

332330 30



332330

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 - con domicilio en 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey (EE.UU.),

por:

"Procedimiento para preparar ácidos N-1-acil-3-indolilicos".

-----:oOo:-----

Memoria descriptiva.



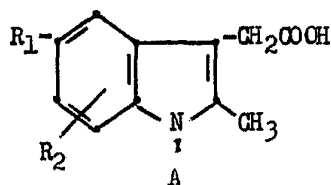
OCT. 1966

332330

La presente invención se relaciona con un nuevo procedimiento para preparar ácidos carboxílicos α -(3-indolil) alifáticos inferiores. Se relaciona también con nuevos diésteres indolílicos.

El procedimiento de la presente invención, de acuerdo con ciertos de sus aspectos, provee una nueva vía a los ácidos α -(3-indolil)alifáticos inferiores, que pueden estar substituidos o no substituidos. Cuando están substituidos, los substituyentes pueden estar situados sobre el anillo benzocido de la estructura del indol, sobre el átomo de nitrógeno de la estructura del indol, o sobre otros substituyentes, químicamente substituyentes acilo que están a su vez unidos al átomo de nitrógeno. Se elige los substituyentes, que pueden estar presentes, entre una clase muy amplia, sometidos a los requisitos de que (i) deben ser inertes a los procedimientos químicos utilizados o ser sometibles a protección química, y (ii) que no estén presentes grupos fuertemente desactivadores o que atraen electrones, sobre el anillo benzocido de la estructura del indol.

Compuestos ilustrativos a los cuales se puede preparar mediante el procedimiento de la presente invención son los representados por la fórmula:



donde A es hidrógeno o un radical acilo carbocíclico o heterocíclico substituido o no substituido, de preferencia un radical acilo aromático que contiene menos de 3 anillos fusionados; R₁ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halcalquilo, halógeno, hidroxilo, mercapto, bencilmercapto, benciloxilo, alquilo inferior cíclico, alcoxilo inferior cíclico, dialquilamino infe-

332330

- 3 -

[3

OCT



rior, bis(hidroxi alquilo inferior) amino, pirrolidino, morfolino, piperazino, alqueno inferior; y R_2 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior o halógeno.

5 El procedimiento de la presente invención para preparar ácidos α -(2-metil-3-indolil)acéticos comprende las etapas de condensar una anilina con el diéster lábil de ácido γ -halo- β -cetoacético, formando así el correspondiente indol-2,3-diacetato; escindiendo dicho indol 2,3-diacetato al correspondiente ácido indol-2,3-diacético; y decarboxilando dicho ácido indol-2,3-diacético formando así
10 un ácido α -(2-metil-3-indolil)acético.

De acuerdo con el procedimiento de la presente invención, se prepara ácidos α -(2-metil-3-indolil)acéticos a partir de una anilina. Las anilinas a las cuales se puede utilizar son la anilina de por sí y sus derivados sustituidos en que los sustituyentes son
15 inertes, es decir que no son reactivos con respecto a los reactivos utilizados bajo las condiciones de tratamiento, y no son desactivantes, o sea que no atraen electrones cuando están unidos directamente a un anillo de benceno. Los sustituyentes desactivantes se caracterizan por su tendencia a desactivar las posiciones orto y para
20 del anillo de benceno y en consecuencia se los clasifica por lo general como sustituyentes meta-directores. Los sustituyentes que pueden estar presentes sobre el anillo de anilina, de acuerdo con la presente invención, son los que se definen como sustituyentes orto, para-directores.

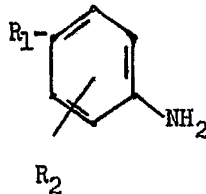
25 Las anilinas que son útiles en la presente invención son las que tienen por lo menos una posición orto, con respecto al grupo amino, que está libre de sustituyentes. Pueden tener no más de un sustituyente orto con respecto al grupo amino. De preferencia, ambas posiciones orto estarán no sustituidas. Cuando hay un sustituyente orto, será de preferencia un sustituyente que no causa
30



obstrucción, es decir que no tiene suficiente cuerpo para interferir con substituyentes unidos al átomo de carbono adyacente.

Las anilinas preferidas son aquellas que tienen la estructura:

5

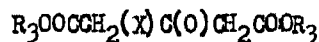


10

donde R_1 y R_2 tienen los mismos significados indicados mas arriba. Mas preferentemente, R_2 será hidrógeno y la anilina estará substituida solamente en la posición para. Las anilinas ilustrativas preferidas incluyen p-anisidina, o-anisidina, m-anisidina, p-toluidina, o-toluidina, m-toluidina, p-clorocanilina, p-fluorocanilina, p-bromocanilina, o-fluorocanilina, m-fluorocanilina, p-trifluorometilcanilina, p-etoxicanilina, p-n-propoxicanilina, p-aminofenol, p-bencilmercaptocanilina, p-benciloxicanilina, m-ciclohexilcanilina, p-ciclohexoxicanilina, p-dimetilaminoanilina, p-aminotiofenol, p-bis(β -hidroxietil) aminoanilina, p-l-pirrolidinoanilina, p-l-piperazinoanilina, p-l-morfolinoanilina, etc.

