (IV) (por ejemplo la sal disódica) puede prepararse por reacción del indoliltetrazol con dos equivalentes de un metal alcalino (por ejemplo sodio), una amida de metal alcalino (por ejemplo amida sódica) o un hidruro de metal alcalino (por ejemplo hidruro sódico).

20 Las sales no tóxicas farmacológicamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las sales



1 metálicas no tóxicas tales como las sales de sodio, potasio,
calcio, aluminio y similares, la sal amónica y sales
de amonio sustituido, por ejemplo sales de aminas no tóxicas
tales como trialkilaminas, incluidas la trietilamina,
5 na, procaína, dibencilamina, N-bencil- β -fenetilamina, 1-
efenamina, N,N'-dibenciletilediamina, deshidroabietilamina,
N,N'-bis-deshidroabietiletilediamina, N-alkuil(inferior)
piperidinas, por ejemplo N-etilpiperidina, morfolina,
dimetilamina, metilciclohexilamina, glucosamina y otras
10 aminas que han sido utilizadas para formar sales con la
bencilpenicilina.

El término "alkuil (inferior)" en el sentido utilizado aquí
significa radicales hidrocarbureados alifáticos, de cadena
recta o ramificada, que contienen de 1 a 8 átomos
15 de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo,
butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, amilo,
hexilo, 2-etilhexilo, octilo, etc.

El término "alqueno (inferior)" en el sentido utilizado aquí
significa radicales alqueno de cadena recta y ramificada
20 que contienen de 2 a 8 átomos de carbono, por ejemplo etenilo,
alilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-1-propenilo,
3-pentenilo, 1-hexenilo, 7-octenilo, etc.

Análogamente, cuando se emplea el término "(inferior)"
25 como parte de la descripción de otro grupo, por ejemplo

328566

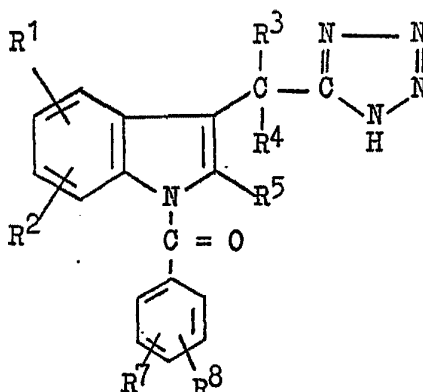


1 alcoxi (inferior), se refiere a la porción alquímica de
tal grupo que por lo tanto es igual a la descrita al re-
ferirnos al término alquilo (inferior).

5 El término "halo" en el sentido utilizado aquí sig-
nifica un radical de un halógeno, por ejemplo cloro, bro-
mo, flúor y yodo.

Un grupo preferido de compuestos preparados por el
procedimiento de la presente invención son los de fórmula:

10



15

(VI)

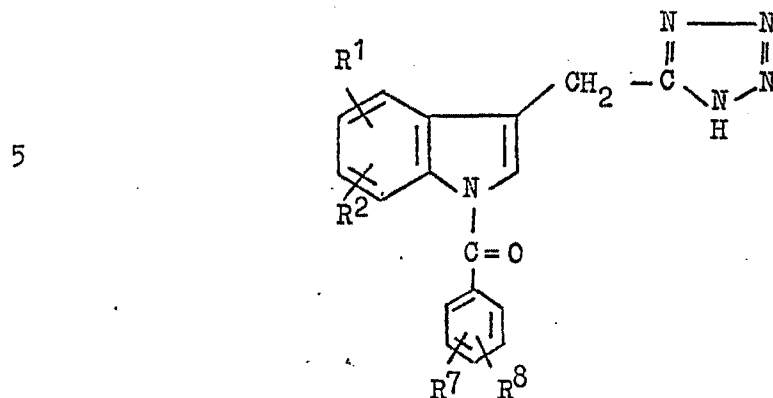
20 donde los sustituyentes R^1 y R^2 son ambos hidrógeno, clo-
ro, bromo, flúor, trifluormetilo, alquilo (inferior), al-
coxi (inferior) o hidroxilo; R^3 es hidrógeno, alquilo (infe-
rior) o trifluormetilo; R^4 es hidrógeno o alquilo (infe-
rior); R^5 es hidrógeno, alquilo (inferior) o trifluormeti-
lo; y R^7 y R^8 son ambos hidrógeno, cloro, bromo, flúor,
trifluormetilo, alquilo (inferior) y alcoxi (inferior).

25 Son compuestos particularmente útiles dentro del gru

328566



1 po preferido de compuestos los de fórmula:

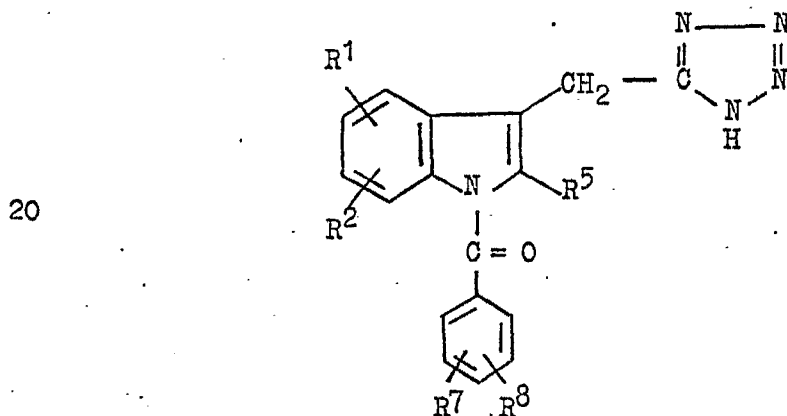


10

(VII)

donde R¹ y R² representan ambos hidrógeno, cloro, bromo, flúor, trifluormetilo, alquilo (inferior), alcoxi (inferior) e hidroxilo; R⁷ y R⁸ representan ambos hidrógeno, cloro, bromo, flúor, trifluormetilo, alquilo (inferior) y alcoxi (inferior); y los de fórmula:

15



25

donde R¹ y R² representan ambos hidrógeno, cloro, bromo,



328566

1 flúor, trifluormetilo, alquilo (inferior), alcoxi (inferior) e hidroxí; R⁵ representa alquilo (inferior); y R⁷ y R⁸ representan ambos hidrógeno, cloro, bromo, flúor, trifluormetilo, alquilo (inferior) y alcoxi (inferior).

5 Los compuestos de esta invención presentan un alto grado de actividad anti-inflamatoria que los hace potentes agentes anti-inflamatorios y son útiles en el tratamiento de la artritis, reumatismo y otras enfermedades inflamatorias en mamíferos.

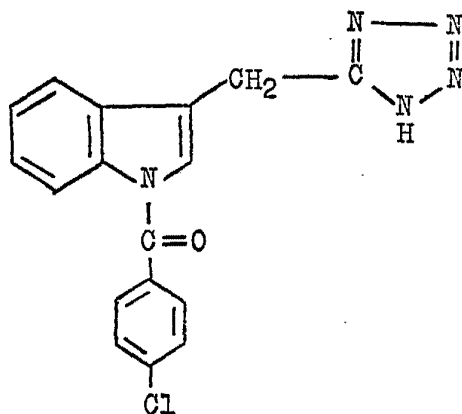
10 Los ensayos anti-inflamatorios de los compuestos del presente invento se realizaron sobre ratas utilizando el ensayo del edema de la pata, inducido por la carragenina, de Charles A. Winter et al., Carrageenin-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Anti-inflammatory
15 Drugs, Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 111, 544 (1962). Se administra a la rata, por vía oral, el compuesto bajo investigación y 1 hora más tarde se inyecta carragenina en una pata por vía subcutánea. Tres horas más tarde se mide el grado de edema volumétrica
20 mente por desplazamiento de fluido y se compara con el de la pata de control para dar un resultado que se presenta en forma de porcentaje de inhibición del edema. Cualquier resultado de más del 30 % de inhibición es mayor del triple de la desviación standard del resultado en los animales de control y, por lo tanto, demuestra claramente una
25



1 actividad anti-inflamatoria.

En el ensayo descrito, un compuesto preferido de la presente invención, de fórmula:

5



10

(IX)

dio los siguientes porcentajes de inhibición del edema a las dosis en mg/kg dadas entre paréntesis: 64,8 (256), 54,9 (128), 37,6 (64), 36,9 (32), 26,6 (16) y 11,3 (4).

15

No existen indicaciones de que este compuesto produzca irritación gastro-intestinal. Este compuesto tiene una DL_{50} (vía oral) de 1200 mg/kg en ratas. Así pues, este compuesto es un agente anti-inflamatorio muy potente, con una elevada relación terapéutica y no produce irritación estomacal.

