

IV.

C. 9788.

332606



332606

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 alcoholes de 3- indolilo"

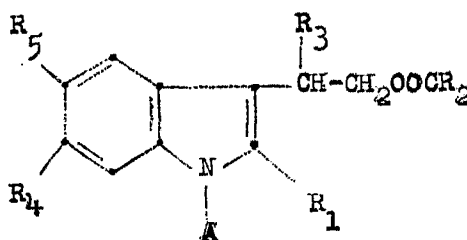
-----:oOo:-----

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



La presente invención se relaciona con nuevos com-
 puestos químicos. Más particularmente, se relaciona con una
 nueva clase de compuestos de la serie del indol. Aún más
 particularmente, se relaciona con nuevos ésteres de alcoholes
 5 β -(3-indolil)alifáticos inferiores que tienen un radical aci-
 lo carboxílico aromático, incluyendo radicales aroilo y hete-
 roaroilo, de menos de tres anillos fusionados fijados al áto-
 mo de nitrógeno del anillo de indol. Se relaciona también
 con la síntesis de compuestos de esta clase.

10 Los nuevos 1-aroilo y heteroaroilo 3-indolil ésteres
 de la presente invención tienen la fórmula general:



en que A es un radical acilo carboxílico homocíclico o hetero-
 cíclico aromático sustituido o no sustituido, que contiene
 de preferencia menos de 3 anillos fusionados, más específica-
 20 mente un radical aroilo o heteroaroilo de la fórmula $ArC = O$
 en que Ar es, por ejemplo, fenilo, naftilo o bifenilo, o la
 fórmula $HetC = O$ en que Het es por ejemplo furilo, tienilo,
 pirrilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piridinilo, qui-
 nolilo, isoquinolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, pi-
 25 rimidinilo, o un derivado benz del mismo tal como benzisoxazo-
 lilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzo-
 triazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, indazolilo o isoinda-
 zolilo; R_1 es hidrógeno o un radical alquilo inferior, alque-
 nilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcarilo, alqui-
 30 lo sustituido o arilo sustituido; R_2 es un radical alquilo



inferior, alqueno inferior, arilo, heteroarilo, alcarilo, aralquilo o cicloalquilo, con los compuestos aromáticos que tienen menos de tres anillos fusionados; R_3 es hidrógeno o un radical alquilo inferior o alqueno inferior; R_4 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior o trifluorometilo; y R_5 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, arilo, alcoxilo inferior, ariloxilo, haloalquilo, nitrógeno, ciano, amina, amina sustituido tal como alquilamino inferior, amina alquilo inferior, amina sustituido alquilo inferior, alcohol inferior amina, arilamino, alquilamino inferior, alquinoxilo, aralquinoxilo, alquinoxilo inferior, alqueno inferior, alqueno inferior, mercapto, alquiltio inferior, ariltio, aralquiltio, 1-pirrolidino, 4-metil-1-piperazino, 4-morfolino, 1-azaciclopropilo, bis(hidroxi alquilo inferior)amino, alquilo inferior alcoxilo inferior cíclico, alquilo inferior cíclico, alcoxilo inferior cíclico, di(alquilo inferior) sulfamilo o di(alquilo inferior) sulfonamido.

Substituyentes típicos que pueden ser representados por R_2 incluyen metilo, etenilo, fenilo, p-metoxifenilo, butilo, decilo, bencilo, pirrilo, cinamilo, butenilo, cumilo, difenilmethyl, furilo, naftilo, nicotinilo, naftalenometilo, tolilo, trifluorometilo, tenilo, veratrilo, xililo, alilo, 2-metil-buten-2-ilo, etinilo, buten-2-ilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazino, piridinilo, quinolilo, isoquinolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo y pirimidinilo o un derivado benz tal como benzotiazolilo y benzimidazolilo, alquilo inferior alquilo inferior cíclico tal como ciclopropilmetilo, 4-dimetilaminociclohexilo, p-acetaminofenilo, o-carboxifenilo, o-carbamidofenilo y alquilo inferior alcoxilo inferior sustituido tal como metoximetilo y β -etoxietilo.



La presente invención incluye también, dentro de su alcance, compuestos en que R_2 es un radical monobásico derivado a partir de ácidos dibásicos tales como dibenzoico, glutárico, malónico, ftálico, oxálico, succínico y lo similar.

5 En los compuestos preferidos de la presente invención A es benzoilo y está substituído en la posición para con cloro, R_1 es hidrógeno o un alquilo inferior tal como metilo o etilo, R_2 es un grupo alquilo tal como metilo o propilo, R_3 es hidrógeno o alquilo inferior, R_4 es hidrógeno y R_5 es alquilo inferior o alcoxilo inferior tal como metilo, etoxilo, isopropoxilo, t-butilo y lo similar.

Una particularidad de estos compuestos es la presencia de un radical arilo o heteroarilo fijado a la posición N-1 del indol. Por ejemplo, substituyentes arilo apropiados son los grupos benzoilo y naftoilo, y substituyentes heteroarilo substituídos incluyen furuilo e isonicotinoilo. Los anillos aromáticos de estos grupos pueden contener, y en los compuestos preferidos contienen, por lo menos un substituyente. Este substituyente puede ser alquilo inferior o substituyentes funcionales tales como hidroxilo o un grupo hidroxilo esterificado (hidrocarbonoxilo) tal como un grupo alcoxilo inferior, por ejemplo metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, aliloxilo, propoxilo, ariloxilo o aralcoxilo, por ejemplo fenoxilo, benciloxilo, halobenciloxilo, alcoxibenciloxilo inferior y lo similar. Puede ser un radical nítro, un halógeno tal como cloro, bromo, iodo o flúor, un grupo amino o un grupo amino substituído, pudiéndose mencionar como ejemplos representativos el acilamino, óxido de amina, cetiminas, uretanos, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, amidina, amidinas aciladas, hidrazina o una hidrazina substituída, alcoxiaminas y aminas sulfonadas. Además, puede conte-