20

Se condensa la anilina con un diéster lábil de ácido γ -halo- β -cetoalópico. Los diésteres a los cuales se utiliza son de preferencia los que tienen la estructura:



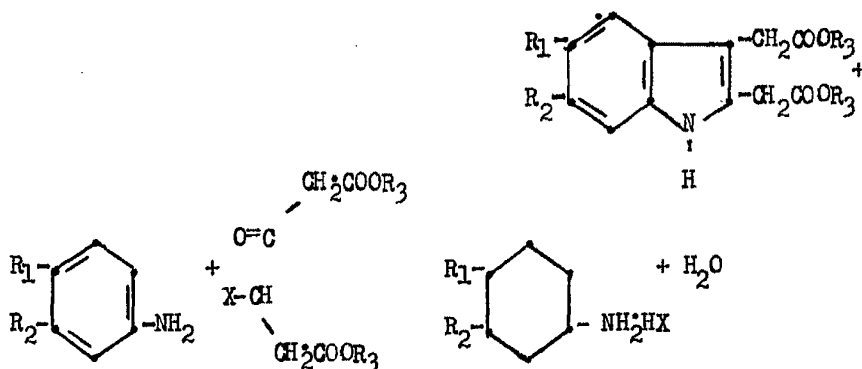
25

donde X es halógeno, de preferencia bromo, y R_3 es un grupo lábil voluminoso derivado a partir del alcohol R_3OH . Los grupos voluminosos lábiles utilizados son aquellos que son altamente susceptibles a escisión no acuosa para producir el ácido libre. El grupo voluminoso lábil preferido es t-butilo. Los diésteres ilustrativos preferidos incluyen di(t-butil)- β -seto- γ -bromadipato; di(t-butil)- β -seto- γ -cloradipato; etc.

30



La condensación de la anilina con el diéster de ácido γ -halo- β -cetoadípico puede ser representada mediante la ecuación:



15 Típicamente, se lleva a cabo la condensación en presencia de un catalizador ácido, de preferencia un haluro de hidrógeno tal como cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno, y con un exceso de la anilina, es decir por lo menos dos moles de anilina por cada mol de adipato. La anilina en exceso puede servir como solvente para la reacción. Se puede emplear también un solvente orgánico inerte. Deberá tener un punto de ebullición suficientemente elevado para permitir la separación del agua de reacción por destilación. Los solventes inertes a los cuales se puede utilizar incluyen hidrocarburos, éteres, hidrocarburos halogenados, etc. Se opera de preferencia la reacción a una temperatura que es suficientemente elevada para separar el agua que se forma. Son apropiadas las temperaturas de aproximadamente 100 a 200 °C. Se puede emplear temperaturas mas bajas cuando está presente un solvente inerte que forman un azeótropo de bajo punto de ebullición con el agua.

20 Las reacciones de condensación de este tipo producen típicamente dos isómeros de indol del hetero anillo en que los sustituyentes en 2 y 3 están invertidos uno con respecto al otro. Estos isómeros serán idénticos solamente cuando son idénticos los sustituyentes en 2 y 3. Sin embargo, los derivados de indol de mayor utilidad son aquellos en los cuales los sustituyentes 2 y

25

30



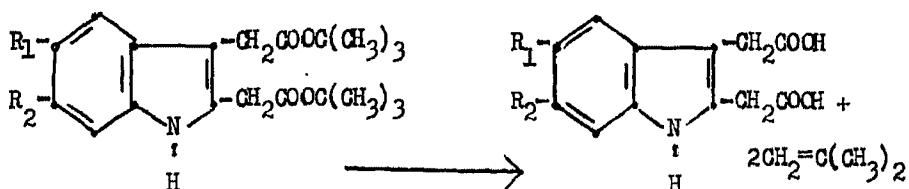
3 son diferentes. Por lo tanto, la síntesis convencional conduciría por lo general a mezclas de los dos isómeros posibles, lo cual requeriría separación. Una ventaja particular de la presente invención es que provee una vía a los derivados de indol finales que
5 tienen diferentes substituyentes en las posiciones 2 y 3, pero a los cuales se obtiene a partir de intermediarios en los cuales los constituyentes 2 y 3 son idénticos. Debido a esta identidad en el intermediario, ambos isómeros producidos en la condensación son idénticos con respecto a la substitución 2,3 y no es necesario llevar a cabo una separación difícil y laboriosa de los isómeros.
10

El isomerismo se puede producir también en el anillo benzenoide debido al hecho de que el cierre del hetero anillo puede tener lugar en una u otra posición orto con respecto al átomo de nitrógeno. Si una de las posiciones orto queda bloqueada por un substituyente, el cierre del anillo podrá tener lugar solamente
15 en una dirección y se formará solamente un isómero. Si la anilina de partida está substituida solamente en la posición para, ambos isómeros así formados serán idénticos y se formará un solo producto. Sin embargo, cuando la anilina de partida lleva un substituyente meta, se formarán dos isómeros, a saber un indol substituido en 4 y un indol substituido en 6. Si hay dos substituyentes meta idénticos en la anilina de partida, el cierre del anillo producirá dos isómeros idénticos, siendo ambos indoles disubstituidos en 4,6. Cuando hay dos diferentes substituyentes meta, se
20 obtendrá dos diferentes isómeros.
25

La condensación de la anilina con el diéster de adipato lábil proporciona el diéster lábil del correspondiente ácido indol-2,3-diacético. De acuerdo con el procedimiento de la presente invención, se escinde el diéster lábil para producir el correspondiente diácido de acuerdo con la siguiente ecuación, en que
30



el grupo lábil R_3 es p-butilo:



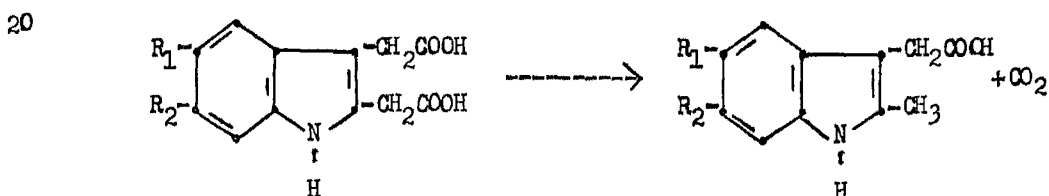
Se lleva a cabo la escisión del diéster lábil bajo condiciones no acuosas, de preferencia por pirólisis. Se puede efectuar la escisión con o sin la presencia de un solvente inerte de alto punto de ebullición, por ejemplo tolueno, xileno, etc. De preferencia se emplea catalizadores de escisión que incluyen ácidos fuertes, tales como ácido p-toluensulfónico u otro ácido sulfónico orgánico.