20

Los indoliltetrazoles de fórmula (IV) utilizados como materiales de partida o son compuestos conocidos o se preparan fácilmente siguiendo procedimientos normales en química orgánica descritos previamente en la literatura química. Los compuestos pueden prepararse haciendo

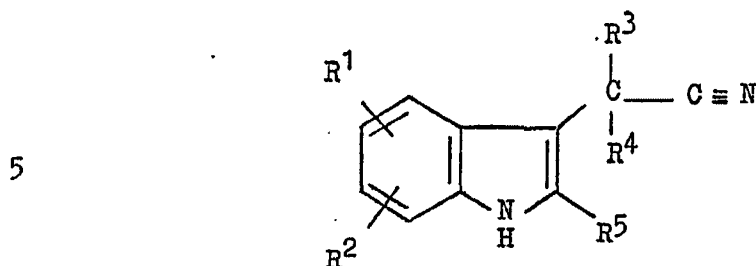
25

328566

30



1 reaccionar un nitrilo de fórmula:



(X)

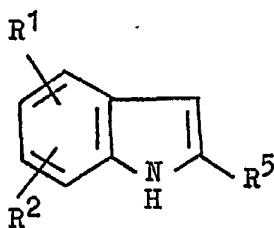
donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son los descritos anteriormente,
 10 con un peso equimolecular por lo menos de una azida y pre-
 feriblemente una azida inorgánica, por ejemplo azida sódica,
 azida de litio, azida de tetrametilamonio, azida de
 trimetilamonio, azida amónica, azida de aluminio, azida de
 morfolinio, azida de piperidinio o ácido hidrazoico, en
 15 un medio líquido (y preferiblemente anhidro) durante 12 ho-
 ras por lo menos, a temperaturas superiores a la ambiente y
 preferiblemente en el intervalo comprendido entre unos 80°C
 y unos 140°C, para producir un indoliltetrazol de fórmula
 (IV). Si se desea puede añadirse como catalizador un áci-
 20 do de Lewis, por ejemplo trifluoruro de boró-eterato, clo-
 ruros de tetralquilamonio, hidrocloreuro de anilina, cloru-
 ro amónico o cloruro de litio. Entre los medios líquidos
 adecuados se encuentran los éteres monometílico y etílico
 del etilenglicol y dietilenglicol y el tetrahydrofurano,
 25 n-butanol y particularmente dimetilsulfóxido y dimetilfor-



1 mamida. El compuesto azídico puede añadirse per se o pre-
pararse in situ. En particular pueden emplearse los proce-
dimientos de las patentes estadounidenses núms. 2.977.372,
3.155.666 y 3.123.615 y los dados por McManus et al.,
5 J. Org. Chem., 24, 1464 (1959); Finnegan et al., J. Amer.
Chem. Soc., 80, 3908-3911 (1958); F. R. Benson, Chem. Rev.,
41, 1 (1947); o en E.H. Rodd, Chemistry of Carbon Compounds,
IV, 481-486, D. H. Van Nostrand Co. Inc., New York, (1957);
o en las referencias citadas allí para la preparación de
10 tetrazoles 5-sustituídos.

Los productos utilizados para la preparación de los
nitrilos de fórmula (X) son compuestos que o existen en el
mercado, bien conocidos en la técnica, o se preparan fácil-
mente siguiendo procedimientos normales en química orgáni-
ca previamente descritos en la literatura química.
15

Por ejemplo, los nitrilos de fórmula (X), donde R^3 y
 R^4 son hidrógeno, pueden prepararse mediante reacción de
un indol de fórmula:



(XI)

25 donde R^1 , R^2 y R^5 son los descritos anteriormente, con

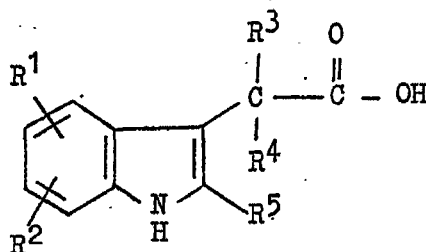
328566

30



1 formaldehído y dimetilamina (o N-metilanilina) para for-
 mar una base de Mannich. La base de Mannich o un deriva-
 do de sal cuaternaria, por ejemplo metilyoduro, pueden
 tratarse después con un cianuro de metal alcalino para for-
 5 mar el nitrilo. Los nitrilos también pueden obtenerse pre-
 parando primero los correspondientes ácidos (o ésteres)
 indol-3-acéticos de fórmula:

10



(XII)

15 donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son los descritos anteriormen-
 te, por procedimientos corrientes, tal como la bien cono-
 cida síntesis indólica de Fischer. Los ácidos (o sus éste-
 res) pueden convertirse fácilmente en los correspondientes
 nitrilos convirtiendo primero los ácidos en sus correspon-
 dientes amidas y deshidratando después las amidas a nitri-
 20 los. Este procedimiento es particularmente aplicable a
 aquellos nitrilos en los que R³ y/o R⁴ en la fórmula (X)
 sean distintos del hidrógeno. Muchos de los indoles de fó-
 mula (XI) están descritos en la patente estadounidense
 n^o 3.161.654.

25

Se describen varios procedimientos para la prepara



1 ción de los nitrilos en los trabajos de H. Wieland, W.
Konz y H. Mittasch, Ann; 513, 1 (1934); J. Szmuszkowicz,
N. C. Anthony y R. V. Heinzelman, J. Org. Chem., 25, 857
(1960); y J. Thesing, S. Klussendorf, P. Ballach y H.
5 Mayer, Ber., 88, 1295 (1955).

Los compuestos de esta invención son ácidos y pue-
den administrarse en su forma de ácido libre o en forma
de sus sales no tóxicas. Pueden mezclarse y formularse
en preparaciones farmacéuticas en forma de unidades de
10 dosificación para administración por vía oral o parente-
ral con productos sólidos o líquidos, orgánicos o inorgá-
nicos, que sean vehículos farmacológicamente aceptables.
Las composiciones pueden adoptar la forma de tabletas,
polvos, gránulos, cápsulas, suspensiones, soluciones y
15 similares. Tales composiciones se consideran dentro de
los límites de esta invención.

Quando las composiciones de esta invención se admi-
nistran por vía oral o parenteral en cantidad adecuada
son eficaces en el tratamiento de las enfermedades infla-
20 matorias.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención aquí
descrita sin restringirla indebidamente.

Ejemplo 1

Preparación de 5-metoxi-3-indolilacetónitrilo

25 Se añaden, con agitación, 19,5 g de una solución

328566



1 al 40 % en peso/volumen (0,24 moles de formaldehído) de
formalina sobre una solución de 35,0 g (0,238 moles) de
5-metoxi-indol y 26,8 g (0,25 moles) de N-metilanilina
en 24 ml de metanol, a la temperatura ambiente. La mezcla
5 de reacción se agita a la temperatura ambiente durante
2 horas. Se añade sobre la mezcla de reacción una solución
de 100,0 g (2,04 moles) de cianuro sódico en 600 ml de
agua y 1 litro de etanol y se calienta a reflujo durante
2 horas. Se separa el etanol a presión reducida. El resi-
10 duo se extrae dos veces con cloroformo. Los extractos com-
binados se secan sobre sulfato sódico y se filtra. El fil-
trado se reduce a sequedad para dar un aceite de color
pardo anaranjado. El aceite se vuelve a disolver en clo-
roformo y la solución se lava rápidamente con solución
15 acuosa al 10 % de ácido clorhídrico y después con agua. La
solución en cloroformo se seca sobre sulfato sódico y des-
pués se reduce a sequedad dando un aceite viscoso de co-
lor pardo anaranjado (39,5 g de producto crudo).

20 Una porción del producto crudo se extrae con éter
seco. El extracto se reduce a sequedad y el residuo se
destila. La fracción principal, un aceite viscoso de co-
lor amarillo anaranjado, tiene un p.e. de 175-177°C/0,01
mm.

25 Análisis: Calculado para $C_{11}H_{10}N_2O$: C, 70,95; H,
5,41; N, 15,05. Encontrado: C, 71,00; H, 5,44; N, 14,95.

328566



1

Ejemplo 2

Preparación de 5-metoxi-2-metil-3-indolilacetonitrilo

5 A. 5-metoxi-2-metil-3-indolacetato de etilo. El indolacetato se prepara por un método semejante al descrito por E. Shaw, J. Am. Chem. Soc., 77, 4319 (1955). Se convierten 76,0 g de p-ánisidina en p-metoxifenilhidracina. La hidracina cruda se hace reaccionar inmediatamente con 50 ml de levulinato de etilo para formar la correspondiente p-metoxifenilhidrazona inestable (90,0 g). Por transposición de Fischer de la hidrazona cruda se obtiene el 5-metoxi-2-metil-3-indolacetato de etilo en forma de aceite pardo (81,5 g). El éster crudo se usa directamente en la siguiente reacción sin posterior caracterización.