10

15

20

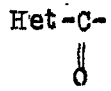
25

30



ner un radical mercapto o mercapto substituído del tipo del cual son ejemplos los grupos alquiltio tales como grupos metiltio, etiltio, propiltio y aralquiltio o ariltio, por ejemplo benciltio y feniltio. Si así fuera conveniente, se puede halo alquilar el radical aroilo N-1, por ejemplo con un trifluorometilo, trifluoroetilo, perfluoroetilo, β -cloroetilo o substituyente similar, acilarlo por ejemplo con acetilo, propionilo, benzoilo, fenilacetilo, trifluoroacetilo y grupos acilo similares, o puede contener un substituyente haloalcoxilo o haloalquiltio. Además la presente invención, abarca compuestos en que el radical aroilo contiene un radical sulfamilo, benciltio metilo, ciano, sulfonamido o dialquilsulfonamido. Además, puede contener un substituyente carboxilo, o un derivado del mismo, tal como una sal de metal alcalino o un éster de alquilo inferior del radical carboxilo, un derivado aldehído del tipo representado por acetales o tioacetales. En los compuestos preferidos, el radical aroilo N-1 es benzoilo y el substituyente funcional está en la posición para del anillo de 6 miembros.

Tal como se dijo más arriba, el grupo N-1 puede ser un substituyente heteroacilo, y más precisamente un substituyente heteroaróilo de la fórmula:



en que Het representa un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que puede formar parte de un sistema de anillo fusionado que contiene menos de 3 anillos fusionados.

De preferencia se deriva los ésteres de alcohol β -(3-indolil) alifático aquí descritos, a partir de los alcoholes alifáticos inferiores, más específicamente, alcoholes alquílicos inferiores y alquénílicos inferiores tales como metílico,



propílico, butílico, pentílico, alílico, β-butenílico, β-penténico, β-hexenílico y lo similar.

5 La posición 2 del núcleo del anillo de indol (R₁) puede ser hidrógeno, aunque se prefiere que esté presente en esta posición un radical hidrocarburo que tiene menos de 9 átomos de carbono. Son los más satisfactorios los grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo, propilo y butilo. También pueden estar substituídos los radicales alqueno inferior tales como vinilo y alilo.

10 Los siguientes compuestos son representativos de aquellos contemplados por la presente invención:

β- $\sqrt{1}$ -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-indol- $\sqrt{3}$ etil acetato;

15 β-(1-nicotinoil-2-fenil-5-feniletiltio-6-metoxi-indol-3)-β-(2-alil)-etil benzoato;

β- $\sqrt{1}$ -(N,N-dimetil-p-sulfonamidobenzoil)-2-ciclopropil-5-benciltio-indol-3)-β-isopropiletil butirato;

20 β- $\sqrt{1}$ -(3-dimetil-2,3-dihidro-2-oxoimidazol-4-carboxi)-2-bencil-4-metil-5-(4-metil-1-piperazinil)-indol-3)-β-pentil etil acetato;

β- $\sqrt{1}$ -(metilimidazol-5-carboxi)-2-(o-tolil)-5-dipropil-sulfamil-indol- $\sqrt{3}$ -β-alil-etil veratrato;

25 β- $\sqrt{1}$ -(2-benzilmercaptotiazol-4-carboxi)-2-ciclopentil-5-etinilo-6-trifluorometilindol- $\sqrt{3}$ -β-(γ,γ-dimetilpentil)pi valato;

β- $\sqrt{1}$ -(o-hidroxi-p-clorobenzoil)-2-etil-5-dimetilsulfonamidoindol- $\sqrt{3}$ -hexil-p-acetaminobenzoato;

β- $\sqrt{1}$ -(1-metil-6-nitroimidazol-3-carboxi)-2-isopropenilo-4-fluoro-5-acetaminindol- $\sqrt{3}$ -etil-β-naftato;

30 β- $\sqrt{1}$ -(N,N-dimetil-p-carboxamidobenzoil)-2-(t-butil)-5-



ciano-6-cloroindol-3-heptil monoisofталato;

β -1-(benzotienil-2-carboxi)-2-(2-butenil)-5-etanol-
amino-7-etoxi-indol-3- β -(t-butil) etil cumato;

5 β -1-(p-N,N-dimetilsulfamilbenzoil)-2-isopropil-5-ci-
clobutilmetoxi-indol-3- β -(t-butil) etil acrilato;

β -1-(6-fluoro-2-metil-bencimidazol-5-carboxi)-5-ami-
nometil-indol-3- β -trietilmetiletil cinamato;

10 Se puede sintetizar los alcoholes β -(1-aroil o hete-
roaroil-3-indolil)alifáticos inferiores y sus derivados, a los
cuales se utiliza para preparar los ésteres valiosos de la pre-
sente invención, haciendo reaccionar un alcohol primario 4-ceto
eterificado, o un derivado del mismo, con una fenilhidrazina
15 para formar una fenilhidrazona intermediaria, a la cual se pue-
de aislar o convertir in situ a un indol. El grupo eterifican-
te puede ser un radical alquilo, especialmente alquilo inferior,
alquenoilo, cicloalquilo o aralquilo. Se acila entonces el éter,
así producido, en la posición N-1 del indol.

20 Corresponde observar que se hidroliza fácilmente el
sustituyente 1-aroil o heteroaroil bajo las condiciones nor-
malmente empleadas para separar los grupos protectores en la ca-
dena colateral. Por esta razón, se deberá tener cuidado al con-
vertir los éteres acilados a los correspondientes alcoholes.
Se ha comprobado que uno de los métodos convenientes es eteri-
ficar el alcohol de partida, mencionado más arriba, con un gru-
25 po al cual se puede separar bajo condiciones que no conducen a
reacción del grupo acilo. Grupos eterificados especialmente
preferidos son aquellos que tienen un carbono terciario conec-
tado al oxígeno, puesto que se los puede separar bajo condicio-
nes no hidrolíticas. Ejemplos de estos grupos son los radica-
30 les t-butilo y trifenilmetilo (tritilo). Se prefiere también



el grupo bencilo, al cual se puede separar mediante hidrogenación. Ninguna de estas reacciones aceptará al grupo 1-acilo.

