

IV.

C. 9154.



529634

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

a favor de

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

por :

"Procedimiento para preparar ácidos indolil alifáticos inferiores".

====:oOo:=====

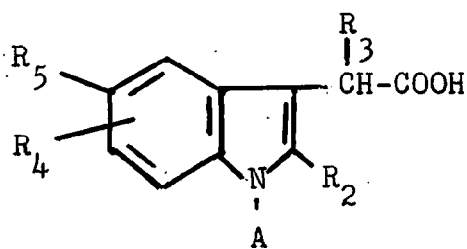
M e m o r i a   d e s c r i p t i v a

13 JUL



El procedimiento de la presente invención es amplia-  
mente aplicable a la preparación de ácidos  $\alpha$ -(1-acilado-2-me-  
til-3-indolil) alifáticos inferiores que incluyen derivados  
substituidos de los mismos por acidolisis de ésteres alquílicos  
5 seleccionados que incluyen ésteres ftalimidometílicos de com-  
puestos de esta clase. El término substituido, tal como se le  
utiliza aquí, tiene una implicación muy amplia e incluye substi-  
tuyentes sobre la fracción molecular acilo como así también  
la porción bencenoide del anillo de indol y la cadena lateral  
10 en la posición 3 de dicho anillo. Se puede elegir substituyen-  
tes de esta clase a partir de una clase muy amplia de substi-  
tuyentes bajo la condición de que, a menos que se los pueda  
proteger químicamente, deben ser inertes para los reactivos  
empleados.

15 La siguiente fórmula, aunque no está destinada a li-  
mitar la presente invención a los productos ilustrados, es un  
ejemplo de compuestos a los cuales se puede preparar mediante  
el procedimiento de la presente invención:



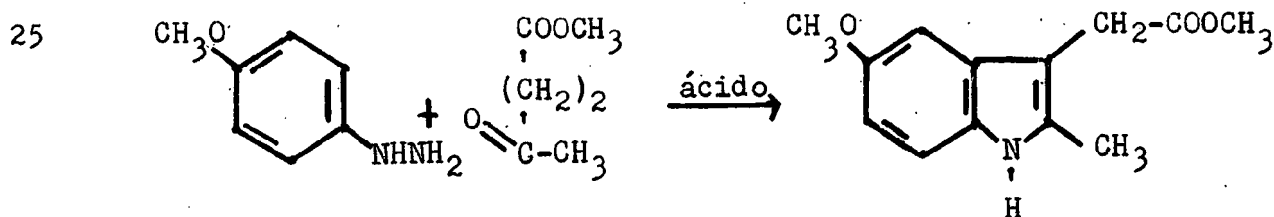
25 en que  $R_2$  es hidrógeno, o un radical hidrocarburo que tiene  
menos de 9 átomos de carbono, incluyendo por ejemplo radica-  
les alquilo inferior, alqueno inferior, cicloalquilo, ari-  
lo, alcarilo y aralquilo;  $R_3$  es hidrógeno, alquilo inferior  
o alqueno;  $R_4$  es hidrógeno, halógeno, o un radical alquilo  
inferior o alcóxilo inferior;  $R_5$  es hidrógeno, alquilo infe-  
30 rior, alcóxilo inferior, nitro, ciano, haloalquilo, halógeno,



hidroxilo, mercapto, bencil-mercapto, bencil-mercapto susti-  
 tuido, benciloxilo, benciloxilo sustituido, dialquilsulfona-  
 mido, alquilo inferior ciclico, y alquilo inferior ciclico  
 5 alcoxilo inferior; y A es un radical aroilo, aroilo sustitui-  
 do, heteroaroiilo o heteroaroiilo sustituido que contiene menos  
 de 3 anillos fusionados.