10

15 B. 5-metoxi-2-metil-3-indolacetamida. Se satura con amoniaco gaseoso una solución de 81,5 g de 5-metoxi-2-metil-3-indolacetato de etilo crudo y 17,5 g de metóxido sódico en 800 ml de metanol. La mezcla de reacción se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 64 horas en total, volviendo a saturar con amoniaco al cabo de 20 y 40 horas. Se reduce a sequedad la mezcla de reacción y el residuo se reparte entre cloroformo y agua. El sólido cristalino (45,0 g) que se separa en la interfase se recoge por filtración. De la capa de cloroformo del filtrado se recupera una cantidad adicional de sólido (10,0 g). Parte del producto, p.f. 149-151°C, se recrystaliza en acetato

20

25

328566



1 de etilo y después en metanol dando un sólido de color
blanco sucio, p.f. 150-151°C.

C. 5-metoxi-2-metil-3-indolilacetnitrilo. Se calien
ta a reflujo durante 0,5 horas una solución de 30,0 g (0,138
5 moles) de 5-metoxi-2-metil-3-indolacetamida y 30,0 g (0,297
moles) de trietilamina en 290 ml de oxiclорuro de fósforo.
El exceso de oxiclорuro de fósforo se separa a presión re-
ducida. Una solución en cloroformo del residuo se lava con
una solución acuosa de carbonato sódico hasta que las aguas
10 de lavado permanecen básicas. La solución en cloroformo se
seca y se reduce a sequedad en un evaporador rotatorio. El
residuo sólido pardo se extrae exhaustivamente con éter
dietílico. Se concentran los extractos etéreos combinados
con adición de "Skellysolve B". Eventualmente se separa de
15 la solución un producto cristalino. El producto (24,5 g)
se recristaliza dos veces en éter para dar cristales de co-
lor blanco sucio, p.f. 115-116°C.

Análisis: Calculado para $C_{12}H_{12}N_2O$: C, 71,98; H, 6,04;
N, 13,99. Encontrado: C, 71,76; H, 6,15; N, 14,16.

20

Ejemplo 3

Preparación de 5-cloro-2-metil-3-indolilacetnitrilo

Una solución de 5,0 g (0,0224 moles) de 5-cloro-2-
metilgramina en 30 ml de tetrahidrofurano se añade a lo
largo de un período de 15 minutos sobre 29 ml de yoduro de
25 metilo que se enfría en un baño de hielo y agua. La mezcla



1 de reacción se agita durante 17 horas mientras se deja
que su temperatura aumente lentamente hasta la tempera-
tura ambiente. Se recogen 7,72 g de metilyoduro de 5-clo
ro-2-metilgramina sólida y se lavan bien con éter dieti-
5 lico.

Se añaden 7,72 g (0,0212 moles) de metilyoduro, con
agitación, sobre una solución de 13,8 g (0,212 moles) de
cianuro potásico en 85 ml de agua. La temperatura de la
mezcla de reacción se eleva lentamente (durante 20 minu-
10 tos) a 80°C y se mantiene a esta temperatura durante 2 ho-
ras. La mezcla de reacción fría se filtra. El sólido reco-
gido (3,91 g) tiene un p.f. de 126-136°C. Parte del sólido
se recrystaliza tres veces en solución acuosa de etanol
para dar 5-cloro-2-metil-3-indolilacetonitrilo en forma de
15 largas agujas de color blanco sucio, p.f. 142-144°C.

Ejemplo 4

Preparación de 5-(3-indolilmetil)-tetrazol

Una mezcla de 10,0 g (0,064 moles) de 3-indolilace-
tonitrilo, 4,2 g (0,0646 moles) de azida sódica y 3,5 g
20 (0,0654 moles) de cloruro amónico en 60 ml de dimetilfor-
mamida se calienta, con agitación, a unos 100°C durante
14 horas. La mezcla de reacción se reduce a sequedad. El
residuo se suspende en agua acidulada a pH 2. Por enfria-
miento y trituración cristaliza el residuo. Se recoge el
25 sólido y se recrystaliza en agua tratándolo con carbón

328566



1 activo decolorante dando un producto cristalino de color
de cuero (8,5 g). Por recristalizaciones sucesivas del
producto en acetato de etilo/"Skellysolve B" (p.e. 60-
68°C), agua y finalmente acetato de etilo/"Skellysolve
5 B" se obtiene 5-(3-indolilmetil)-tetrazol en forma de
cristales de color blanco sucio, p.f. 182-183°C.

Ejemplo 5

Preparación de 5-[1-(4-clorobenzoil)-3-indolilmetil] -
tetrazol

10 Una solución de 12,5 g (0,0628 moles) de 5-(3-
indolilmetil)-tetrazol en 50 ml de dimetilformamida se
añade lentamente, con agitación, sobre una suspensión
enfriada en un baño de hielo y agua de hidruro sódico
(5,5 g de una dispersión de hidruro sódico al 58,6 % en
15 aceite mineral, 0,134 moles de hidruro sódico) en 50 ml
de dimetilformamida. La mezcla de reacción se deja calen
tar hasta la temperatura ambiente (unos 25°C) mientras
se continúa agitando durante 15 minutos. Se enfría la
mezcla de reacción en un baño de hielo y agua, mientras
20 se añade gota a gota, a lo largo de un período de 25 mi-
nutos, una solución de 12,0 g (0,0685 moles) de cloruro
de p-clorobenzoil en 30 ml de dimetilformamida. La mez-
cla de reacción se agita después a la temperatura ambien
te durante 1 hora.

25 Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se

328566



1 reduce a sequedad en un evaporador rotatorio a 40°C. El
residuo se trata con un pequeño volumen de metanol y
después se reduce de nuevo a sequedad. Una solución del
residuo en agua fría se acidula con ácido clorhídrico
5 concentrado. El sólido que precipita (15,0 g) se cristaliza en metanol dando unos cristales de color amarillo claro, p.f. 229-230°C, con un cambio en la estructura cristalina a 105-115°C. El producto se recristaliza sucesivamente en cloroformo, metanol y cloroformo y finalmente se seca a 100°C/0,03 mm durante 3 horas para dar
10 5-[1-(4-clorobenzoil)-3-indolilmetil]-tetrazol en forma de cristales incoloros, p.f. 233-234°C.

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{12}ClN_5O$: C, 60,46; H, 3,58; Cl, 10,50; N, 20,74. Encontrado: C, 60,26; H, 3,55; Cl, 10,59; N, 21,04.
15

Ejemplo 6

Preparación de 5-(5-metoxi-3-indolilmetil)-tetrazol

Una mezcla de 33,0 g (0,177 moles) de 5-metoxi-3-indolilacetónitrilo crudo), 22,0 g (0,338 moles) de azida sódica y 18,0 g (0,336 moles) de cloruro amónico en
20 250 ml de dimetilformamida se calienta, con agitación, a unos 140°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se reduce a sequedad y se reparte entre solución acuosa de carbonato sódico y cloroformo. Se separa la capa acuosa,
25 se lava con cloroformo y después se acidula con ácido

328566



1 clorhídrico concentrado. El precipitado sólido (19,5 g)
se cristaliza dos veces en agua, después de tratarlo con
carbón activo decolorante, dando 5-(5-metoxi-3-indolilme
til)-tetrazol en forma de cristales de color salmón páli
5 do, p.f. 188-189°C.

Análisis: Calculado para $C_{11}H_{11}N_5O$: C, 57,63; H,
4,84; N, 30,55. Encontrado: C, 57,92; H, 4,99; N, 30,55.

Ejemplo 7

Preparación de 5-[1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-3-indolil-
10 metil]-tetrazol

Una solución de 5,0 g (0,0218 moles) de 5-(5-metoxi-
3-indolilmetil)-tetrazol en 25 ml de dimetilformamida se
añade lentamente, con agitación, sobre una suspensión en-
friada en un baño de agua y hielo de hidruro sódico (1,8
15 g de una dispersión al 58,6 % de hidruro sódico en aceite
mineral, 0,044 moles de hidruro sódico) en 25 ml de dime-
tilformamida seca. La mezcla de reacción se deja calentar
hasta la temperatura ambiente (unos 25°C) mientras se con-
tinúa agitando durante 15 minutos. Se enfría la mezcla de
20 reacción en un baño de agua y hielo mientras se añade gota
a gota, a lo largo de un período de 20 minutos, una solu-
ción de 3,83 g (0,0219 moles) de cloruro de p-clorobenzoil
en 10 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agi-
ta entonces a la temperatura ambiente durante 1 hora.