De preferencia se lleva a cabo la reacción de acilación tratando el material de partida éter β -(3-indolil)alifático inferior con un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio para formar por ejemplo una sal sódica y luego poner íntimamente en contacto dicha sal con un haluro de aroilo o heteroarilo ácido en un medio solvente anhidro. Se prefiere emplear solventes tales como dimetilformamida, dimetilformamida-benceno, benceno, tolueno o xileno. Se prefiere llevar a cabo la acilación aproximadamente a la temperatura ambiente, aunque se pueden emplear temperaturas más bajas si los reactivos particulares son indebidamente susceptibles a descomposición.

Otro método para acilar la posición 1 es utilizar un éster fenólico del ácido acilante, tal como el éster p-nitrofenílico. Se prepara estos ésteres mezclando el ácido y el p-nitrofenol en tetrahidrofurano y agregando diciclohexil carbodiimida en tetrahidrofurano. Se separa por filtración la diciclohexilurea que se forma y se recupera el éster nitrofenílico a partir del filtrado. También, se puede utilizar el anhídrido, azida, éster fenólico o tiofenólico del ácido acilante. Cualquiera sea el agente utilizado, se logra la acilación del material de partida formando una sal de metal alcalino del compuesto de indolilo, por ejemplo con hidruro de sodio en un solvente anhidro y agregando el agente acilante.

Los ésteres β -(1-acilado-3-indolil) alifáticos inferiores y derivados de la presente invención tienen un alto grado de actividad anti-inflamatoria y son eficaces para prevenir e inhibir la formación de tejido de granuloma. Ciertos de ellos poseen esta actividad en alto grado y son de valor en el



tratamiento de trastornos artríticos y dermatológicos y en con-
diciones similares que responden al tratamiento con agentes
anti-inflamatorios. Además, los compuestos de la presente in-
vención tienen un grado útil de actividad antipirética. Para
5 estas finalidades, se los administra en general oralmente bajo
la forma de tabletas o cápsulas, dependiendo naturalmente de la do-
sis óptima del compuesto particular que se está utilizando y
del tipo y severidad de la infección que se está tratando. Aun-
que las cantidades óptimas de los compuestos de la presente in-
vención, que se deben utilizar en esta manera, dependerán del
10 compuesto empleado y el tipo particular de condición de la en-
fermedad que se está tratando, son útiles niveles de dosis ora-
les de compuestos preferidos en la gama de 10 a 4.000 mg. por
día en el control de condiciones artríticas, de acuerdo con la
15 actividad del compuesto específico y la sensibilidad de reac-
ción del paciente.

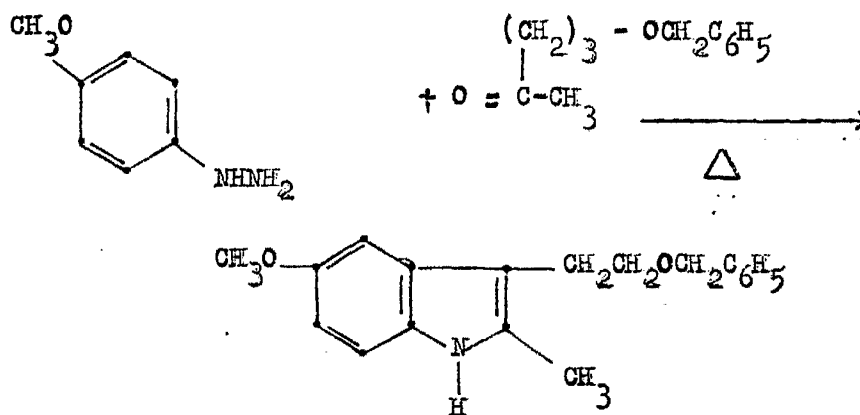
El procedimiento actualmente preferido para sinteti-
tar los presentes ésteres β -(1-acilado-3-indolil) alifáticos in-
feriores comprenden condensar fenilhidrazina, o una fenilhidra-
zina substituída, con un alcohol primario 4-ceto eterificado o
20 un derivado apropiado del mismo para obtener una fenilhidrazina
a la cual se cicliza para formar un indolil éter, acilar en la
posición N-1 del núcleo de indol del éter con un radical acilo
carboxílico aromático (arilo o heteroarilo), convertir este
éster acilado a su correspondiente alcohol indolilico y esterifi-
25 ficar este último con un compuesto acilante.

Se puede preparar el compuesto de partida éter hacien-
do reaccionar un éter de 4-cetopentanol o de un derivado β -subs-
tituído de la porción pentano de la molécula tal como β -alqui-
lo inferior o β -alquenilo inferior, con una fenilhidrazina



apropiadamente substituída para formar una fenilhidrazina, a la cual se puede ciclizar in situ al correspondiente indol. Cuando se reemplaza por hidrógeno el grupo metilo que es a con respecto al radical carbonilo, resulta conveniente emplear el aldehído bajo la forma de un acetal, por ejemplo un metil 4,4-dimetoxi butanol éter. Se puede ilustrar la reacción mediante la siguiente sucesión de etapas que muestra la preparación de β -(2-metil-5-metoxi-3-indolil) etil bencil éter.

10



15

Mediante métodos conocidos se prepara las fenilhidrazinas substituídas empleadas en esta síntesis. El método preferido involucra diazoación de la anilina apropiadamente substituída, seguido por sucesivos tratamientos con cloruro estannoso e hidróxido de sodio. Se utiliza normalmente sales de adición de ácido del reactivo fenil hidrazina, por ejemplo el clorhidrato.