10

Quando se usa un catalizador de esta clase, se efectúa la escisión a bajas temperaturas, por ejemplo 25 a 110 °C. Cuando no está presente catalizador, se lleva a cabo la reacción de escisión a una temperatura de por lo menos aproximadamente 210 °C. De preferencia, durante la reacción se mantiene una atmósfera inerte tal como nitrógeno.

15

El diácido que se forma en la reacción de escisión es inestable y se decarboxila espontáneamente bajo las condiciones de reacción, de acuerdo con la ecuación:



En la práctica, no se recupera el diácido y el producto aislado es el compuesto 2-metilado.

25

El procedimiento de la presente invención es útil para preparar l-acil indoles que tienen utilidad terapéutica. El sustituyente l-acilo puede ser un radical acilo carbocíclico o heterocíclico, de preferencia un radical acilo aromático que contiene menos de 3 anillos fusionados. Se puede introducir sustituyente

30

3 OCT 1964



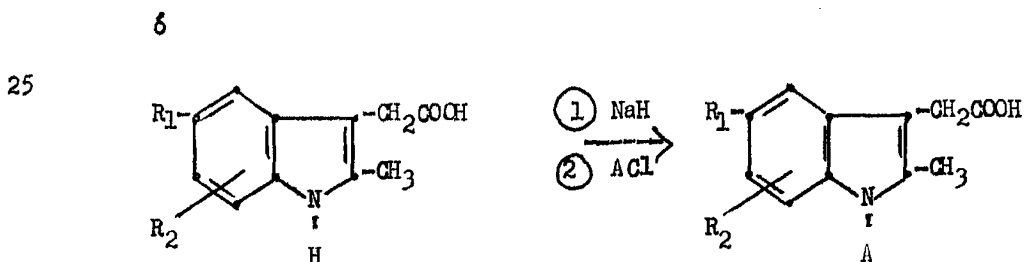
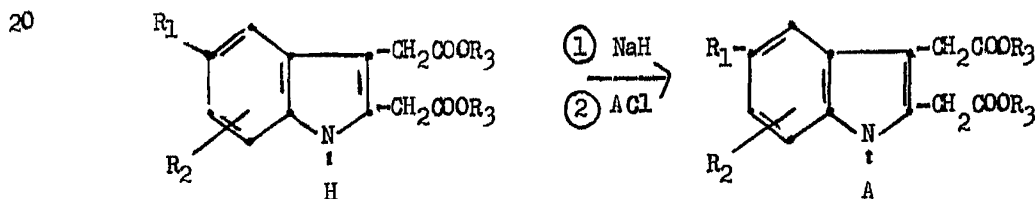
en cualquier punto después de la condensación de la anilina con el diéster de adipato. Se le puede introducir en el 2,3-diéster indol o el compuesto 2-metilado. De preferencia, el compuesto acilado será el indol-2,3-diacetato que se prepara condensando la anilina con el diéster de adipato.

El radical acilo puede ser un radical carbocíclico o heterocíclico y de preferencia un radical acilo aromático que contiene menos de 3 anillos fusionados. Estos grupos acilo pueden estar adicionalmente substituidos en el anillo aromático con grupos hidrocaburo o con substituyentes funcionales. Por consiguiente, substituyentes aroflo apropiados son los grupos benzóilo, fenil benzóilo y naftóilo. Los anillos de estos grupos pueden contener, y en los compuestos preferidos efectivamente lo contienen, por lo menos un substituyente funcional. Este substituyente puede ser un grupo hidroxilo o hidroxilo esterificado (hidrocarbonoxilo) tal como un grupo alcoxilo inferior, por ejemplo metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, propoxilo, un grupo alqueniloxilo tal como aliloxilo, un grupo ariloxilo o aralcoxilo, por ejemplo fenoxilo, benciloxilo, halobenciloxilo, alcoxibenciloxilo y lo similar. Puede ser un radical nitro, un halógeno tal como cloro, bromo, iodo o flúor, un grupo amino o un grupo amino substituido, de los cuales ejemplos representativos incluyen acilamino, óxido de amina, cetíminas, uretanos, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, amidina, amidinas aciladas, hidrazina o una hidrazina substituida, alcoxiaminas y aminas sulfonadas. Además, puede ser un radical mercapto o mercapto substituido del tipo del cual son ejemplos los grupos alquiltio, tales como grupos metiltio, etiltio, y propiltio y ariltio o aralquiltio, por ejemplo benciltio y feniltio. Si así fuera conveniente, el radical N-1 aroflo puede estar haloalquilado, por ejemplo con un grupo trifluorometilo, trifluoretilo, perfluoretilo, β -cloretilo, o



un sustituyente similar, acilado por ejemplo con grupos acetilo, propionilo, benzofilo, fenilacetilo, trifluoracetilo y grupos acilo similares, o puede contener un sustituyente haloalcoxilo o haloalquiltio. Además, la presente invención abarca compuestos en los cuales el radical aroilo contiene un radical sulfamilo, benciltio-
 5 metilo, ciano, sulfonamido o dialquilsulfonamido. Además, puede contener un sustituyente carboxilo, o un derivado del mismo, tal como una sal de metal alcalino o un éster alquílico inferior del radical carboxilo, un aldehído, acido, amida, hidrazida y lo similar, o un
 10 derivado aldehído del tipo representado por acetales o tioacetales. En los compuestos preferidos, el radical N-1 aroilo es benzofilo y el sustituyente funcional se encuentra en la posición para del anillo de seis miembros, por ejemplo p-clorobenzofilo y p-metiltio-
 benzofilo.