25 Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se re-

328566



1 duce a sequedad en un evaporador rotatorio a 40°C. Una solu
ción acuosa del residuo deposita un sólido cristalino de co
lor blanco sucio al dejarla en reposo. La suspensión acuosa
se trata con ácido clorhídrico concentrado hasta que el lí-
5 quido que sobrenada tiene un pH 2. Se filtra la mezcla de
reacción y el sólido recogido (7,9 g) se cristaliza dos ve-
ces en etanol y después en acetato de etilo para dar 5-[1-
(4-clorobenzoil)-5-metoxi-3-indolilmetil]-tetrazol en forma
de cristales incoloros, p.f. 208-209°C después de secar a
10 100°C y 0,1 mm durante dos horas. Los espectros infrarrojos
y de resonancia magnética protónica y los datos analíticos
demuestran que el producto ha retenido (como disolvente de
cristalización) media molécula de acetato de etilo por mo-
lécula de tetrazol.

15 Análisis: Calculado para $C_{18}H_{14}ClN_5O_2 \cdot \frac{1}{2}C_4H_8O_2$: C, 58,34;
H, 4,41; Cl, 8,61; N, 17,01. Encontrado: C, 58,79; H, 4,73;
Cl, 8,85; N, 17,24.

Ejemplo 8

Preparación de 5-(5-metoxi-2-metil-3-indolilmetil)-tetrazol

20 Una mezcla de 7,0 g (0,035 moles) de 5-metoxi-2-metil-
3-indolilacetónitrilo, 4,5 g (0,0692 moles) de azida sódica
y 3,8 g (0,071 moles) de cloruro amónico en 80 ml de dimetil-
formamida se calienta, con agitación, a 130-140°C, durante
23 horas. La mezcla de reacción se reduce a sequedad. El re-
25 siduo se reparte entre solución acuosa de carbonato sódico y

328566



1 cloroformo. La capa acuosa se separa y acidula con ácido clor
hídrico concentrado. El precipitado sólido se recristaliza
en agua, después de tratamiento con carbón activo decoloran-
te, dando cristales incoloros de 5-(5-metoxi-2-metil-3-indo-
5 lilmetil)-tetrazol, p.f. 194-195°C.

Análisis: Calculado para $C_{12}H_{13}N_5O$: C, 59,25; H, 5,39;
N, 28,79. Encontrado: C, 59,40; H, 5,42; N, 28,83.

Ejemplo 9

Preparación de 5-[1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indo-
10 lil-metil]-tetrazol

Una solución de 5,0 g (0,0206 moles) de 5-(5-metoxi-2-
metil-3-indolilmetil)-tetrazol en 20 ml de dimetilformamida
se añade lentamente con agitación sobre una suspensión en-
fría en un baño de hielo y agua de hidruro sódico (1,75 g
15 de una dispersión a 58,6 % de hidruro sódico en aceite mine-
ral, 0,0427 moles de hidruro sódico) en 20 ml de dimetilfor-
mamida. La mezcla de reacción se deja calentar hasta la tem-
peratura ambiente (unos 25°C) mientras se continua agitando
durante 55 minutos. La mezcla de reacción se enfría en un ba-
20 ño de hielo y agua mientras se añade gota a gota, a lo largo
de un período de 30 minutos, una solución de 3,7 g (0,0212 mo-
les) de cloruro de p-clorobenzoil en 20 ml de dimetilforma-
mida. La mezcla de reacción se agita entonces a la temperatura
ambiente durante 1,5 horas.

25 Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se reduce

328566



1 a sequedad. El residuo se trata con un pequeño volumen de
metanol y después se reduce de nuevo a sequedad. Una solu
ción acuosa del residuo se acidula con ácido clorhídrico
concentrado. El sólido que precipita se recoge, se lava con
5 agua fría y se seca a vacío. Se extrae el sólido con tres
porciones de éter dietílico frío. Los extractos etéreos con
binados se reducen a sequedad y el residuo se cristaliza en
acetonitrilo. El producto (1,85 g) se recristaliza en aceto
nitrilo para dar cristales de color amarillo pálido, p.f.
10 222-224°C. Por recristalización en etanol se obtiene cris
tales de color amarillo pálido de 5-[1-(4-clorobenzoil)-5-
metoxi-2-metil-3-indolilmetil]-tetrazol, p.f. 225-226°C.

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{16}ClN_5O_2$: C, 59,77; H,
4,23; Cl, 9,29; N, 18,35. Encontrado: C, 59,91; H, 4,25;
15 Cl, 9,44; N, 18,45.

Ejemplo 10

Preparación de 5-[1-(2-clorobenzoil)-3-indolilmetil]-tetrazol

Una solución de 8,0 g (0,0402 moles) de 5-(3-indolil-
metil)-tetrazol en 30 ml de dimetilformamida se añade lenta-
20 mente, con agitación, sobre una suspensión enfriada en baño
de hielo y agua de hidruro sódico (3,52 g de una dispersión
al 58,6 % de hidruro sódico en aceite mineral, 0,086 moles
de hidruro sódico) en 25 ml de dimetilformamida. La mezcla se
agita a 5-10°C durante 1 hora y después se enfría de nuevo
25 en baño de hielo y agua. Sobre esta solución se añade gota a

328566



1 gota, a lo largo de un período de 30 minutos, una solución
de 7,7 g (0,044 moles) de cloruro de o-clorobenzoil en 25
ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita en-
tonces a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla
5 de reacción se filtra y el filtrado se reduce a sequedad en
un evaporador rotatorio a 40°C. Una solución del residuo en
agua fría se acidula con ácido clorhídrico concentrado. El
sólido gomoso que precipita se recoge y seca. Este producto
cruído se extrae con 12 porciones de 250 ml cada una de éter
10 dietílico. Sobre los extractos combinados se añade 2-etilhe
xanoato potásico al 50 % en n-butanol hasta que cesa la pre
cipitación de sólidos. Se recoge el sólido que precipita.
Una solución del sólido en agua fría se acidula con ácido
clorhídrico concentrado. El producto precipitado de color
15 blanco sucio se recoge y seca dando 2,1 g de 5-[1-(2-clo
robenzoil)-3-indolilmetil]-tetrazol, p.f. 96-119°C.

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{12}ClN_5O$: Cl, 10,50. En-
contrado: Cl, 10,42.

Ejemplo 11

20 Preparación de 5-[-1-(3-clorobenzoil)-3-indolilmetil]-te-
trazol

Una solución de 5,0 g (0,0251 moles) de 5-(3-indolil-
metil)-tetrazol en 20 ml de dimetilformamida se añade len-
tamente, con agitación, sobre una suspensión enfriada en
25 un baño de hielo y agua de hidruro sódico (2,1 g de una dis

328566



1 persión al 58,6 % de hidruro sódico en aceite mineral,
0,0513 moles de hidruro sódico) en 20 ml de dimetilfor-
manida. Se continua agitando durante 45 minutos mientras
se deja que la temperatura de la mezcla de reacción as-
5 cienda hasta la temperatura ambiente (unos 25°C). La so-
lución resultante se enfría en un baño de hielo y agua.
Sobre esta solución se añade gota a gota, a lo largo de
un período de 30 minutos, una solución de 4,4 g (0,0252
10 moles) de cloruro de m-clorobenzoilo en 20 ml de dimetil-
formanida. La mezcla de reacción se agita entonces a la
temperatura ambiente durante 1 hora después de lo cual
se deja en reposo a 5°C durante 40 horas.

Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se re-
duce a sequedad en un evaporador rotatorio. Una solución
15 acuosa del residuo se acidula con ácido clorhídrico con-
centrado. El sólido que precipita se recoge y cristaliza
en metanol dando 3,6 g de cristales de color amarillo pá-
lido de 5-[1-(3-clorobenzoil)-3-indolimetil]-tetrazol,
p.f. 188-191°C. El producto se recristaliza dos veces en
20 acetato de etilo para dar cristales de color blanco su-
cío, p.f. 190-191°C.

Ejemplo 12

Preparación de 5-[1-(4-metoxibenzoil)-3-indolimetil]-
tetrazol

25 De forma semejante a la descrita para la preparación



1 de 5-[1-(3-clorobenzoil)-3-indolilmetil]-tetrazol, se ha-
cen reaccionar 5,0 g (0,251 moles) de 5-(3-indolilmetil)-
tetrazol con 4,3 g (0,0252 moles) de cloruro de p-metoxi-
benzoilo. El producto crudo que precipita se lava sucesi-
5 vamente con agua, "Skellysolve B" y metanol frío y final-
mente se cristaliza en metanol dando cristales de color
blanco sucio (5,7 g) p.f. 182-183°C (funde y vuelve a soli-
dificar a 93-95°C). El 5-[1-(4-metoxibenzoil)-3-indolilme-
til]-tetrazol se recrystaliza en acetato de etilo dando
10 cristales de color naranja muy pálido, p.f. 182-183°C.