25

Normalmente se lleva a cabo la reacción en un alcohol inferior tal como metanol, etanol, isopropanol o butanol, a una temperatura de aproximadamente 60 a 120° C. durante aproximadamente 3 a 8 h. Resulta más conveniente someter a reflujo la mezcla al punto de ebullición del solvente alcohol elegido. El uso de una atmósfera inerte, tal como nitrógeno, facilita el

30



umento de los rendimientos.

una vez que queda completa la ciclización, se recupera el éter a partir de la mezcla de reacción y se le purifica en cualquier manera conveniente.

5 Se acila entonces este indolil éter en la posición N-1, tal como se describió más arriba. Se prefiere que haya un leve exceso tanto del hidruro de metal alcalino (se prefiere hidruro de sodio) como del agente acilante, para efectuar una reacción lo más completa posible.

10 En la siguiente etapa se separa el grupo protector para el radical hidroxilo. Según se mencionó más arriba, se deberá llevar esto a cabo sin perturbar al grupo acilo, que es sensible a los tratamientos usuales para convertir éteres a los correspondientes alcoholes. Cuando el grupo protector es el radical bencilo, la hidrogenación es el método preferido de escisión, en presencia de un catalizador apropiado tal como paladio. Si está presente el grupo t-butilo como parte del éter, se le separa por tratamiento con ácido anhídrico fuerte, a temperaturas comprendidas entre 0 y 20° C. El ácido trifluoroacético es el reactivo preferido para la reacción.

15 Se puede escindir un tritil éter en dos maneras. La hidrogenación, según se describió más arriba para el éter bencilico, es igualmente eficaz para el compuesto de tritilo. También, sepuede tratar el éter con cloruro de hidrógeno anhídrico, en un solvente inerte de reacción tal como ciclohexano, benceno o tolueno, a temperaturas de aproximadamente 5 a 25° C.

25 Se esterifica entonces el 1-acilado-3-indol alcohol, que es el resultado de la escisión con éter, con un grupo acilante para producir un compuesto de la presente invención. Para esta finalidad se prefiere haluros de acilo puesto que la

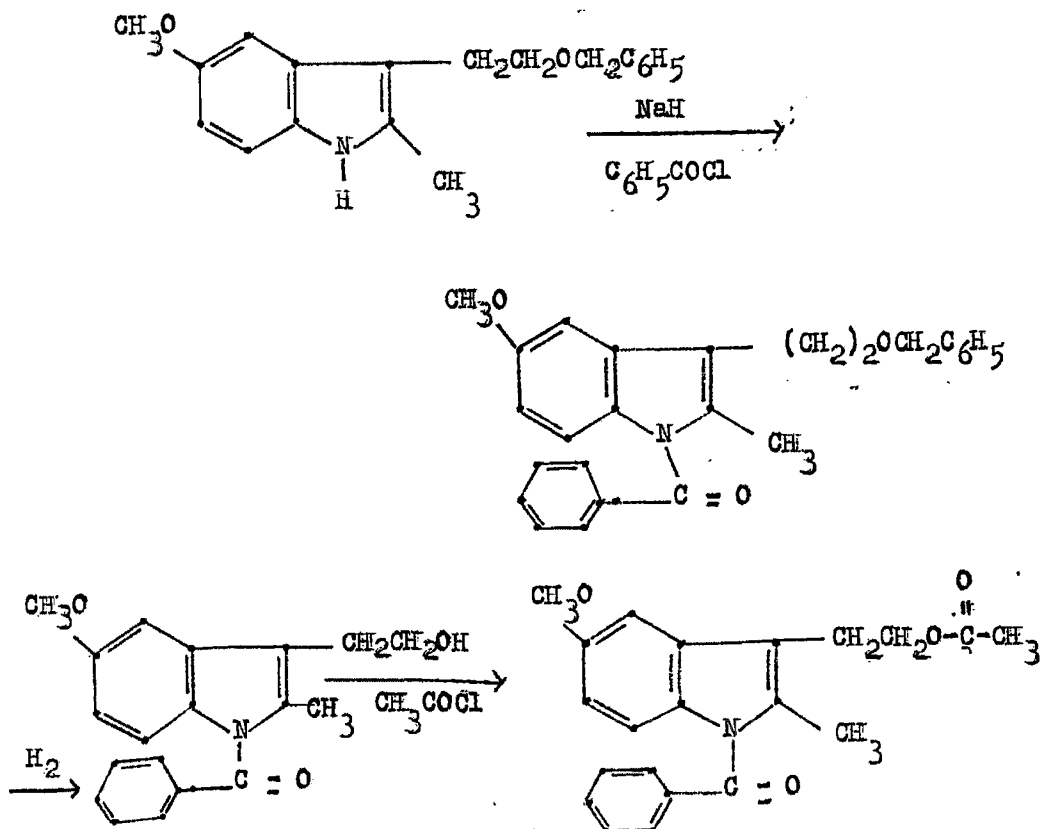
30



reacción puede ser forzada hasta más cerca del término por la presencia de un reactivo que reacciona con el HCl a medida que se produce. Son especialmente apropiados los anhídridos de ácido para la esterificación cuando se desea una fracción molecular dibásica, puesto que el producto es un éster monobásico.

Si se desea, se puede esterificar los alcoholes con ácidos. Se podría llevar a cabo una acilación más completa al estar presente un exceso del ácido y separando el agua que se forma como subproducto de la reacción.

Se puede ilustrar esta última serie de reacciones mediante la sucesión de etapas que muestra la preparación de β-(1-benzoil-2-metil-5-metoxi-indol-3-) etil acetato, comenzando con β-(2-metil-5-metoxi-3-indolil) etil bencil éter.