Representaciones tipicas de la clase son ácido (1-  
 p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil) acético, ácido α-  
 (1-p-metiltiobenzoil-2-metil-5-cloro-3-indoil) propiónico y  
 10 ácido (1-p-clorobenzoil-2-metil-5-etil-3-indolil) acético.  
 Tienen un alto grado de actividad anti-inflamatoria y se sabe  
 que son eficaces y útiles para impedir e inhibir la fomación  
 de tejido de granuloma. Son también de valor en el tratamiento  
 de trastornos artríticos y dermatológicos y condiciones simila-  
 15 res que responden al tratamiento con agentes anti-inflamatorios.

En uno de los métodos convenientes para la prepara-  
 ción del material de partida utilizado en la presente inven-  
 ción que se describe aquí, se hace reaccionar una fenilhidra-  
 zina o fenilhidrazina sustituida con un éster de ácido levu-  
 20 línico o un compuesto levulínico sustituido, en un alcanol  
 inferior o un solvente no polar tal como benceno bajo condi-  
 ciones ácidas. Se puede ilustrar la reacción mediante el si-  
 guiente esquema de sucesión de reacciones, que muestra la pre-  
 paración de metil-2-metil-5-metoxi-3-indolil acetato:



30 De manera similar se prepara el correspondiente ácido



utilizando ácido levulínico en lugar del éster metílico y de manera similar se prepara los compuestos con radicales distintos del metilo en la posición 2 e hidrógeno en el 3-carbono utilizando un compuesto del tipo levulínico, apropiadamente substituido, en la reacción de ciclización.

Se ha observado que cuando se substituye grupos fuertemente electronegativos tales como el radical nitro sobre el reactivo fenilhidracina (por ejemplo p-nitrofenilhidracina), resulta considerablemente ventajoso llevar a cabo la reacción de ciclización ilustrada más arriba utilizando el reactivo ácido, puesto que pueden presentarse complicaciones si están presentes grupos sensibles al ácido introducidos por alcoholes terciarios o el radical ftalimidometilo.

En la siguiente etapa para la preparación de los agentes terapéuticos ilustrados más arriba, se acila los compuestos de indolilo, así preparados, en la posición 1. Esta reacción se lleva normalmente a cabo tratando el compuesto de indolilo con un hidruro de metal tal como hidruro de sodio y luego con un haluro de aroilo o heteroaróilo en un solvente orgánico que es inerte para la reacción tal como benceno, tolueno, xileno o dimetilformamida. Aunque la acilación es aplicada a ácidos y ésteres de las series del indol ilustradas más arriba, se prefiere acilar ésteres más bien que ácidos puesto que los ácidos son más susceptibles a reacciones secundarias, conduciendo así a menores rendimientos y complicando las dificultades de purificación. Los ácidos de indolilo preparados tal como se indicó más arriba son de preferencia convertidos entonces a ésteres, en la manera bien conocida para los entendidos en esta materia.

Se presenta un problema asociado con la acilación de ésteres cuando el compuesto final deseado no es el éster al cual



se está acilando sino el ácido libre, otro éster, o algún otro derivado que puede ser de valor especial, por ejemplo más soluble en el portador, más estable o más eficazmente absorbido cuando se emplea el compuesto terapéuticamente. El problema es que la hidrólisis del éster original para preparar el ácido para el uso más bien como producto final o como un intermedio, se ve complicada por una hidrólisis concurrente del grupo l-acilo. Por consiguiente, es de gran valor cualquier método mediante el cual se puede hidrolizar el éster sin reacción colateral de esta clase. La presente invención provee un método de esta clase.

De acuerdo con la presente invención se ha comprobado que ciertos ésteres seleccionados, convenientemente ésteres alquílicos inferiores tales como ésteres metílico, etílico, propílico y butílico y el éster ftalimidometílico de los ácidos l-acilado-3-indolil alifáticos descritos más arriba, pueden ser escindidos bajo condiciones ácidas controladas quedando el grupo l-acilo substancialmente no afectado.