15 Se puede introducir el radical l-acilo haciendo reaccionar el correspondiente compuesto l-hidrogenado con hidruro de metal alcalino para formar la sal de l-sodio y poner íntimamente en contacto la sal con el haluro de ácido deseado de acuerdo con la ecuación:



30 donde R₂, R₃ y R₄ tienen las mismas definiciones indicadas mas arriba y A es un radical acilo del tipo descripto también mas arriba



5 ba. La reacción de acilación avanza suavemente substancialmente a la temperatura ambiente. Por lo general son apropiadas temperaturas desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 100 °C. De preferencia se lleva a cabo la reacción en presencia de un diluyente o solvente inerte, tal como dimetilformamida, benceno, tolueno, xileno o mezclas de los mismos. Por lo general son suficientes las cantidades estequiométricas de los reactivos, aunque se puede emplear pequeñas excesos, por ejemplo hasta aproximadamente 10 % de exceso, de hidruro de sodio o haluro de acilo. Por razones de conveniencia en la manipulación, se usa de preferencia hidruro de sodio bajo la forma de una dispersión en un dispersante inerte tal como aceite mineral. Se recupera los productos acilados y se los purifica mediante técnicas comunes.

15 En lugar del haluro de acilo, se puede usar un éster fenólico del grupo acilo, particularmente un éster p-nitrofenólico, o el anhídrido, azida o éster tiofenólico.

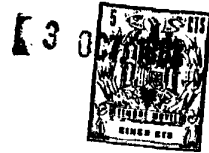
20 Los compuestos de ácido α -(1-arófil ó heteroarófil-3-indolil)-alifático inferior, a los cuales se puede preparar de acuerdo con la presente invención, tienen un alto grado de actividad anti-inflamatoria y son eficaces para prevenir e inhibir la formación de tejidos de granuloma. Ciertos de ellos poseen esta actividad en alto grado y son valiosos en el tratamiento de trastornos artríticos y dermatológicos y en condiciones similares que son sensibles al tratamiento con agentes anti-inflamatorios. Además, estos compuestos tienen un grado útil de actividad antipirética y analgésica. Para estas finalidades, se los administra normalmente por vía oral en tabletas o cápsulas, dependiendo naturalmente la dosis óptima del compuesto particular que se usa y del tipo y severidad de la infección que se está tratando. Aunque las cantidades óptimas de estos compuestos de la presente invención, que se

25

30

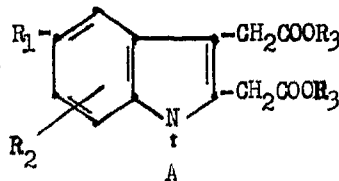
332330

- 11 -



deben utilizar en esta manera, dependerán del compuesto utilizado y del tipo particular de la condición de la enfermedad que se está tratando, los niveles de dosis oral de los compuestos preferidos en la gama de 10 a 2.000 mg por día son útiles en el control de condiciones artríticas, de acuerdo con la actividad del compuesto específico y la sensibilidad de reacción del paciente.

Los nuevos intermediarios de la presente invención son indol-2,3-diacetatos de di-t-butilo en que el sustituyente N-1 es hidrógeno o un radical acilo carbocíclico o heterocíclico. Tienen utilidad en la preparación de compuestos de indol anti-inflamatorios. Los nuevos intermediarios preferidos son los que tienen la fórmula:



donde A es hidrógeno o un radical acilo carbocíclico o heterocíclico, de preferencia un radical acilo carbocíclico o heterocíclico aromático que contiene menos de tres anillos fusionados; R₁ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, mercapto, bencilmercapto, benciloxilo, alquilo inferior cíclico, alcoxilo inferior cíclico, dialquilamino inferior, bis(hidroxi)alquilo inferior)amino, pirrolidino, morfólino, piperazino, alquano inferior; R₂ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior o halógeno; y R₃ es un grupo lábil voluminoso, de preferencia t-butilo.

Se provee los siguientes ejemplos para ilustrar la puesta en práctica de la presente invención. Se comprenderá que la presente invención no se limita a las formas específicas de llevarla a la práctica que se describen aquí, sino que abarca todas las modi-

332330

- 13 -

13 OCT.



5 diacetato de di-t-butilo; 4- y 6-fluorindol-2,3-diacetato de di-t-butilo; 5-trifluorometilindol-2,3-diacetato de di-t-butilo; 5-etoxi-indol-2,3-diacetato de di-t-butilo; 5-n-propoxi-indol-2,3-diacetato de di-t-butilo; 5-hidroxi-indol-2,3-diacetato de di-t-butilo;

10 5-benciltioindol-2,3-diacetato de di-t-butilo; 5-benciloxi-indol-2,3-diacetato de di-t-butilo; 4- y 6-ciclohexilindol-2,3-diacetato de di-t-butilo; 5-ciclohexilindol-2,3-diacetato de di-t-butilo; 5-dimetilaminoindol-2,3-diacetato de di-t-butilo; 5-mercaptoindol-2,3-diacetato de di-t-butilo; 5-bis(hidroxi-etil)aminoindol-2,3-diacetato de di-t-butilo; 5-(1-pirrolidino)indol-2,3-diacetato de di-t-butilo; 5-(1-piperazino)indol-2,3-diacetato de di-t-butilo; 5-(1-morfolino)indol-2,3-diacetato de di-t-butilo; 5-vinilindol-2,3-diacetato de di-t-butilo; 5,7-dimetoxi-indol-2,3-diacetato de di-t-butilo; 5,7-dimetilindol-2,3-diacetato de di-t-butilo; 5,7-dietilindol-2,3-diacetato de di-t-butilo; 5,7-diclorindol-2,3-diacetato de di-t-butilo; 5-metoxi-7-metilindol-2,3-diacetato de di-t-butilo; 5-cloro-7-metilindol-2,3-diacetato de di-t-butilo; 4,6-dimetilindol-2,3-diacetato de di-t-butilo; 4- y 6-metil-4- y 6-metoxi-indol-2,3-diacetato de di-t-butilo.