La síntesis de diversos compuestos de la presente invención que tienen un sustituyente en 5 que tiene un nitrógeno



fijado al anillo homocíclico del indol, se basa en general en el compuesto 5-nitro. Se le transforma al sustituyente en 5 deseado. Esta transformación puede tener lugar antes o después de la acilación del grupo hidroxilo, de acuerdo con el grado hasta el cual el sustituyente en 5 deseado puede interferir con la acilación. Si esta interferencia fuera posible, se deberá llevar a cabo la acilación sobre el 5-nitro indol y transformar luego el nitro al sustituyente en 5 deseado. Se puede llevar a cabo esta transformación en una cantidad de maneras. La reducción del grupo amino con haluros de alquilo proporciona grupos mono- y dialquil amino. Si el haluro de alquilo es un grupo dihaloalquileo (por ejemplo 1,4-dibromobutano) se forma un anillo heterocíclico (por ejemplo pirrolidino). De manera similar, el bis (2-cloroetil) éter proporcionará un compuesto de N-morfolino. También se puede llevar a cabo la alquilación simultáneamente con la reducción, por ejemplo con formaldehído y níquel de Raney e hidrógeno. De manera similar, se puede llevar a cabo la acilación sobre los compuestos de 5-amino o sobre el 5-nitro (con reducción simultánea) para obtener compuestos de 5-acilamido. Se puede hacer reaccionar el grupo 5-amino con isocianatos para obtener compuestos de 5-ureido.

Los procedimientos mencionados más arriba pueden ser alterados un poco sin apartarse del principio y alcance de la presente invención. Cada uno de los procedimientos no es necesariamente aplicable a la preparación de todos los compuestos comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Así, por ejemplo, se puede substituir en la posición 5, o en alguna otra posición del núcleo de indol, un grupo que interferiría con la acilación. Se puede evitar estos problemas mediante selección apropiada del orden en el cual se lleva a cabo las reacciones o



mediante el uso de grupos de bloqueo de acuerdo con la práctica común.

Se puede ilustrar la presente invención mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

5

EJEMPLO 1

A) β -(2-metil-5-metoxi-3-indolil) etil tritil éter

10

Durante 5 h., se calienta a reflujo bajo nitrógeno una mezcla de 0,1 mol de clorhidrato de p-metoxifenilhidrazina, 0,1 mol de tritil éter de 4-cetopentanol y 120 ml. de t-butanol. La adición de 120 ml. de agua y el enfriamiento hasta aproximadamente 0° C. precipita un éter al cual se filtra, se le lava con 20 ml. de t-butanol acuoso al 50% y 35 ml. de agua. El secado bajo presión reducida a 45° C. proporciona β -(2-metil-5-metoxi-3-indolil) etil tritil éter.

15

Cuando se usa el bencil éter o cualquier otro éter de 4-cetopentanol en la reacción precedente, se produce el correspondiente éter mixto. De la misma manera, cuando se utiliza cualquier otra sal de ácido de fenilhidrazina p-sustituída en lugar de clorhidrato de p-metoxifenilhidrazina, se obtiene el correspondiente 5-sustituído indolil éter mixto, por ejemplo:

20

β -(2-metil-5-nitro-3-indolil) etil bencil éter;

β -(2-metil-5-hidroxi-3-indolil) etil tritil éter;

β -(2-metil-5-cloro-3-indolil) etil t-butil éter.

25

B) Cuando se substituye el clorhidrato de p-metoxifenilhidrazina en el procedimiento de la parte (A) por clorhidrato de 3-trifluorometilfenilhidrazina, se puede separar mediante cromatografía los dos isómeros que se obtienen, β -(2-metil-4-trifluorometil-3-indolil)etil tritil éter y β -(2-metil-6-trifluorometil-3-indolil) etil tritil éter.

30

Cuando en el procedimiento precedente se emplea una



cantidad equivalente de 4-metoxi-3-trifluorometilfenilhidrazi-
na ó 4-metil-3-trifluorometilfenilhidrazina en lugar de 3-
trifluorometilfenilhidrazina, se obtiene ambos isómeros de ca-
da uno, a saber β -(2-metil-4-trifluorometil-5-metoxi-3-indo-
lil) etil tritil éter;

5

β -(2-metil-5-metoxi-6-trifluorometil-3-indolil) etil
tritil éter;

β -(2,5-dimetil-4-trifluorometil-3-indolil) etil tri-
til éter;

10

β -(2,5-dimetil-6-trifluorometil-3-indolil) etil tri-
til éter;

C) Cuando en la reacción precedente se emplea un 2-substituí-
do-4-cetopentanol éter en lugar del tritil éter de 4-cetopenta-
nol, se obtiene el correspondiente éter 2-substituído.

15

D) Reemplazando 4-cetopentil-tritil éteres en el procedimiento
de la parte (A) con γ -benciloxi butirofenona, se sintetiza un
2-feniléter. Utilizando en ese procedimiento éteres apropiada-
mente substituídos que tienen un substituyente 4-ceto, se prepara
cualquier indol 2-substituído, por ejemplo:

20

β -(2-etinil-5-mercapto-3-indolil) etil bencil éter;
 β -[2-(p-metoxifenil)-5-aliloxi-3-indolil]etil tritil
éter.

EJEMPLO 2

25

β -[1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil]
etil tritil éter.

A un lodo de 5,2 g. de hidruro de sodio al 50% en
150 ml. de benceno seco se agregan 32 g. del tritil indol éter
preparado de acuerdo con el Ejemplo 1. Se calienta la mezcla
hasta 80° C. durante 30 min., y se la mantiene a 80° C. hasta
que ya no se desprende más hidrógeno. Se enfría entonces la

30



mezcla hasta 8° C. se agrega 0,1 mol de cloruro de p-clorobenzoilo a través de 30 min., a 8-10° C., y se envejece la mezcla a esa temperatura durante 1 h. Luego se agrega por gotas 6,7 ml. de ácido acético, a 10° C., a través de un periodo de 20 min.

5 Se separa por filtración el cloruro de sodio y acetato de sodio así formados y se cristaliza el producto mediante concentración hasta un pequeño volumen, agregando hexano, filtrando, lavando con hexano y secando, a 50° C. bajo presión reducida, para producir β -[1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil] etil tri-
 10 til éter.

Cuando se sigue el procedimiento de este ejemplo utilizando cantidades equivalentes de bencil y t-butil indolil etil éteres, se obtiene los correspondientes indol éteres acilados.