Se escinde ésteres alquílicos, primarios y secundarios, mediante acidólisis de acuerdo con la presente invención por tratamiento, a una temperatura elevada, en un ácido alcanóico inferior, que es líquido a la temperatura ambiente, tal como ácido fórmico o acético, con un ácido alcanóico inferior sulfónico. Se prefiere ácido metansulfónico, puesto que es fácilmente obtenible y proporciona buenos rendimientos. Por lo general se lleva a cabo la reacción retomando el éster en el ácido alcanóico elegido que contiene una cantidad equimolar de ácido sulfónico y calentando a una temperatura de aproximadamente 2 a 8 h. Por razones prácticas, se prefiere simplemente someter a reflujo la mezcla de reacción a su punto de ebulli-



ción, bajo condiciones atmosféricas. Aunque se puede utilizar 100% de ácido, de preferencia se emplea 90% por peso de ácidos.

5 Se puede aislar el producto en una manera conveniente. La mayoría de los productos son insolubles en ácido diluido de manera que se los aisla convenientemente diluyendo la mezcla de reacción con agua para producir precipitación.

10 Se escinde ésteres alquílicos y ftalimidometílicos terciarios mediante el procedimiento de la presente invención por medio de cloruro de hidrógeno. De preferencia se disuelve el éster acilado en un solvente inerte de reacción, convenientemente benceno o tolueno, a temperaturas de aproximadamente 0 a 30°C durante aproximadamente 15 a 30 h. El método preferido requiere que la solución de éster esté saturada con el reactivo gaseoso. Una vez que queda completa la reacción, se separa el precipitado, que es un ácido 1-acilado-2-metil-3-indolil alifático inferior, con respecto a la mezcla de reacción y se le purifica en una manera conveniente.

15 Los ácidos producidos mediante el procedimiento de la presente invención pueden ser utilizados directamente o se los puede convertir mediante métodos conocidos a otros compuestos útiles.

20 Se indica más adelante la preparación de compuestos de partida representativos a los cuales se puede utilizar en la presente invención.

25 PREPARACION DE COMPUESTOS DE PARTIDA

Preparación 1

Ftalimidometil-(2-metil-5-metoxi-3-indolil)acetato

A) Ftalimidometil levulinato

30 -Se disuelve ácido levulínico (0,1 mol) en 30 ml de acetato de etilo. Se agrega trietilamina (0,1 mol) y 0,1 mol de

13 JUL



N-clorometilftalimida y se agita la mezcla durante 24 h. a 40°C. Se separa por filtración el clorhidrato de trietilamina insoluble y se evapora el solvente bajo presión reducida para producir ftalimidometil levulinato.

5 Cuando se utiliza un ácido levulínico  $\alpha$ -alquil-substituido en lugar de ácido levulínico, se produce el correspondiente ftalimidometil levulinato  $\alpha$ -substituido, por ejemplo ftalimidometil  $\alpha$ -metil levulinato. Y cuando se utiliza ácido 3-benzoil propiónico y compuestos similares en lugar de ácido levulínico, se produce los correspondientes ésteres Y-substituidos.

10 B) Ftalimidometil-(2-metil-5-metoxi-3-indolil)acetato.

Se agrega un total de 0,1 mol de clorhidrato de p-metoxifenilhidracina y 0,1 mol del producto de la Parte A, a 200 ml de benceno. Se calienta la mezcla hasta reflujo, bajo nitrógeno, con agitación durante 7 h. Se separa por filtración el cloruro de amonio precipitado y se lava el filtrado tres veces con porciones de 50 ml de agua. Se seca entonces la solución bencénica sobre sulfato de magnesio, se la concentra hasta 50 ml bajo presión reducida y se agrega 100 ml de hexano. Después de 2 h. a 10°C se separa por filtración el precipitado, ftalimidometil-(2-metil-5-metoxi-3-indolil)acetato, se le lava con hexano y se le seca bajo presión reducida a 50°C.