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{15}N_5O_2$: C, 64,85; H, 4,54;
N, 21,01. Encontrado: C, 65,11; H, 4,50; N, 21,20.

Ejemplo 13

Preparación de 5-[1-(4-metiltiobenzoil)-3-indolilmetil]- 15 tetrazol

De forma semejante a la descrita para la preparación
de 5-[1-(3-clorobenzoil)-3-indolilmetil]-tetrazol, se ha-
cen reaccionar 5,0 g (0,0251 moles) de 5-(3-indolilmetil)-
tetrazol con 4,7 g (0,0252 moles) de cloruro de p-metiltio-
benzoilo. El producto crudo que precipita se recoge, se se-
ca, se lava con metanol frío, se seca de nuevo y finalmen-
te se lava con "Skellysolve B". El sólido se cristaliza en
20 acetona dando 4,6 g de 5-[1-(4-metiltiobenzoil)-3-indolil-
metil]-tetrazol en forma de cristales de color blanco su-
25 cío p.f. 200-202°C. Por recrystalización en acetona y des-

328566



1 pués en acetato de etilo se obtienen cristales de color
blanco sucio, p.f. 201,5-202,5°C.

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{15}N_5OS$: N, 20,04. Encon-
trado: N, 20,21.

5

Ejemplo 14

Preparación de 5-[1-(3-trifluorometilbenzoil)-3-indolilme-
til]-tetrazol

Se hacen reaccionar 5,0 g (0,0251 moles) de 5-(3-indo-
lilmetil)-tetrazol con 5,25 g (0,0252 moles) de cloruro
10 de m-trifluorometilbenzoil, por un procedimiento semejante
al descrito para la preparación de 5-[1-(3-clorobenzoil)-
3-indolilmetil]-tetrazol. El producto que precipita se
tritura y lava con un pequeño volumen de metanol enfriado
con hielo dando 4,05 g de 5-[1-(3-trifluorometilbenzoil)-
15 3-indolilmetil]-tetrazol en forma de producto cristalino
de color amarillo muy pálido. El producto se recristaliza
dos veces en acetato de etilo dando cristales de color
blanco sucio, p.f. 213-214,5°C.

Ejemplo 15

20 Preparación de 5-[1-(4-trifluorometilbenzoil)-3-indolilme-
til]-tetrazol

En forma semejante a la descrita para la preparación
de 5-[1-(3-clorobenzoil)-3-indolilmetil]-tetrazol, se ha-
cen reaccionar 5,0 g (0,0251 moles) de 5-(3-indolilmetil)-
25 tetrazol con 5,25 g (0,0252 moles) de cloruro de p-trifluor-

328566



1 metilbenzoilo. El producto crudo que precipita se lava con
metanol frío y después con "Skellysolve B" frío y se cris-
taliza en acetato de etilo para dar 3,9 g de 5-[1-(4-trifluor
5 de color amarillo muy pálido, p.f. 250-251°C. Por recrista-
lización del producto en acetato de etilo se obtienen unos
cristales de color blanco sucio, p.f. 251-253°C (desc.).

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{12}F_3N_3O$: C, 58,24; H, 3,26;
N, 18,87. Encontrado: C, 58,08; H, 3,40; N, 19,07.

10

Ejemplo 16

Preparación de 5-[1-(3,4-diclorobenzoil)-3-indolilmetil]-
tetrazol

15

Se prepara 5-[1-(3,4-diclorobenzoil)-3-indolilmetil]-
tetrazol a partir de 5,0 g (0,0251 moles) de 5-(3-indolil-
15 metil)-tetrazol y 5,3 g (0,0253 moles) de cloruro de 3,4-
diclorobenzoilo, por un método semejante al descrito para
la preparación de 5-1-(3-clorobenzoil)-3-indolilmetil -
tetrazol. El producto crudo que precipita se lava con un
pequeño volumen de metanol frío y se cristaliza en etanol
20 dando cristales de color blanco sucio (3,1 g), p.f. 234-
237°C. El producto se recrystaliza en acetato de etilo.
El producto se recrystaliza en acetato de etilo dando cris-
tales de color blanco sucio de 5-[1-(3,4-diclorobenzoil)-
3-indolilmetil]-tetrazol, p.f. 241-242°C (desc.).

25

328566



1

Ejemplo 17

Preparación de 5-(5-benciloxi-3-indolilmetil)-tetrazol

Una mezcla de 24,6 g (0,0937 moles) de 5-benciloxi-
3-indolilacetónitrilo, 11,73 g (0,1806 moles) de azida s_ó
5 dica y 9,66 g (0,1806 moles) de cloruro amónico en 200 ml
de dimetilformamida se calienta a 130-142°C, con agitación,
durante 24 horas. La mezcla de reacción fría se reduce a
sequedad en un evaporador rotatorio. Se añaden unos 30,0
g de carbonato potásico sobre una suspensión acuosa de la
10 goma residual. La suspensión se calienta dando una solución
de color rojo oscuro. La solución se lava con tres porcio-
nes de 100 ml cada una de cloroformo, se calienta hasta su
punto de ebullición, se trata con carbón activo decoloran-
te y se filtra en caliente. El filtrado frío se acidula con
15 ácido clorhídrico concentrado. Se recoge el sólido que pre-
cipita (18,3 g), p.f. 168,5-171°C. Parte del producto se
recristaliza dos veces en solución acuosa de etanol dando
5-(5-benciloxi-3-indolilmetil)-tetrazol en forma de placas
de color castaño claro, p.f. 173-175°C.

20

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{15}N_5O$: C, 66,87; H, 4,95;
N, 22,94. Encontrado: C, 67,11; H, 5,07; N, 23,32.

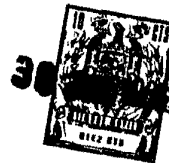
Ejemplo 18

Preparación de 5-[5-benciloxi-1-(4-clorobenzoil)-3-indolil-
metil]-tetrazol

25

Una solución de 4,0 g (0,0131 moles) de 5-(5-benciloxi-

328566



1 3-indolilmetil)-tetrazol en 20 ml de dimetilformamida se
añade gota a gota, con agitación, sobre una suspensión en
friada en baño de hielo y agua de hidruro sódico (1,072 g
de una dispersión al 58,6 % de hidruro sódico en aceite mi
5 neral, 0,0262 moles de hidruro sódico) em 20 ml de dimetil
formamida. La mezcla resultante se calienta a 45°C durante
15 minutos hasta que la disolución es completa. La solu-
ción se enfría en un baño de hielo y agua mientras se añ-
de gota a gota una solución de 2,31 g (0,0131 moles) de
10 cloruro de p-clorobenzoilo en 10 ml de dimetilformamida.
La mezcla de reacción se agita durante 1,25 horas a 0°C
y después durante 0,5 horas a 25°C.

La mezcla se filtra y el filtrado se reduce a sequedad
en un evaporador rotatorio. Una suspensión acuosa del re-
15 siduo se acidula con ácido clorhídrico concentrado. El só-
lido que precipita se recoge y cristaliza en solución acuo
sa de acetonitrilo. El producto (1,57 g) se recristaliza
dos veces en metanol dando 5-[5-benciloxi-1-(4-clorobenzoil)-
3-indolilmetil]-tetrazol en forma de largas agujas blancas,
20 p.f. 197-199°C (desc.).

Análisis: Calculad para $C_{24}H_{18}ClN_5O_2$: C, 64,94; H, 4,08;
Cl, 7,99; N, 15,78. Encontrado: C, 64,82; H, 4,06; Cl, 8,14;
N, 15,61.

25

328566



1

Ejemplo 19

Preparación de 5-[1-(4-clorobenzoil)-5-hidroxi-3-indolil-
metil]-tetrazol

5 Una suspensión de 3,86 g de 5-[5-benciloxi-1-(4-cloro-
benzoil)-3-indolilmetil]-tetrazol en 200 ml de acetato de
etilo se sacude en presencia de 3,0 g de paladio al 5 % en
carbón, bajo 2-3 atmósferas de hidrógeno, hasta que cesa
la absorción de hidrógeno (6 horas). La mezcla de reacción
se filtra y el filtrado se reduce de volumen en un evapora-
10 dor rotatorio hasta que comienza la cristalización del pro-
ducto. Se obtienen 1,94 g de producto, p.f. 245,5-247,5°C,
que se unen con una masa cristalina adicional (0,27 g),
p.f. 239-241°C, obtenida a partir de las aguas madres y
las fracciones combinadas se recristalizan en acetonitrilo
15 y después en solución acuosa de etanol dando 5-[1-(4-cloro
benzoil)-5-hidroxi-3-indolilmetil]-tetrazol en forma de
agujas blancas, p.f. 248,5-250°C (desc.).