20

EJEMPLO II

1-(p-metiltiobenzofilo)-5-metoxi-indol-2,3-diacetato de di-p-butilo

25 Se agrega el 5-metoxi-indol-2,3-diacetato de di-t-butilo del Ejemplo I a una mezcla de 2,5 g de emulsión de hidruro de sodio al 51 % en aceite mineral, en 240 ml de dimetilformamida.

30 Se agita la mezcla resultante a la temperatura ambiente durante 30 min y, a través de un período de 40 min, se agrega entonces lentamente una solución de 8,75 g de cloruro de p-metiltiobenzofilo en 50 ml de dimetilformamida. Se agita entonces la mezcla en un baño de hielo durante 4 hr bajo nitrógeno. Se la vierte



entonces en una mezcla de éter, ácido acético y agua. Después del procedimiento de trabajar la mezcla y usando una columna de alúmina de 200 g para la etapa de cromatografía, y elución con una mezcla 1:1 de benceno y éter de petróleo, se obtiene l-(p-metiltiobenzofl)-5-metoxi-indol-2,3-diacetato de di-t-butilo.

5 Cuando se reemplaza el cloruro de p-metiltiobenzofl del Ejemplo II, por una cantidad equivalente de cloruro de p-clorobenzofl; cloruro de 2,4-diclorobenzofl; cloruro de benzofl; cloruro de naftofl; cloruro de p-fluorobenzofl; cloruro de p-metilaminobenzofl; cloruro de p-difluorometoxibenzofl; cloruro de p-bromobenzofl; cloruro de p-nitrobenzofl; cloruro de o-clorobenzofl; cloruro de m-clorobenzofl; cloruro de p-acetoxibenzofl; cloruro de p-benciloxibenzofl; cloruro de p-trifluorometilbenzofl; cloruro de 2,6-dimetoxibenzofl; cloruro de p-fenoxibenzofl; cloruro de 4-tiazol carbonilo; cloruro de l-metilindazol-3-carbonilo; cloruro de 4-oxazol carbonilo; cloruro de l-metilimidazol-5-carbonilo; cloruro de N,N-dimetil-p-sulfonamido-benzofl; y cloruro de 2-bencilmercaptotiazol-4-carbonilo, se obtiene los correspondientes l-acil-5-metoxi-indol-2,3-diacetatos de di-t-butilo.

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo II, se substituye al 5-metoxi-indol-2,3-diacetato de di-t-butilo por los diacetatos de l-hidrógeno indol del Ejemplo I y se obtiene los correspondientes l-(p-metiltiobenzofl)indoles. En una manera similar, se hace reaccionar los diacetatos de l-hidrógeno indol del Ejemplo I con cualquiera de los haluros de acilo mencionados mas arriba para producir los correspondientes diacetatos de l-acil indol.

A

EJEMPLO III

Acido α -[l-(p-metiltiobenzofl)-2-metil-5-metoxi-3-indolil]

acético



Se dispersa 1 g del 1-p-metiltiobenzol-5-metoxi-indol-
2,3-diacetato de di-t-butilo del Ejemplo II en 10 cm³ de tolueno
anhidro y se agrega 0,1 g de ácido p-toluensulfónico. Se calienta
la mezcla de reacción aproximadamente a 75 °C con lo cual se des-
prenden isobutileno y anhídrido carbónico. Se mantiene la mezcla
entre 72 y 78 °C durante aproximadamente 3 hr hasta que cesa el
desprendimiento de gas. Se la enfría entonces, se la filtra y se
la extracta con bicarbonato acuoso. Se separa la solución acuosa,
se la filtra, se la neutraliza con ácido acético diluido y se la
acidifica débilmente con ácido clorhídrico diluido, con lo cual se
precipita ácido α -[1-(p-metiltiobenzol)-2-metil-5-metoxi-3-indol]
acético. Se purifica el producto mediante recristalización a partir
de etanol acuoso.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo III, se escinde
los 1-acilindol-2,3-diacetatos de di-t-butilo del Ejemplo II y se
decarboxila a los correspondientes ácidos 2-metilindol-3-acéticos.

EJEMPLO IV

Acido α -(2-metil-5-metoxi-3-indol)acético

Se dispersa 1 g del 5-metox-indol-2,3-diacetato de di-t-
butilo de Ejemplo I en 10 cm³ de tolueno anhidro y se le agrega
0,1 g de ácido p-toluensulfónico. Se calienta la mezcla de reac-
ción a 35 °C con lo cual se desprenden isobutileno y anhídrido car-
bónico. Se mantiene la mezcla de reacción entre 32 y 35 °C durante
2 hr hasta que cesa el desprendimiento de gas. Se la enfría enton-
ces y se la extracta con bicarbonato acuoso. Se filtra el extracto
acuoso, se le neutraliza con ácido acético y se le acidifica débil-
mente con ácido clorhídrico diluido, con lo cual se precipita áci-
do α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)acético.

Cuando se reemplaza el 5-metoxi-indol-2,3-diacetato de
di-t-butilo de este ejemplo por los indol-2,3-diacetatos de di-t-



butilo del Ejemplo I, se obtiene los correspondientes ácidos α -
(2-metil-3-indolil)acéticos.