20 De manera similar, utilizando el procedimiento de esta Parte con fenilhidracinas substituidas distintas del clorhidrato de p-metoxi-fenilhidracina, se prepara los siguientes ésteres: ftalimidometil-(2-etil-5-isopropoxi-3-indolil)acetato; ftalimidometil-(2-fenil-5-hidroxi-3-indolil)acetato; ftalimidometil-(2,5-dimetil-3-indolil)acetato; ftalimidometil- $\alpha$ -(2-n-propil-5-ciclobutil-3-indolil)propionato; ftalimidometil- $\alpha$ -(2-isobutil-5-etoxi-3-indolil)-n-butirato; ftalimidometil- $\alpha$ -(2-n-

13 JUL 1960



butil-5-benciloxi-3-indolil)-~~o~~-isopropil acetato; ftalimidometil  
~~o~~-(2-metil-5-ciclopropil-3-inddil)-n-hexanoato; ftalimidometil  
~~o~~-(2-ciclopropil-5-bencilmercapto-3-indolil)-n-pentanoato.

C) Cuando se mezcla 0,1 mol del producto de la Parte A con 0,1  
5 mol de 3-metoxifenilhidracina de acuerdo con el procedimiento  
de la Parte B, se puede separar mediante cromatografía los dos  
isomeros así obtenidos, ftalimidometil-(~~2~~-metil-4-metoxi-3-indo-  
lil)acetato y ftalimidometil-(2-metil-6-metoxi-3-indolil)aceta-  
to.

10 Cuando en este procedimiento se emplea una cantidad  
equivalente de 3-metil-4-metoxifenilhidracina o 3-metoxi-4-  
etilfenilhidracina en lugar de 3-metoxifenilhidracina se obtie-  
ne ambos isomeros de cada uno, a saber: ftalimidometil-(2,4-di-  
metil-5-metoxi-3-indolil)acetato; ftalimidometil-(2,6-dimetil-  
15 5-metoxi-3-indolil)acetato; ftalimidometil-2-metil-4-metoxi-5-  
etil-3-indolil acetato; ftalimidometil-2-metil-5-etil-6-metoxi-  
3-indolil acetato.

### Preparación 2

#### Preparación de ésteres adicionales

#### Ftalimidometil-(2-metil-5-nitro-3-indolil) acetato

#### A) Acido 2-metil-5-nitro-3-indolil acético.

Se agrega una solución de 0,05 mol de ácido levulí-  
nico en 50 ml de agua caliente a una solución de 0,04 mol de  
clorhidrato de p-nitrofenilhidracina en 100 ml de agua calien-  
25 te que contiene 0,05 mol de acetato de sodio, con agitación.  
Después de 1/2 h., se filtra el derivado hidrasona, se le la-  
va con agua y se le seca a 110°C, bajo presión reducida. Se  
agrega una solución de 20 g de cloruro de cinc fundido en 20  
ml de etanol absoluto y se somete a reflujo la mezcla durante  
30 18 h. Se vierte la solución, enfriada, en ácido clorhidrico

13 JUL



diluido, con agitación, y se extracta con éter el material insoluble que se separa. Se extracta la solución etérea varias veces con carbonato de sodio al 10% y la acidificación de este último proporciona ácido 2-metil-5-nitro-3-indolil acético.

5 En una manera similar, se prepara los siguientes compuestos: ácido  $\alpha$ -(2-etil-5-fluoro-3-indolil)propiónico; ácido  $\alpha$ -(2-isopropil-5-trifluorometil-3-indolil)butirico.

B) Ftalimidometil-(2-metil-5-nitro-3-indolil)acetato

10 Se enloda ácido 2-metil-5-nitro-3-indolil acético (0,01 mol) en 25 ml de acetato de etilo seco. Se agrega trietilamina (0,01 mol) y se agita la mezcla hasta que se produce disolución. Se agrega N-clorometil-ftalimida (0,01 mol) y se deja la mezcla de reacción a 35°C durante la noche. Se separa por filtración el clorhidrato de trietilamina precipitado y se evapora el solvente bajo presión reducida para producir ftalimidometil-(2-metil-5-nitro-3-indolil)acetato.