Ejemplo 20

Preparación de 5-(5-cloro-2-metil-3-indolilmetil)-tetrazol

20

Una mezcla de 3,5 g (0,0171 moles) de 5-cloro-2-metil-
3-indolilacetónitrilo, 2,22 g (0,0342 moles) de azida só-
dica y 1,83 g (0,0342 moles) de cloruro amónico en 28 ml de
dimetilformamida se calienta a unos 134°C, con agitación,
durante 24 horas. La mezcla de reacción fría se reduce a
25 sequedad en un evaporador rotatorio. Se añade al residuo

328566



1 70 ml de agua y 5,0 g de carbonato potásico. La suspensión
resultante se lava con 3 porciones de 30 ml cada una de
cloroformo dando una solución transparente. La solución acuosa
se calienta casi a ebullición y se trata con carbón acti-
5 vo decolorante. La solución caliente se filtra y el filtra-
do frío se acidula a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado.
El sólido que precipita (3,26 g) se recoge y recristaliza
dos veces en solución acuosa de etanol dando 5-(5-cloro-2-
metil-3-indolilmetil)-tetrazol en forma de agujas blancas,
10 p.f. 202,5-203,5°C. (desc.).

Análisis: Calculado para $C_{11}H_{10}ClN_5$: C, 53,34; H, 4,07;
N, 28,28. Encontrado: C, 53,40; H, 4,37; N, 28,23.

Ejemplo 21

Preparación de 5-[5-cloro-1-(4-clorobenzoil)-2-metil-3-indo-
15 lilmetil]-tetrazol

Una solución de 5,0 g (0,0202 moles) de 5-(5-cloro-2-
metil-3-indolilmetil)-tetrazol en 25 ml de dimetilformamida
seca se añade gota a gota sobre una suspensión agitada de
hidruro sódico (1,7 g de una dispersión al 58,6 % de hidruro
20 sódico en aceite mineral, 0,0415 moles de hidruro sódico) en
20 ml de dimetilformamida seca, enfriándose la suspensión
con un baño de hielo y agua. Cuando la adición es completa,
se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante unos 20
minutos. La solución resultante se enfría de nuevo y se añade
25 de sobre ella, gota a gota, a lo largo de un período de una

328566



1 hora, una solución de 3,6 g (0,0206 moles) de cloruro de p-clorobenzóilo en 15 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos y después se deja en reposo a 5°C durante 17 horas.

5 Se filtra la mezcla y el filtrado se reduce a sequedad en un evaporador rotatorio a unos 40°C. Una solución turbia del residuo en 400 ml de agua fría se acidula hasta pH 2 con ácido clorhídrico concentrado. El sólido que precipita se recoge, se lava con agua y se seca. Una solución
10 del producto seco en acetonitrilo se lava con n-pentano para separar todo el aceite mineral. La solución en acetonitrilo se reduce a sequedad y se cristaliza el residuo en metanol. Por dos recristalizaciones en acetato de etilo se obtienen 5-5-cloro-1-(4-clorobenzóilo)-2-metil-3-indolilmetil-tetrazol (1,51 g después de la primera recristalización) en forma de agujas incoloras diminutas, p.f. 226-228°C (desc.).

Ejemplo 22

Preparación de 5-(1-benzóilo-3-indolilmetil)-tetrazol

20 Se prepara 5-(1-benzóilo-3-indolilmetil)-tetrazol a partir de 5,0 g (0,0251 moles) de 5-(3-indolilmetil)-tetrazol y 3,53 g (0,0251 moles) de cloruro de benzóilo, por un método semejante al descrito para la preparación de 5-[1-(3-clorobenzóilo)-3-indolilmetil]-tetrazol. Una solución del
25 producto crudo precipitado en acetonitrilo se lava con n-

328566



1 pentano para separar el aceite mineral presente. La solu-
ción en acetonitrilo se reduce a sequedad dando una goma
que cristaliza al dejarla en reposo. El sólido cristalino
(3,9 g) se recoge después de haberlo lavado con un peque-
5 ño volumen de metanol frío. El sólido se recrystaliza en
metanol dando 5-(1-benzoil-3-indolilmetil)-tetrazol en
forma de prismas amarillos, p.f. 84-87°C. El espectro de
resonancia magnética protónica indica que el producto ha
cristalizado con una molécula de metanol por cada molécu-
10 la de tetrazol.

Ejemplo 23

Preparación de 5-[1-(4-fluorbenzoil)-3-indolilmetil]-te-
trazol

Se tratan 7,0 g (0,0352 moles) de 5-(3-indolilmetil)-
15 tetrazol con 5,58 g (0,0352 moles) de cloruro de p-fluorben-
zoílo, según un procedimiento semejante al descrito para la
preparación de 5-[1-(3-clorobenzoil)-3-indolilmetil]-tetra-
zol. El producto crudo que precipita se recoge, se seca, se
lava con metanol enfriado en hielo y finalmente se cristali-
20 za en metanol dando 7,6 g de cristales de color blanco su-
cio, p.f. 193-194°C, con ablandamiento y solidificación a
97-100°C. El producto se recrystaliza dos veces en acetato
de etilo dando 5-[1-(4-fluorbenzoil)-3-indolilmetil]-tetra-
zol en forma de cristales de color blanco sucio, p.f. 183,5-
25 184,5°C.

328566

30



1 Análisis: Calculado para $C_{17}H_{12}FN_5O$: C, 63,54; H, 3,77; N, 21,80. Encontrado: C, 63,49; H, 3,82; N, 21,88.

Ejemplo 24

Preparación de 5-[1-(2-metoxibenzoil)-3-indolilmetil]-te-

5

trazol

En una forma semejante a la descrita para la preparación de 5-[1-(3-clorobenzoil)-3-indolilmetil]-tetrazol, se tratan 5,0 g (0,0251 moles) de 5-(3-indolilmetil)-tetrazol con 4,3 g (0,0252 moles) de cloruro de o-metoxibenzoilo. Se recoge el producto crudo que precipita, se seca y se lava bien con 50 ml de metanol frío. El producto lavado se recristaliza en acetato de etilo dando 4,8 g de cristales incoloros, p.f. 211-213°C. Por recristalización en acetato de etilo se obtienen 5-[1-(2-metoxibenzoil)-3-indolilmetil]-tetrazol en forma de cristales incoloros, p.f. 213-214°C.

15

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{15}N_5O_2$: C, 64,85; H, 4,54; N, 21,01. Encontrado: C, 65,02; H, 4,72; N, 21,17.

Ejemplo 25

20

Preparación de 5-bromo-3-indolilacetónitrilo

Se añaden a lo largo de un período de 15 minutos 20 ml de yoduro de metilo sobre una solución enfriada en baño de hielo y agua de 12,6 g de 5-bromogramina en 250 ml de etanol absoluto. La mezcla de reacción se deja en reposo a 25 5°C durante 18 horas. El etanol se separa en un evaporador

328566

30



1 rotatorio dejando el metilyoduro de 5-bromogramina crudo
en forma de goma sólida de color naranja claro.

Una mezcla del metilyoduro crudo y 36,0 g de cianuro
potásico en 280 ml de agua se calienta hasta 80°C a lo lar
5 go de un período de 20 minutos. Esta temperatura se mantie
ne durante 2 horas. La mezcla de reacción fría se extrae
con cloroformo. Los extractos en cloroformo se lavan con
agua y se secan sobre sulfato sódico. Por evaporación del
cloroformo se obtiene un residuo que se disuelve en aceto-
10 nitrilo caliente. Al enfriarse la solución de acetonitrilo
se depositan 2,0 g de 5-bromogramina. La gramina se separa
por filtración y se reduce el volumen del filtrado hasta
dar una goma residual. Una solución de este residuo en clo
roformo se lava con ácido clorhídrico al 10 % y después con
15 agua. La solución en cloroformo se seca sobre sulfato só-
dico. Se reduce a sequedad la solución dando un residuo só-
lido que cristaliza en tetracloruro de carbono en forma de
cristales de color blanco sucio (5,0 g); p.f. 101-103,5°C.
El producto se recristaliza en tetracloruro de carbono dan
20 do 5-bromo-3-indolilacetnitrilo en forma de agujas blan-
cas, p.f. 102,5-104°C.