EJEMPLO V

Acido α -[1-(p-metiltiobenzofl)-2-metil-5-metoxi-3-indolil]acético

5

Se mezcla 1 g de 1-p-metiltiobenzofl-5-metoxi-indol-2,3-diacetato de di-t-butilo con 0,1 g de placa porosa en polvo y se calienta la mezcla en un baño de aceite a 210 °C con agitación magnética bajo un manto de nitrógeno durante aproximadamente 2 hr. Después de enfriamiento bajo nitrógeno, se disuelve el producto en benceno y éter, se le filtra y se le extrae con bicarbonato. Se filtra la solución acuosa con succión para separar el éter, se le neutraliza con ácido acético y se la acidifica entonces débilmente con ácido clorhídrico diluido, con lo cual se precipita ácido α -[1-(p-metiltiobenzofl)-2-metil-5-metoxi-3-indolil]acético.

10

15

EJEMPLO VI

Acido α -[1-(p-clorobenzofl)-2-metil-5-metoxi-3-indolil]acético

Se agrega 4,6 g de ácido α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)acético del Ejemplo IV a una mezcla de 1,5 g de una emulsión de hidruro de sodio al 51 % en aceite mineral, en 150 ml de dimetilformamida. Se agita la mezcla resultante a la temperatura ambiente durante 30 min, después de lo cual se agrega lentamente, a través de un período de 40 min, una solución de 5 g de cloruro de p-clorobenzofl en 30 ml de dimetilformamida. Se agita entonces la mezcla en un baño de hielo durante 4 hr bajo nitrógeno. Se la vierte en una mezcla de éter, ácido acético y agua. Se trabaja el producto y se le cromatografía sobre una columna de alúmina de 200 g, eluyendo con una mezcla 1:1 de benceno y éter de petróleo.

20

25

El producto así obtenido es ácido α -[1-(p-clorobenzofl)-2-metil-5-metoxi-3-indolil]acético.

30



5 Cuando se substituye el ácido α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil)acético de este ejemplo por los ácidos α -(2-metil-3-indolil)acéticos del Ejemplo IV, se obtiene los correspondientes compuestos de 1-p-clorobenzofilo. Cuando se reemplaza el cloruro de p-clorobenzofilo por los haluros de acilo del Ejemplo II, se obtiene los correspondientes 1-acilindoles. En una manera similar, se hace reaccionar los haluros de acilo del Ejemplo II con los ácidos α -(2-metil-3-indolil)acéticos del Ejemplo V para producir una serie de ácidos α -(1-acil-2-metil-3-indolil)acético.

10

EJEMPLO VII5-(1-pirrolidino)indol-2,3-diacetato de di-t-butilo

15

SE calienta aproximadamente a 180 °C con agitación, bajo nitrógeno, una mezcla de 6,5 g (0,04 mol) de p-(1-pirrolidino)anilina y 3,07 g de 3-ceto-4-cloradipato de di-t-butilo. Durante la reacción se desprende agua por destilación. Después de aproximadamente 10 min, se enfría la mezcla y se la agita con 50 ml de éter y 50 ml de HCl 1N. Se separa entonces la capa etérea, se la lava con sucesivas porciones de 5 ml de HCl 1N, agua y bicarbonato de sodio saturado, se seca y se evapora. El residuo es 5-(1-pirrolidino)indol-2,3-diacetato de di-t-butilo casi puro.

20

EJEMPLO VIII1-(p-clorobenzofil)-5-(1-pirrolidino)indol-2,3-diacetato de di-t-butilo

25

Se agrega el 5-(1-pirrolidino)indol-2,3-diacetato de di-t-butilo del Ejemplo VII a una mezcla de 5 g de emulsión de hidruro de sodio al 51 % en aceite mineral, en 240 ml de dimetilformamida. Se agita la mezcla resultante a la temperatura ambiente durante 30 min y se la calienta entonces hasta aproximadamente 60 °C. Se agrega lentamente una solución de 16,5 g de cloruro de p-clorobenzofilo a través de un período de 90 min y se agita la mezcla di-

30

332330¹⁸ -

13 OCT



rante otra hora a 60 °C. Se la enfría entonces y se la vierte en una mezcla de éter, ácido acético y agua. Después de trabajarlo, se cromatografía el producto sobre una columna de alúmina de 200 g usando como eluyente una mezcla 1:1 de benceno y éter de petróleo de manera de obtener 1-(p-clorobenzoil)-5-(1-pirrolidino)indol-2,3-diacetato de di-t-butilo.

EJEMPLO IX

=====

Ácido α -[1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-(1-pirrolidino)-3-indolil]acético.

10

Se dispersa 2 g de 1-(p-clorobenzoil)-5-(1-pirrolidino)indol-2,3-diacetato de di-t-butilo en 25 cm de xileno anhidro y se agrega 0,1 g de ácido p-toluensulfónico. Se calienta la mezcla de reacción a 85 °C con lo cual se desprenden isobutileno y anhídrido carbónico. Se la mantiene entre 80 y 87 °C durante aproximadamente 2,5 horas hasta que cesa el desprendimiento de gas. Luego se la enfría y se la filtra, y se extracta con bicarbonato acuoso. Se separa la solución acuosa, se la filtra, se la neutraliza con ácido acético diluido y se la acidifica débilmente con ácido clorhídrico diluido con lo cual se precipita ácido α -[1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-(1-pirrolidino)-3-indolil]acético.

15

20

N O T A

=====

Se reivindica como objeto de la presente patente :

25

1. - Procedimiento para preparar ácidos N-1-acil-3-indolilicos, y especialmente un ácido α -(2-metil-3-indolil)acético, que comprende las etapas de (I) hacer reaccionar conjuntamente γ -halo- β -ceto adipato de di-t-butilo y una anilina que tiene no más de un sustituyente orto con respecto a su átomo de nitrógeno y que está libre de sustituyentes desactivadores, meta directores, que atraen

30



electrones, formando así un indol-2,3-diacetato de di-t-butilo;
(II) escindir dicho indol-2,3-diacetato de di-t-butilo bajo condi-
ciones no acuosas para formar el correspondiente ácido indol-2,3-
diacético; y (III) decarboxilar dicho ácido indol-2,3-diacético,
5 formando así el correspondiente ácido α -(2-metil-3-indolil)acé-
tico.