15 Se puede esterificar de manera similar los otros ácidos preparados en la Parte A de este ejemplo.

Preparación 3

20 Etil-(2-metil-5-metoxi-3-indolil)acetato

A) Acido 2-metil-5-metoxi-3-indolil acético

Se prepara este ácido de indol mediante el método de preparación 2, Parte A.

B) Etil-(2-metil-5-metoxi-3-indolil)acetato

25 Se somete a reflujo un total de 0,1 mol de ácido 2-metil-5-metoxi-3-indolil acético, bajo nitrógeno durante 6 h., en 300 ml de etanol absoluto que contiene 10 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se separa el etanol bajo presión reducida, se agrega 500 ml de éter y se lava la solución etérea con agua y luego una solución saturada con bicarbonato de sodio. Cuando

30

13 JUL



se separa bajo presión reducida la solución etérea, el residuo es etil-(2-metil-5-metoxi-3-indolil)acetato.

De manera similar, cuando se utiliza cualquier otro alcanol en lugar de etanol en la reacción precedente, se obtiene el correspondiente éster de ácido 2-metil-5-metoxi-3-indolil acético.

Preparación 4

Ftalimidometil-1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil/acetato

10 Se agrega por gotas una solución de 0,02 mol de ftalimidometil-(2-metil-5-metoxi-3-indolil)acetato, preparado mediante el método ya sea de la preparación 1 ó 2, en 20 ml de dimetilformamida, a una suspensión fría de 1,0 g (0,022 mol) de hidruro de sodio (dispersión al 52% en aceite mineral) y  
15 25 ml de dimetilformamida. Se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 20 min., se la enfría y se la trata con 0,022 mol de cloruro de p-clorobenzoil. Se agita la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. y se la vierte en 260 ml de agua enfriada con hielo. Se extrac-  
20 ta esta mezcla acuosa con tres porciones de 250 ml de éter, se lava el extracto etéreo con 100 ml de solución de bicarbonato de potasio y tres porciones de 100 ml de agua, se le seca y se le concentra a presión reducida para obtener ftalimidometil-1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil/acetato.  
25 to.

En la misma manera, utilizando otros cloruros de acilo en lugar de cloruro de p-clorobenzoil, se prepara los siguientes compuestos: metil- $\alpha$ -(1-p-metiltiobenzoil-2-metil-5-fluoro-3-indolil)- $\alpha$ -(t-butil) acetato; t-butil- $\alpha$ -(1-p-fenoxibenzoil-2-metil-5-nitro-3-indolil)propionato; etil- $\alpha$ -(1-benzoil-

30



2-metil-5-benciloxi-3-indolil)- $\alpha$ -(2-etil butil) acetato; iso-  
propil- $\alpha$ - $\beta$ -(tiazol-4-carboxi)-2-metil-5-cloro-3-indolil $\beta$ buti-  
rato; pentil- $\alpha$ - $\beta$ -(3-tenoil)-2-metil-5-ciclopentil-3-indolil $\beta$   
valerato; sec-butil- $\alpha$ - $\beta$ -(1-metil-indazol-3-carboxi)-2-metil-  
5 - 5-(p-metilbencilmercapto)-3-indolil $\beta$ -caprilato; metil- $\alpha$ - $\beta$ -  
(oxazol-4-carboxi)-2-metil-5-metoxi-3-indolil $\beta$ propionato; n-  
-propil- $\beta$ -(1-metilimidazol-5-carboxi)-2-metil-5-trifluorome-  
til-3-indolil $\beta$ acetato; n-hexil- $\beta$ -(2-bencilmercaptotiazol-4-  
carboxi)-2-metil-5-metoxi-6-fluoro-3-indolil $\beta$ acetato; 2-metil-  
10 butil- $\alpha$ - $\beta$ -(N,N-dimetil-p-sulfonamido-benzoil)-2-metil-5-ciclo-  
butilmetoxi-3-indolil $\beta$ - $\alpha$ -t-butil acetato.