EJEMPLO 3

15 Se sigue el procedimiento del Ejemplo 2 utilizando los siguientes cloruros de arilo y heteroarilo en lugar de cloruro de 1-p-clorobenzoil para producir los correspondientes derivados de arilo N-1 y heteroarilo N-1 de los indolil éteres preparados de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2:

- 20 cloruro de p-metiltiobenzoilo;
- cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo;
- cloruro de p-fenoxibenzoilo;
- cloruro de p-trifluoroacetilbenzoilo;
- cloruro de p-N,N-dimetil sulfamilbenzoilo;
- 25 cloruro de 3-furoilo;
- cloruro de ácido 1-metilimidazol-5-carboxílico;
- cloruro de ácido 1,3-dimetil-2,3-dihidro-2-oxoimidazol-4-carboxílico;
- cloruro de 1-metil-bencimidazol-2-carboxilo;
- 30 cloruro de 5-fluoro-2-tenoilo;

- 17 - 332606



18 OCT 1907

- cloruro de 3-tencilo;
- cloruro de 5-nitro-2-furoilo;
- cloruro de 1-metil-indazol-3-carboxilo;
- cloruro de 1-metil-6-nitro-indazol-3-carboxilo;
- 5 cloruro de oxazol-4-carboxilo;
- cloruro de benzoxazol-2-carboxilo;
- cloruro de tiazol-4-carboxilo;
- cloruro de tiazol-2-carboxilo;
- cloruro de 2-feniltiazol-4-carboxilo;
- 10 cloruro de 2-bencilmercaptotiazol-4-carboxilo;
- cloruro de p-acetilbenzoilo;
- cloruro de N,N-dimetil-p-carboxamidobenzoilo;
- cloruro de p-cianobenzoilo;
- cloruro de p-carbometoxibenzoilo;
- 15 cloruro de p-formilbenzoilo;
- cloruro de p-trifluoro-metil-tiobenzoilo;
- cloruro de N,N-dimetil-p-sulfonamidobenzoilo;
- cloruro de p-metilsulfinilbenzoilo;
- cloruro de p-metilsulfonilbenzoilo;
- 20 cloruro de p-benciltiobenzoilo;
- cloruro de p-mercaptobenzoilo;
- cloruro de p-nitrobenzoilo;
- cloruro de p-dimetilaminobenzoilo;
- cloruro de p-acetaminobenzoilo;
- 25 cloruro de o-fluoro-p-clorobenzoilo;
- cloruro de o-metoxi-p-clorobenzoilo;
- cloruro de o-hidroxi-p-clorobenzoilo;
- cloruro de 2,4,5-triclorobenzoilo.

EJEMPLO 4

- 30 1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil/ etanol.



- 5 A) Se hidrogena una solución de 0,005 mol de β -[I-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil] etil bencil éter en 50 ml. de acetato de etilo en presencia de 0,4 g. de catalizador paladio sobre carbón, bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de aproximadamente 1/2 h., se retoma la cantidad teórica de hidrógeno y se separa por filtración el catalizador. Se evapora el filtrado bajo presión reducida y se recristaliza el residuo a partir de isopropanol para producir β -[I-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil]etanol.
- 10 B) Se sacude a la temperatura ambiente con hidrógeno, bajo levemente más que la presión atmosférica, una mezcla de 0,01 mol de β -[I-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil] etil tritil éter y 1,0 g. de catalizador paladio sobre carbón. Después que se absorbió la cantidad calculada de hidrógeno, se separa por filtración el catalizador, se separa el solvente bajo presión reducida y se cristaliza el residuo a partir de isopropanol para obtener β -[I-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil] etanol.
- 15 C) Se deja reposar durante 1 h. a 10° C. una solución de 0,005 mol de β -[I-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil] etil t-butil éter en 8 ml. de ácido trifluoroacético anhidro. Se vierte entonces la solución en 30 ml. de agua enfriada con hielo y se extracta la mezcla con cloroformo. A los extractos cloroformicos se los lava con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua. Después de secar sobre sulfato de sodio, se separa el solvente bajo presión reducida y se recristaliza el residuo a partir de isopropanol para producir β -[I-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil] etanol.
- 20
- 25
- 30 D) utilizando los procedimientos descritos en este ejemplo y los compuestos de partida apropiados, se prepara los siguientes

332606



tes alcoholes indolíficos;

β - Δ -(3,4,5-trimetoxibenzoil)-2-bencil-5-benciloxi-7-fluoro-3-indolil] propanol;

5 β - Δ -(p-fenoxibenzoil)-2-ciclopropil-5-nitro-6-trifluorometil-3-indolil] butanol;

β - Δ -(p-N,N-dimetilsulfamilbenzoil)-2-isobutil-5-ciclobutiletoxi-3-indolil] hexanol;

β - Δ -(3-tenoil)-2-(o-tolil)-5-ciano-3-indolil] etanol;

10 β - Δ -(p-acetaminobenzoil)-2-isopropil-4-trifluorometil-5-p-metilbenciloxi-3-indolil]- β -t-butil etanol;

β - Δ -(2-bencilmercaptotiazol-4-carboxi)-2-etenil-5-butiril-3-indolil] pentanol;

EJEMPLO 5

15 β - Δ -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-indol-3] etil acetato

20 Se mezcla un total de 0,1 mol de β - Δ -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil] etanol con 0,12 mol de cloruro de acetilo y 20 ml. de una solución de hidróxido de sodio al 20% y se calienta a 50° C. durante 1 h. Se filtra el producto que se precipita, se le lava con agua y se le seca para producir β - Δ -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-indol-3]etil acetato.