Análisis: Calculado para $C_{10}H_7BrN_2$: C, 51,09; H, 3,00;
Br, 33,99; N, 11,92. Encontrado: C, 51,03; H, 3,00; Br, 34,22;
N, 11,80.

25

328566⁰



1

Ejemplo 26

Preparación de 5-(5-bromo-3-indolilmetil)-tetrazol

Una mezcla de 50,0 g (0,213 moles) de 5-bromo-3-indolilacetoneitrilo, 19,5 g (0,300 moles) de azida sódica y
5 16,05 g (0,300 moles) de cloruro amónico en 300 ml de dimetilformamida se calienta a unos 140°C, con agitación, durante 24 horas. La mezcla de reacción fría se reduce a sequedad en un evaporador rotatorio. La goma líquida residual se suspende en 400 ml de agua y se añaden 30,0 g de
10 carbonato potásico. La mezcla se calienta suavemente en un baño de vapor y después se filtra. El filtrado se lava con cloroformo, se calienta suavemente y se trata con carbón activo decolorante, filtrando en caliente. El filtrado frío se acidula a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado.
15 El producto cristalino que precipita (45,0 g) tiene un p. f. de 206-207,5°C (desc.). Una porción del producto se re-cristaliza dos veces en metanol acuoso dando 5-(5-bromo-3-indolilmetil)-tetrazol en forma de agujas blancas, p.f. 213-215°C (desc.).

20

Ejemplo 27

Preparación de 5-[5-bromo-1-(4-clorobenzoil)-3-indolilmetil]tetrazol

De forma semejante a la descrita para la preparación de 5-[1-(3-clorobenzoil)-3-indolilmetil]-tetrazol se tra-
25 tan 7,3 g (0,0262 moles) de 5-(5-bromo-3-indolilmetil)-te-

328566



1 trazol con 5,04 g (0,268 moles) de cloruro de p-cloroben
zoílo. Una solución del producto crudo precipitado en
acetoniitrilo se lava con tres porciones de n-pentano. La
solución en acetoniitrilo se reduce de volumen hasta que
5 el producto comienza a cristalizar. Se recoge por filtra
ción el sólido cristalino (4,6 g), p.f. 236-237°C (desc.).
El filtrado se reduce a sequedad y el residuo se cristali
za en etanol dando 0,8 g más de producto, p.f. 234-235°C
(desc.). Los productos combinados se recristalizan dos
10 veces en etanol dando 5-[5-bromo-1-(4-clorobenzoil)-3-
indolilmetil]-tetrazol en forma de agujas largas, p.f.
239-240°C (desc.).

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{11}BrClN_5O$: C, 49,00;
H, 2,66; N, 16,81. Encontrado: C, 49,36; H, 2,81; N,
15 17,06.

Ejemplo 28

Preparación de 5-(5-nitro-3-indolil)-tetrazol

Una mezcla de 5,0 g (0,0249 moles) de 5-nitro-3-
indolilacetoniitrilo, 2,36 g (0,0364 moles) de azida só
20 dica y 1,95 g (0,0364 moles) de cloruro amónico en 30 ml
de dimetilformamida se calienta a unos 128°C, con agita
ción, durante 19 horas. La mezcla de reacción se reduce
a sequedad y la goma residual se trata con 200 ml de
agua y 10,0 g de carbonato potásico. Se filtra la mezcla
25 y el filtrado se lava con cloroformo, se trata a 60°C

328566



1 con carbón activo decolorante y se filtra. El filtrado
frío se acidula a pH 2 con ácido clorhídrico concentra-
do. El producto que precipita se recristaliza en solución
acuosa de etanol dando cristales de color naranja (2,8 g).
5 p.f. 224-225°C (desc.). El producto se recristaliza en so-
lucion acuosa de etanol dando 5-(5-nitro-3-indolilmetil)-
tetrazol en forma de agujas de color naranja, p.f. 227-
228°C (desc.).

10 Análisis: Calculado para $C_{10}H_8N_6O_2$: C, 49,18; H,
3,30; N, 34,42. Encontrado: C, 49,48; H, 3,63; N, 34,35.

Ejemplo 29

Preparación de 5-[1-(4-cloro-benzoil)-5-nitro-3-indolil-
metil]-tetrazol

15 Se prepara 5-[1-(4-clorobenzoil)-5-nitro-3-indolil-
metil]-tetrazol a partir de 5,0 g (0,0204 moles) de 5-(5-
nitro-3-indolilmetil)-tetrazol y 3,58 g (0,0204 moles) de
cloruro de p-clorobenzoil, por un método semejante al des-
crito para la preparación del 5-[1-(3-clorobenzoil)-3-indo-
lilmetil]-tetrazol. El producto crudo que precipita se cris-
20 taliza en etanol dando 4,0 g de producto en total. Este se
recristaliza dos veces en n-butanol dando 5-[1-(4-cloroben-
zoil)-5-nitro-3-indolilmetil]-tetrazol en forma de agujas
diminutas de color naranja, p.f. 247-248°C (desc.).

25 Análisis: Calculado para $C_{17}H_{11}ClN_6O_3$: C, 53,34;
H, 2,90; Cl, 9,26; N, 21,96. Encontrado: C, 53,42; H, 3,00;

328566



1 Cl, 9,36; N, 21,89.

Ejemplo 30

Preparación de 5-[5-amino-1-(4-clorobenzoil)-3-indolil-
metil]-tetrazol

5 Una suspensión de 1,56 g de 5-[1-(4-clorobenzoil)-
5-nitro-3-indolilmetil]-tetrazol en 100 ml de metanol
se sacude en presencia de 0,8 g de paladio al 10 % en
carbón, bajo 2-3 atmósferas de hidrógeno, hasta que cesa
la absorción de hidrógeno (2,5 horas). Se filtra la mez-
10 cla de reacción y el sólido recogido se extrae con eta-
nol hirviendo. El extracto etanólico se reduce de volu-
men y al enfriar deposita un sólido cristalino (500 mg),
p.f. 165°C con ablandamiento previo. El sólido se recrís-
taliza en etanol dando 5-[5-amino-1-(4-clorobenzoil)-3-
15 indolilmetil]-tetrazol en forma de cristales de color
amarillo pálido, p.f. 195°C (con ablandamiento previo y
descomposición).

Análisis: Calculado para C₁₇H₁₃ClN₆O: Cl, 10,05.

Encontrado: Cl, 9,86.

20 Aunque este invento se ha descrito e ilustrado te-
niendo en cuenta su realización preferida, los expertos
en la técnica observarán que pueden introducirse modifi-
caciones sin apartarse del espíritu y alcance de esta in-
vención.

25

328566

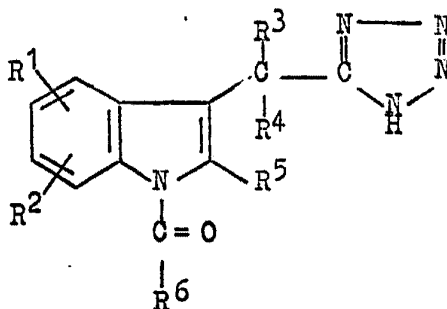


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de compues
tos dotados de propiedades anti-inflamatorias, de fórmula:

5



10

donde

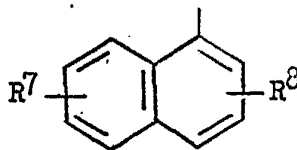
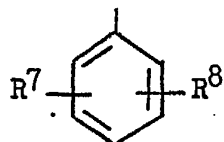
- R¹ y R² están ambos seleccionados entre el grupo formado
por hidrógeno, halógeno, trifluormetilo, alquilo (in-
ferior), alcoxi (inferior), nitro, dialquil(inferior)-
amino, alcanilo (inferior), fenilo, fenoxi, alquil(in-
ferior)fenoxi, halofenoxi, benciloxi, alquil(inferior)-
benciloxi, alcoxi (inferior)benciloxi, halobenciloxi;
R³ se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno,
alquilo (inferior) y trifluormetilo;
R⁴ se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno y
alquilo (inferior);
R⁵ se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno,
alquilo (inferior), trifluormetilo, alqueno (infe-
rior) y fenilo;

328566



1 R⁶ se selecciona entre los radicales de fórmula:

5

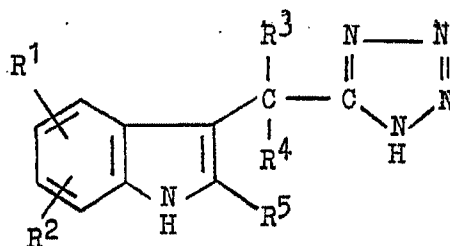


10

donde R⁷ y R⁸ están seleccionados ambos entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo (inferior), alcoxi (inferior), alquiltio (inferior), trifluorometiloxi, trifluorometiltio, fenilo, fenoxi, halofenoxi, alquil(inferior)fenoxi, alcoxi(inferior)fenoxi, feniltio, nitro, benciloxi y alquil(inferior)benciloxi; y sales no tóxicas farmacológicamente aceptables de los mismos; cuyo procedimiento consiste en acilar un indoliltetrazol de fórmula:

15

20

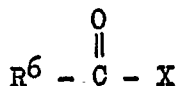


25

donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son los descritos anteriormente, preferiblemente en forma de sus sales dimetálicas

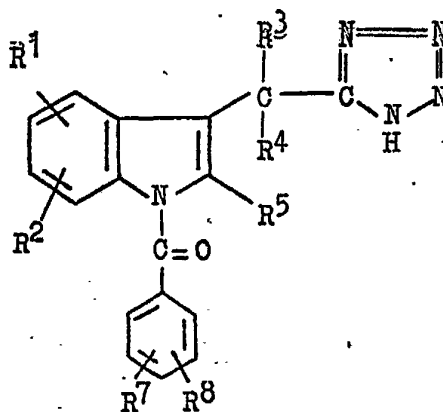


1 alcalinas, con un peso equimolecular aproximadamente
de un haluro de ácido de fórmula:



5 donde R^6 es el descrito anteriormente y X es un átomo de halógeno, o con un equivalente funcional de dicho haluro de ácido, en un disolvente orgánico inerte a una temperatura comprendida entre unos -20°C y unos 50°C ; y, si se desea, haciendo reaccionar después el compuesto en el que R^1 o R^2 es benciloxi o
10 nitro con hidrógeno, en presencia de un catalizador, para producir el correspondiente compuesto donde R^1 o R^2 es hidroxilo o amino respectivamente.

15 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de compuestos de fórmula:



25

328566



1 donde

R¹ y R² están ambos seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, cloro, bromo, fluor, trifluormetilo, alquilo (inferior) y alcoxi (inferior);

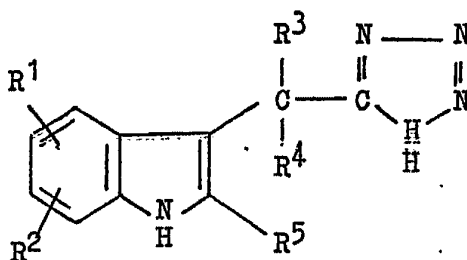
5 R³ está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo (inferior) y trifluormetilo;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno y alquilo (inferior);

R⁵ entre hidrógeno, alquilo (inferior) y trifluormetilo; y

10 R⁷ y R⁸ se seleccionan ambos entre el grupo formado por hidrógeno, cloro, bromo, fluor, trifluormetilo, alquilo (inferior) y alcoxi (inferior); y sales no tóxicas farmacológicamente aceptables de los mismos; cuyo procedimiento consiste en acilar un indoliltetrazól de fórmula:

15



20

donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son los descritos anteriormente, preferiblemente en forma de sus sales dimetálicas alcalinas, con aproximadamente un peso equimolecular de un haluro de ácido de fórmula:

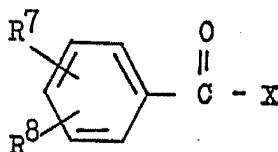
25

328566



1

5

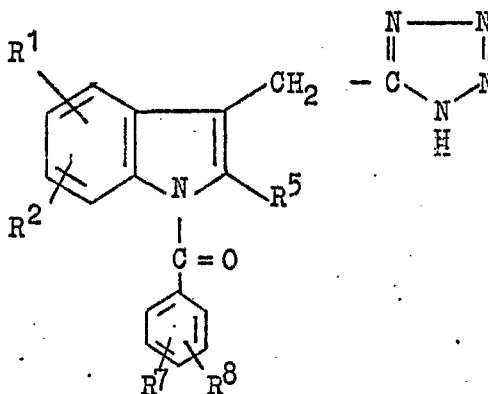


10

donde R⁷ y R⁸ son los descritos anteriormente y X es un átomo de halógeno, o con un equivalente funcional de dicho haluro de ácido; en un disolvente orgánico inerte, a una temperatura comprendida entre unos -20°C y unos 50°C.

3. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula:

15



20

donde

25

R¹ y R² están ambos seleccionados entre el grupo formado

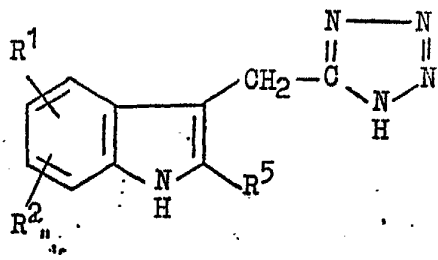
328.566

328566 p 8 00



1 por hidrógeno, cloro, bromo, flúor, trifluorometilo,
alquilo (inferior) y alcoxi (inferior);
R⁵ se selecciona entre hidrógeno y alquilo (inferior); y
R⁷ y R⁸ se seleccionan ambos entre el grupo formado por
5 hidrógeno, cloro, bromo, flúor, trifluorometilo, al-
quilo (inferior) y alcoxi (inferior); y sales no tó-
xicas farmacológicamente aceptables de los mismos; cu-
yo procedimiento consiste en acilar un indoliltetrazol
de fórmula:

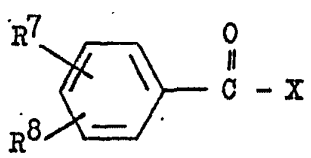
10



15

donde R¹, R² y R⁵ son los descritos anteriormente, prefe-
riblemente en forma de sus sales dimetálicas alcalinas,
con aproximadamente un peso equimolecular de un haluro de
20 ácido de fórmula:

20



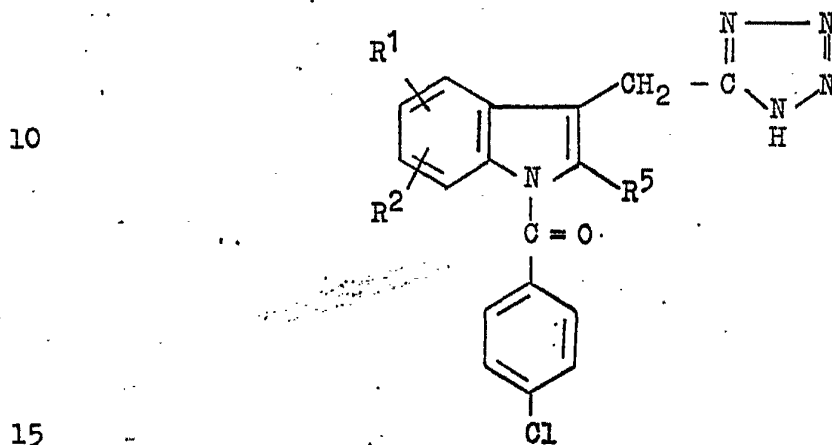
25

328566



1 donde R⁷ y R⁸ son los descritos anteriormente y X es un
átomo de halógeno, o con equivalente funcional de dicho
haluro de ácido, en un disolvente orgánico inerte, a una
temperatura comprendida entre unos -20°C y unos 50°C.

5 4. Un procedimiento para la preparación de compues
tos de fórmula:



donde

20 R¹ y R² están ambos seleccionados entre el grupo formado
por hidrógeno, cloro, bromo, flúor, trifluorometilo,
alquilo (inferior) y alcoxi (inferior); y

R⁵ se selecciona entre hidrógeno y alquilo (inferior);
y sales no tóxicas farmacológicamente aceptables de
los mismos; cuyo procedimiento consiste en acilar un
25 indoliltetrazol de fórmula:

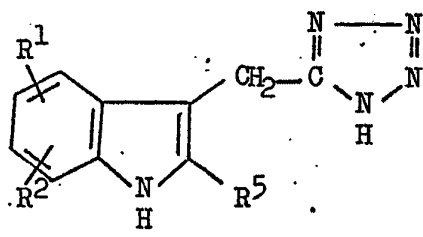


8 OCT.

328566

1

5



10

donde R¹, R² y R⁵ son los descritos anteriormente, preferiblemente en forma de sus sales dimetálicas alcalinas, con aproximadamente un peso equimolecular de un haluro de p-clorobenzóilo, o con un equivalente funcional del mismo, en un disolvente orgánico inerte, a una temperatura comprendida entre unos -20°C y unos 50°C.

15

5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DOTADOS DE PROPIEDADES ANTI-INFLAMATORIAS".

20

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y nueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 30 junio 1.966

BERNARDO UNGRIA
P.P.

25