Los siguientes ejemplos no limitativos son ilustra-  
tivos del procedimiento de la presente invención.

EJEMPLO 1

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

Se disuelve ftalimidometil-1-p-clorobenzoil-2-metil-  
-5-metoxi-3-indolil acetato (0,004 mol) en 20 ml de tolueno.  
Se satura la solución con ácido clorhídrico anhidro a 10° C.  
Después de 24 h. a la temperatura ambiente, se separa por fil-  
20 tración el sólido y se le purifica mediante recristalización  
a partir de t-butanol para producir ácido 1-p-clorobenzoil-2-  
metil-5-metoxi-3-indolil acético.

EJEMPLO 2

25 Acido (1-p-clorobenzoil-2-metil-5-nitro-3-indolil) acético

Se disuelve un total de 0,008 mol de t-butil 1-p-clo-  
robenzoil-2-metil-5-nitro-3-indolil acetato en 25 ml de bence-  
no anhidro. Se enfría la solución hasta 10°C y se la satura  
con ácido clorhídrico anhidro. Se deja reposar la mezcla de  
reacción durante la noche a 20°C. Se filtra el precipitado,  
30 hemi-solvato bencénico de ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-



nitro-3-indolil acético, se le lava con 5 ml de benceno frío y se le seca bajo presión reducida a 40°C, para producir el producto final deseado.

EJEMPLO 3

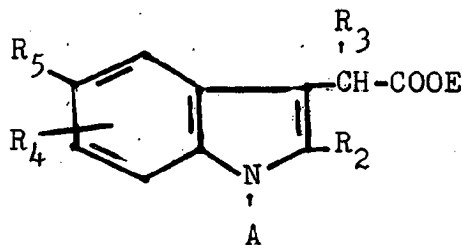
5 Acido (1-p-clorobenzoil-2-metil-5-fluoro-3-indolil) acético

Se disuelve un total de 0,01 mol de metil-1-p-clorobenzoil-2-metil-5-fluoro-3-indolil acetato en 15 ml de ácido fórmico al 90% que contiene 0,01 mol de ácido metansulfónico.

10 Se calienta la solución bajo reflujo durante 5 h., se la enfría hasta la temperatura ambiente y se la diluye con 30 ml de agua. Se filtra el producto precipitado, se le lava con agua y se le recristaliza a partir de t-butanol para producir ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-fluoro-3-indolil acético.

EJEMPLOS 4 a 20

15 Al hidrolizar un compuesto de la fórmula:



20 utilizando el procedimiento apropiado de los Ejemplos 1 a 3, se obtiene el correspondiente ácido libre, cuando A, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, E, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> están de acuerdo con lo que se define a continuación:

25

30

Ej.	E	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	A	Solvente	Temp. (°C.)	Tiempo (Hs)	Acido alcano sulfónico
4	Etilo	Etilo	t-butilo	H	CH <sub>3</sub> O	Benzofilo	90% acético	118	4	Metano
5	t-butilo	Ciclo- propilo	Metilo	F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-cloro- benzofilo	Benceno	20	15	-
6	Ptali- mido- metilo	Metilo	Etilo	H	CH <sub>3</sub>	3,4,5-tri- metoxi- benzofilo	Tolueno	25	24	-
7	Sec- butilo	H	Sec- butilo	H	CF <sub>3</sub>	5-nitro- 2-furofio	90% fórmico	101	5	Etano
8	Iso- propilo	n-bu- tilo	2-metil pentilo	Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> O 2	p-acetil- benzofilo	100% acético	118	6	Metano
9	Ptali- mido- metilo	Fenilo	n-hexilo	H	F	p-carbo- metoxi- benzofilo	Benceno	10	30	-
10	Metilo	Isopro- pilo	Metilo	CH <sub>3</sub>	SH	p-mercapto benzofilo	100% fórmico	101	4	Metano
11	Pentilo	2-alilo	Iso-pre- pilo	H	Ciclo- propilo	2-fenil- tiazol-4- carboxilo	95% acético	118	5	Etano
12	Trietil- metilo	Bencilo	n-pen- tilo	H	NO <sub>2</sub>	p-carbo- metoxi- benzofilo	Tolueno	25	20	-
13	n-propilo	o-toli- lo	n-pro- pilo	CH <sub>3</sub> O	Ciclo- propil- etoxilo	p-metil- sulfinil benzofilo	95% fórmico	101	7	Metano