25 En una manera similar, usando otros agentes acilantes en lugar de cloruro de acetilo y utilizando otros alcoholes indolíficos en el procedimiento precedente, se prepara los siguientes ésteres;

β - Δ -(5-nitro-2-furoil)-2-etil-5-fluoroindol-3] propil propionato;

β -(1-nicotinoil-2-fenil-5-benciloxiindol-3) butil benzoato;

30 β - Δ -(1-metilbencimidazol-2-carboxi)-2-ciclohexil-4-



trifluorometil-5-diisopropilsulfamilindol-3-β-isopropiletil
butirato;

β-1-(triazol-4-carboxi)-2-isopropil-5-nitroindol-3
hexil fenilacetato;

5 β-1-(p-fenoxibenzoil)-2-butil-5-benciltioindol-3
pentil nicotinato;

β-1-(2-feniltiazol-4-carboxi)-2-(o-tolil)-5-feniloxi
-indol-3 etil-2-pirrolócarboxilato.

10 β-1-(p-metilsulfonilbenzoil)-2-ciclopentil-5-bencil-
oxi-indol-3 pentil ciclopropilacetato;

β-1-(p-benciltiobenzoil)-2-etil-5-clorometilindol-3
etil-2-bencimidazol carboxilato;

β-1-(2,4,5-triclorobenzoil)-2-bencil-5-ciclopropil-
indol-3-β-(t-butil-etil)crotonato;

15 β-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-2-metil-5-ciclobutilme-
toxi-indol-3 butil-2-etoxi propionato.

EJEMPLO 6

β-1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-nitroindol-3 etil
ftalato ácido.

20 Durante 8 h., se calienta conjuntamente a 120° C.,
con frecuente agitación, β-1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-nitro
-3-indolil/etanol (0,1 mol); 0,1 mol de anhídrido ftálico fina-
mente pulverizado y 100 ml. de benceno. Se filtra el precipi-
tado disuelto en carbonato de sodio diluido y se le sacude con
25 éter. Se acidifica entonces la solución acuosa, libre de éter,
y se separa el mono ácido crudo. Se le retoma en cloroformo,
se le lava con agua, se le seca sobre cloruro de calcio, se le
filtra y se evapora el cloroformo para producir β-1-(p-clo-
robenzoil)-2-metil-5-nitroindol-3 etil ftalato ácido.

30 En una manera similar, cualquier alcohol indolílico



acilado preparado en los precedentes ejemplos formará el correspondiente éster monobásico por tratamiento con cualquier otro ácido dibásico, por ejemplo:

5 β - Δ -(p-trifluorometiltiobenzoil)-2-bencil-5-cloroindol- γ propil succinato ácido;

β - Δ -(p-carbometoxibenzoil)-2-heptil-5-isopropilbenciloxiindol- γ - β -t-butyl etil benzoato ácido;

β - Δ -(o-metoxi-p-clorobenzoil)-2-(p-metoxi-fenil)-5-etiltioindol- γ -heptil malonato ácido;

10 β - Δ -(p-dimetilaminobenzoil)-2-alil-5-dimetilsulfamilindol- γ etil fumarato ácido;

β - Δ -(2-bencilmercaptotiazol-4-carboxi)-2-fenil-5-ciclobutiloxiindol- γ - β -isopropiletil glutarato ácido;

15 β - Δ -(p-formilbenzoil)-2-etil-5-mercaptoindol- γ - β -triethyl-metiletil citraconato ácido.

EJEMPLO 7

β - Δ -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-aminoindol- γ etil acetato.

20 Se hidrogena un total de 0,025 mol de β - Δ -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-nitroindol- γ etil acetato en 100 ml. de etanol en presencia de 120 mg. de un catalizador paladio al 10% sobre carbón, a la temperatura ambiente y a una presión de 2,81 kg/cm². Después que se consumió la cantidad teórica de hidrógeno, se detiene la hidrogenación y se filtra la solución para
25 separar el catalizador. Se concentra el filtrado hasta sequedad bajo presión reducida de manera de obtener β - Δ -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-aminoindol- γ etil acetato.

30 De una manera similar; se puede reducir cualquier otro 5-nitro éster, preparado de acuerdo con los procedimientos de la presente invención, a su correspondiente compuesto 5-amino.

332606
SANTO DOMINGO
REPUBLICA DOMINICANA

EJEMPLO 8

A) β - Δ -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-bis(β -hidroxietil) aminoindol-3' etil acetato.

5 Durante 18 h. se calienta a 100° C., en una autoclave, una mezcla de 0,02 mol de β - Δ -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-aminoindol-3'etil acetato, 0,044 mol de óxido de etileno y 0,03 mol de ácido acético en 300 ml. de dimetoxietanol. Se diluye en
10 entonces la mezcla con agua y se la filtra para obtener β - Δ -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-bis (β -hidroxietil) aminoindol-3' etil acetato.

B) β - Δ -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-(4'-metil-1'-piperazini)-indol-3' etil acetato.

15 Al producto de (A) se le agita a 0° C. en piridina con dos porciones molares de cloruro de p-toluensulfonilo hasta que la reacción queda substancialmente completa. Se vierte la mezcla
20 en agua y se aísla el producto 5-bis (p-toluensulfoniletal) amino. Se le disuelve en benceno y se agrega una proporción de 1 mol de metil-amina. Se deja reposar la mezcla a la temperatura ambiente durante 3 días. Se vierte la mezcla en agua enfriada
25 con hielo que contiene dos equivalentes de carbonato de sodio y se la extracta inmediatamente con éter. La evaporación del éter proporciona β - Δ -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-(4'-metil-1'-piperazini) indol-3'etil acetato.

C) β - Δ -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-(4-morfolinil)indol-3' etil acetato.

30 Se agrega por gotas, con agitación, una solución de cloruro de p-toluensulfonilo en 200 ml. de benceno a una solución del producto de la parte A (0,1 mol) y piridina (0,3 mol), en 300 ml. de benceno a la temperatura ambiente a través de un período de 1 h. Se calienta entonces la mezcla bajo reflujo du

332606

- 23 -



rante 3 h., se la lava con agua y se la seca para producir β - Γ -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-(4-morfolinil)-indol- γ etil acetato.

EJEMPLO 9

5 β - Γ -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-dimetilamino-indol- γ etil acetato.