2. - Procedimiento para preparar ácidos N-1-acil-3-indolili-
cos, y especialmente un ácido α -(1-acil-2-metil-3-indolil)acético,
que comprende las etapas de: (I) hacer reaccionar conjuntamente γ -
10 halo- β -ceto adipato de di-t-butilo y una anilina que tiene no más de
un sustituyente orto con respecto a su átomo de nitrógeno y que está
libre de sustituyentes desactivadores, meta directores, que atraen
electrones, formando así un indol-2,3-diacetato de di-t-butilo; (II)
acilar dicho indol-2,3-diacetato de di-t-butilo con un haluro de
15 ácido elegido del grupo que consiste en haluros de ácido carbocíclico
y heterocíclico aromático que contienen menos de tres anillos fu-
sionados, formando así 1-acilindol-2,3-diacetato de di-t-butilo;
(III) escindir dicho 1-acilindol-2,3-diacetato de di-t-butilo bajo
condiciones no acuosas para formar el correspondiente ácido 1-acilin-
20 dol-2,3-diacético; y (IV) decarboxilar dicho ácido 1-acilindol-2,3-
diacético formando así el correspondiente ácido α -(1-acil-2-metil-
3-indolil)acético.

3. - Procedimiento para preparar ácidos N-1-acil-3-indolili-
cos, y especialmente un ácido α -(2-metil-3-indolil)acético, que
25 comprende las etapas de (I) hacer reaccionar conjuntamente γ -halo-
 β -ceto adipato de di-t-butilo y una anilina que tiene no más de un
sustituyente orto con respecto a su átomo de nitrógeno y que está
libre de sustituyentes desactivadores, meta directores, que atraen
electrones, formando así un indol-2,3-diacetato de di-t-butilo; y
30 (II) pirolizar dicho indol-2,3-diacetato de di-t-butilo bajo condi-

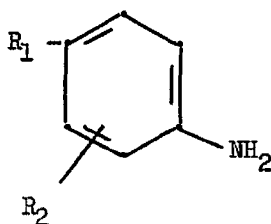


- 20 - 332330

ciones no acuosas, formando así ácido α -(2-metil-3-indolil)acético.

4. - Procedimiento para preparar ácidos N-1-acil-3-indolilicos, y especialmente un ácido α -(2-metil-3-indolil)acético, que comprende las etapas de (I) hacer reaccionar γ -bromo- β -cetoadipato de di-*t*-butilo con una anilina que tiene la fórmula :

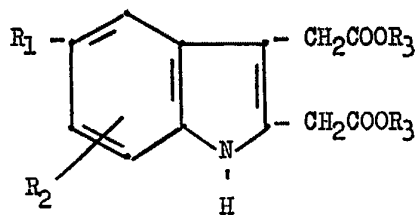
5



10

donde R_1 se elige del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, mercapto, bencilmercapto, benciloxilo, alquilo inferior cíclico, alcoxilo inferior cíclico, dialquilamino inferior, bis(hidroxi alquilo inferior) amino, pirrolidino, morfolino, piperazino y alquenilo inferior; R_2 se elige del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior y halógeno, formando así un indol-2,3-diacetato de di-*t*-butilo de la fórmula :

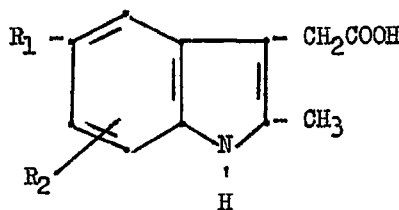
20



25

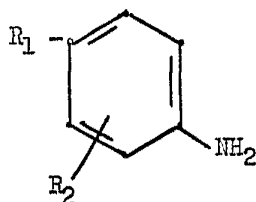
donde R_3 es *t*-butilo; (II) pirolizar dicho indol-2,3-diacetato de di-5-butilo bajo condiciones no acuosas, formando así ácido α -(2-metil-3-indolil)acético de la fórmula :

30





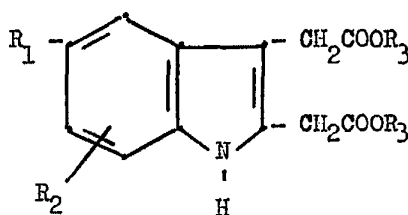
5. - Procedimiento para preparar ácidos N-1-acil-3-indolili-
cos, y especialmente un ácido α -(1-acil-2-metil-3-indolil)acético
que comprende las etapas de (I) hacer reaccionar conjuntamente γ -
bromo- β -cetoadipato de di-t-butilo con una anilina que tiene la
5 fórmula :



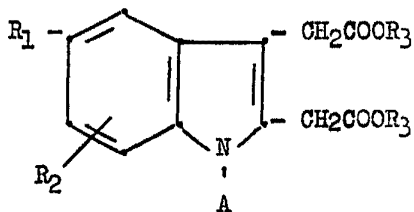
10

donde R_1 se elige del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo in-
ferior, alcoxilo inferior, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, mer-
capto, bencilmercapto, benciloxilo, alquilo inferior cíclico, alco-
xilo inferior cíclico, dialquilamino inferior, bis(hidroxialquilo
15 inferior), amino, pirrolidino, morfolino, piperazino y alquenoilo in-
ferior; R_2 se elige del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo in-
ferior, alcoxilo inferior y alógeno, formando así un indol-2,3-dia-
cetato de di-t-butilo de la fórmula :