Acido  
alcano  
sulfónico

Temp.  
(°C)

Tiempo  
(Hs)

Solvente

A

R<sub>5</sub>

R<sub>4</sub>

R<sub>3</sub>

R<sub>2</sub>

E

Ej.

Ej.	E	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	A	Solvente	Temp. (°C)	Tiempo (Hs)	Acido alcano sulfónico
14	Ftalimi- dometilo	Ciclo- butilo	2,2,di- metil- butilo	CF <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> S	1-metil- bencimi- dazol-2- carboxilo	Tolueno	20	16	-
15	Hexilo	Metilo	t-butilo	H	Dimetil- sulfo- namido	5-fluoro- 2-tenoilo	90% fórmico	101	5	Metano
16	Metil- etil-iso- butil metilo	Is- butilo	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-trifluo- roacetil- benzoilo	Tolueno	15	24	-
17	t-butilo	p-tolilo	Etilo	H	CH <sub>3</sub> O	p-fenoxi- benzoilo	Xileno	25	20	-
18	Isopropilo	n-propilo	Sec- butilo	H	p-etil- bencil- exilo	p-N,N-di- metil- sulfamil- benzoilo	90% acético	118	5	Etano
19	Metilo	H	2,3-di- metil- butilo	H	ciclo- butilo	1-metil- bencimi- dazol-2- carboxilo	100% acético	118	6	Etano
20	Ftali- mido- metilo	n-pentilo	n-pentilo	CH <sub>3</sub> O	H	3-furoilo	Xileno	30	15	-

- 14 -

13 JUL



13 JUL.



Los Ejemplos 4 a 20 ilustran la aplicación de los procedimientos de los Ejemplos 1, 2 y 3, a una variedad de materiales de partida.

N O T A  
=====

5

Se reivindica como objeto de la presente patente :

1. - Procedimiento para preparar ácidos indolil alifáticos inferiores que comprende la acidólisis de ésteres alquílicos inferiores y ftalimidometílicos de ácidos  $\alpha$ -(1-acilado-3-indolil) alifáticos inferiores y derivados sustituidos de los mismos para producir los correspondientes ácidos.

2. - Procedimiento para preparar ácidos indolil alifáticos inferiores, en el que la acidólisis de ésteres alquílicos inferiores y ftalimidometílicos de ácidos  $\alpha$ -(1-acilado-3-indolil) alifáticos inferiores y derivados sustituidos de los mismos, se efectúa haciendo reaccionar un reactivo elegido del grupo que consiste en un ácido alcano sulfónico en presencia de un ácido alcanoico y haluro de hidrógeno, para producir el correspondiente ácido indol.

3. - Procedimiento para preparar ácidos indolil alifáticos inferiores en el que la acidólisis de ésteres alquílicos inferiores primarios y secundarios de ácidos  $\alpha$ -(1-acilado-3-indolil) alifáticos inferiores y sus derivados sustituidos, se efectúa haciendo reaccionar el éster seleccionado con un ácido alcanosulfónico y un ácido alcanoico inferior para producir el correspondiente ácido indol.