A una solución de 0,001 mol de β - Γ -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-nitroindol- γ etil acetato en 20 ml. de dimetoxietano destilado, se agrega 1,5 ml. de ácido acético glacial y 0,5 ml. de una solución al 37% de formaldehído acuoso. Se reduce esta mezcla con níquel de Raney a 2,81 kg/cm² y a la temperatura ambiente. Después que reaccionó la cantidad teórica de hidrógeno, se filtra la mezcla de reacción, se la concentra bajo presión reducida hasta un pequeño volumen y se la diluye con éter. A la solución etérea se la lava con bicarbonato de sodio, luego con agua, se la seca con sulfato de sodio anhidro y se la concentra bajo presión reducida para producir β - Γ -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-dimetilaminoindol- γ etil acetato.

10

15

EJEMPLO 10

20 A) β - Γ -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-acetamido-indol- γ etil acetato

A 0,001 mol de β -(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-nitroindol-3) etil acetato en 30 ml. de acetato de etilo anhidro, se agrega 0,003 mol de anhídrido acético. Se reduce la mezcla con níquel de Raney a la temperatura ambiente y 2,81 kg/cm². Después que se absorbió la cantidad teórica de hidrógeno, se separa el catalizador mediante filtración. Se concentra la solución bajo presión reducida hasta un pequeño volumen y se la vierte en una mezcla de hielo agua-éter. Se separa la capa etérea y a la capa acuosa se la lava con éter. A los extractos etéreos com-

25

30



binados se los lava con bicarbonato de sodio, seguido por agua, se los seca con sulfato de sodio anhidro y se los concentra bajo presión reducida hasta sequedad para producir β - Γ -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-acetaminoindol- γ etil acetato.

5 B) β - Γ -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-(N-metilacetamino)-indol- γ etil acetato.

Se agrega β - Γ -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-acetaminoindol- γ etil acetato a una suspensión de hidruro de sodio en dimetilformamida, con agitación y enfriamiento con hielo. Después de 1 h., se agrega ioduro de metilo y se agita la mezcla durante la noche. A la mezcla de reacción se la vierte en agua enfriada con hielo y se la extrae con éter. La evaporación de la solución etérea proporciona β - Γ -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-(N-metilacetamido)-indol- γ etil acetato.

10

15 EjemPlo 11

β - Γ -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-(1-pirrolidino)-indol- γ etil acetato.

Se agrega 0,0005 mol de β - Γ -(p-clorobenzoil)-2-metil-5-aminoindol- γ etil acetato, 1 g. de 1,4-dibromobutano y 0,975 g. de carbonato de sodio anhidro, a 80 ml. de etanol y se agita a reflujo durante 6 h. en una atmósfera de nitrógeno. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra el filtrado bajo presión reducida hasta un pequeño volumen y se le diluye con éter. Se lava la solución dos veces con agua, se la seca en sulfato de sodio anhidro y se la concentra hasta sequedad bajo presión reducida para producir β - Γ -p-clorobenzoil-2-metil-5-(1-pirrolidino)-indol- γ etil acetato.

20

25

Quando se utiliza dibromuro de etileno en vez de dibromobutano, el producto obtenido es el 5-(1-azaciclopropil) indol éter.

30

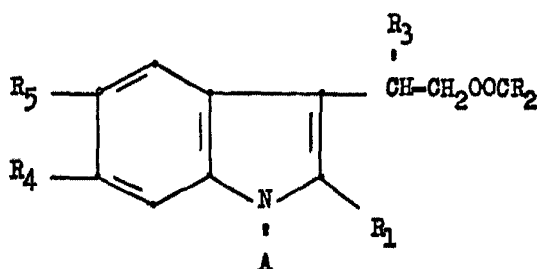
- 25 - 332606, 0



N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente :

1. - Procedimiento para preparar ésteres de alcoholes de
 5 3-indolilo, y especialmente un compuesto de la fórmula :



en que A es un radical acilo carboxílico aromático de menos de tres
 anillos fusionados; R₁ es hidrógeno ó un radical alquilo inferior,
 alqueno inferior, cicloalquilo, acilo, aralquilo, alcarilo, alqui-
 15 lo sustituido ó arilo sustituido; R₂ es un radical alquilo infe-
 rior, alqueno inferior, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcarilo
 ó cicloalquilo; R₃ es hidrógeno ó un radical alquilo inferior ó al-
 queno inferior; R₄ es hidrógeno, halógeno ó un radical alquilo
 inferior, alcoxilo inferior ó trifluorometilo; y R₅ es hidrógeno,
 20 hidroxilo, halógeno ó un alquilo inferior, arilo, alcoxilo inferior,
 ariloxilo, haloalquilo, nitro, ciano, amino, alquilo inferior amino,
 amino alquilo inferior, amino sustituido alquilo inferior, alcohol
 inferior amino, arilamino, alquilarilamino, alcariloxilo, aralquil-
 oxilo, alqueno inferior, alqueno inferior, alqueno inferior, alqueno
 25 inferior, alqueno inferior, mercapto, alquilo inferior, ariloxilo,
 aralquilo inferior, 1-pirrolidino, 4-metil-1-piperazinilo, 4-morfolinilo,
 1-azaciclopropilo, bis (hidroxilo alquilo inferior) amino, alquilo in-
 ferior cíclico, alquilo inferior alcoxilo inferior cíclico, alcoxi-
 lo inferior cíclico, di(alquilo inferior) sulfamilo ó di(alquilo in-
 30 ferior) sulfonamido, que comprende :

332606



19 9 UC

A) hacer reaccionar una fenilhidrazina con un alcohol primario 4-ceto eterificado; B) acilar el compuesto de indol resultante con un grupo acilo carboxílico aromático de menos de tres anillos fusionados; C) convertir este éter acilado a un alcohol indolílico que corresponde al indol éter; y D) esterificar el indol alcohol con un compuesto acilante.

2. - Procedimiento para preparar alcoholes de 3-indolilo.

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

19 9 OCT. 1966

BARCELONA,

P. A.