20



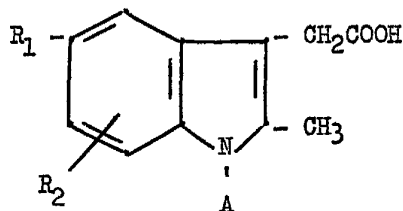
25 donde R_3 es t-butilo; (II) acilar dicho indol-2,3-diacetato de di-
t-butilo con un haluro de ácido elegido del grupo que consiste en
cloruros de ácido carbocíclico y heterocíclico aromático que con-
tienen menos de tres anillos fusionados, formando así un 1-acil-
indol-2,3-diacetato de di-t-butilo de la fórmula :



5

donde A es un radical acilo elegido del grupo que consiste en radicales acilo carbocíclico y heterocíclico aromático que contienen menos de tres anillos fusionados; y (III) pirolizar dicho 1-acilindol-2,3-diacetato de di-t-butilo bajo condiciones no acuosas formando así ácido α -(1-acil-2-metil-3-indolil)acético de la fórmula:

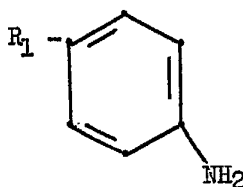
10



15

6. - Procedimiento para preparar ácidos N-1-acil-3-indolilicos, y especialmente un ácido α -(2-metil-3-indolil)acético que comprende las etapas de: (I) hacer reaccionar γ -bromo- β -ceto adipato de di-t-butilo con un exceso de una anilina de la fórmula:

20

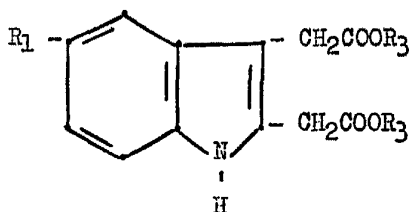


25

donde R₁ se elige del grupo que consiste en alcoxilo inferior, alquilo inferior y di-alquilo inferior)amino, llevándose a cabo dicha reacción mezclando íntimamente dicho adipato y dicha anilina y calentando la mezcla, así formada, entre aproximadamente 100 y 200 °C, formando así un indol-2,3-diacetato de di-t-butilo de la fórmula:

30

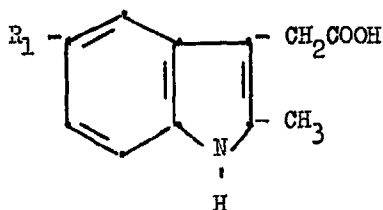
332330



5

donde R_3 es *t*-butilo; (II) pirolizar dicho indol-2,3-diacetato de di-*t*-butilo bajo condiciones no acuosas en presencia de un ácido fuerte en un solvente inerte entre 25 y 110 °C formando así ácido α -(2-metil-3-indolil)acético de la fórmula :

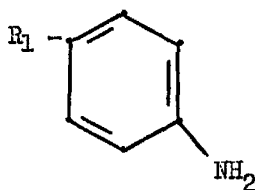
10



15

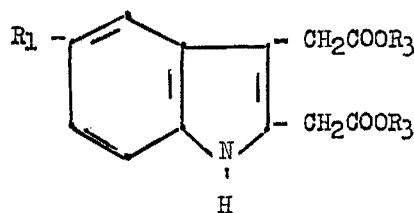
7. - Procedimiento para preparar ácidos *N*-1-acil-3-indolilicos, y especialmente un ácido α -(1-acil-2-metil-3-indolil)acético, que comprende las etapas de: (I) hacer reaccionar γ -bromo- β -ceto-adipato de di-*t*-butilo con un exceso de una anilina de la fórmula :

20

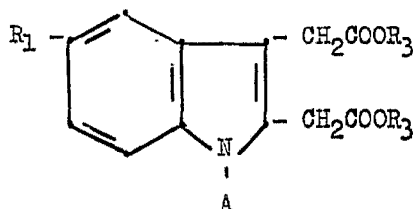


25

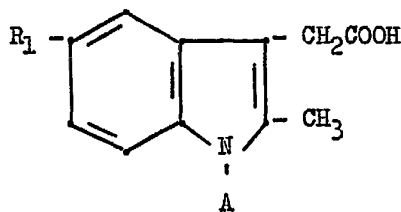
donde R_1 se elige del grupo que consiste en alcoxilo inferior, alquilo inferior y di(alquilo inferior)amino, llevándose a cabo dicha reacción mezclando íntimamente dicho adipato y dicha anilina y calentando la mezcla, así formada, aproximadamente entre 100 y 200 °C, formando así un indol-2,3-diacetato de di-*t*-butilo de la fórmula :



5 donde R es t-butilo; (II) acilar dicho indol-2,3-diacetato de di-t-butilo haciéndolo reaccionar sucesivamente con un hidruro de metal alcalino y un haluro de acilo elegido del grupo que consiste en cloruros de ácido carbocíclico y heterocíclico aromático que contienen
10 menos de tres anillos fusionados, formando así 1-acil-indol-2,3-diacetato de di-t-butilo de la fórmula :



15 donde A es un radical acilo elegido del grupo que consiste en radicales acilo carbocíclico y heterocíclico aromático que contienen menos de 3 anillos fusionados; y (III) pirolizar dicho 1-acil-indol-2,3-diacetato de di-t-butilo bajo condiciones no acuosas en presencia de un ácido fuerte en un solvente inerte entre 25 y 110 °C formando así ácido α -(1-acil-2-metil-3-indolil)acético de la fórmula:



25 8. - Procedimiento para preparar ácidos N-1-acil-3-indolilicos.
Esta memoria consta de veinticuatro páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA,

13 OCT, 1966

P. A.