4. - Procedimiento para preparar ácidos indolil alifáticos inferiores, en el que la acidólisis de ésteres alquílicos inferiores y ftalimidometílicos terciarios de ácidos  $\alpha$ -(1-acilado-3-indolil) alifáticos inferiores y derivados sustituidos de los mismos, se efectúa haciendo reaccionar el éster seleccionado con haluro de hidrógeno para producir el correspondiente ácido indol.

13 JUL



5. - Procedimiento para preparar ácidos indolil alifáticos inferiores, en el que la acidólisis de ésteres alquílicos inferiores primarios y secundarios de ácidos  $\alpha$ -(1-acilado-3-indolil)alifáticos inferiores y derivados sustituidos de los mismos, se efectúa haciendo reaccionar el éster seleccionado con ácido metansulfónico y ácido fórmico para producir el correspondiente ácido indol.

6. - Procedimiento para preparar ácidos indolil alifáticos inferiores, en el que la acidólisis de ésteres alquílicos inferiores primarios y secundarios de ácidos  $\alpha$ -(1-acilado-3-indolil)alifáticos inferiores y derivados sustituidos de los mismos, se efectúa haciendo reaccionar el éster seleccionado con ácido metansulfónico y ácido acético para producir el correspondiente ácido indol.

7. - Procedimiento para preparar ácidos indolil alifáticos inferiores, en el que la acidólisis de ésteres alquílicos inferiores y ftalimidometílicos terciarios de ácidos  $\alpha$ -(1-acilado-3-indolil) alifáticos inferiores y sus derivados sustituidos, se efectúa haciendo reaccionar el éster seleccionado con cloruro de hidrógeno para producir el correspondiente ácido indol.

8. - Procedimiento para preparar ácidos indolil alifáticos inferiores, en el que la acidólisis de ésteres alquílicos inferiores primarios y secundarios de ácidos  $\alpha$ -(1-acilado-3-indolil)alifáticos inferiores y sus derivados sustituidos, se efectúa haciendo reaccionar el éster elegido con ácido metansulfónico y ácido fórmico a una temperatura comprendida entre aproximadamente 90 y 130 °C durante aproximadamente 2 h a 8 h. para producir el correspondiente ácido indol.

9. - Procedimiento para preparar ácidos indolil alifáticos inferiores, en el que la acidólisis de ésteres alquílicos inferiores y ftalimidometílicos terciarios de ácidos  $\alpha$ -(1-acilado-3-indolil) alifáticos inferiores y sus derivados sustituidos, se efectúa haciendo reaccionar el éster seleccionado, en un solvente inerte para la



reacción elegido del grupo que consiste en benceno, tolueno y xileno, con cloruro de hidrógeno, a una temperatura de aproximadamente 0 a 30 °C durante aproximadamente 15 a 30 h. para producir el correspondiente ácido indol.

5                    10. - Procedimiento para preparar ácidos indolil alifáticos inferiores, en el que la acidólisis del éster metílico de un compuesto elegido del grupo que consiste en ácidos  $\alpha$ -(1-acilado-3-indolil) alifáticos inferiores y sus derivados sustituidos, se efectúa haciendo reaccionar el éster metílico con ácido metansulfónico y ácido fórmico aproximadamente a 100 °C durante aproximadamente 5 h. para producir el correspondiente ácido indol.

10                    11. - Procedimiento para preparar ácidos indolil alifáticos inferiores, en el que la acidólisis del éster ftalimidometílico de un compuesto elegido del grupo que consiste en ácidos  $\alpha$ -(1-acilado-3-indolil) alifáticos inferiores y sus derivados sustituidos, se efectúa haciendo reaccionar el éster ftalimidometílico, disuelto en benceno, con cloruro de hidrógeno a una temperatura de aproximadamente 10 a 25 °C durante aproximadamente 24 h. para producir el correspondiente ácido indol.

15                    12. - Procedimiento para preparar ácidos indolil alifáticos inferiores.

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

13 JUL 1966

BARCELONA,

P. A.

