



348654

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY
NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE ACIDO
3-INDOLILACETICO"

Prioridad: De la solicitud de patente estado
unidense No. 578.150 del '9 de sep
tiembre de 1966.



31

1 Este invento se refiere a un procedimiento para
la preparación de ácidos 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-
metoxi-(o dimetilamino)-3-indolilacéticos.

5 Los compuestos indólicos de este invento poseen
un alto grado de actividad anti-inflamatoria y son úti
les en el tratamiento de la artritis y condiciones si-
milares, que respondan al tratamiento con agentes anti-
inflamatorios.

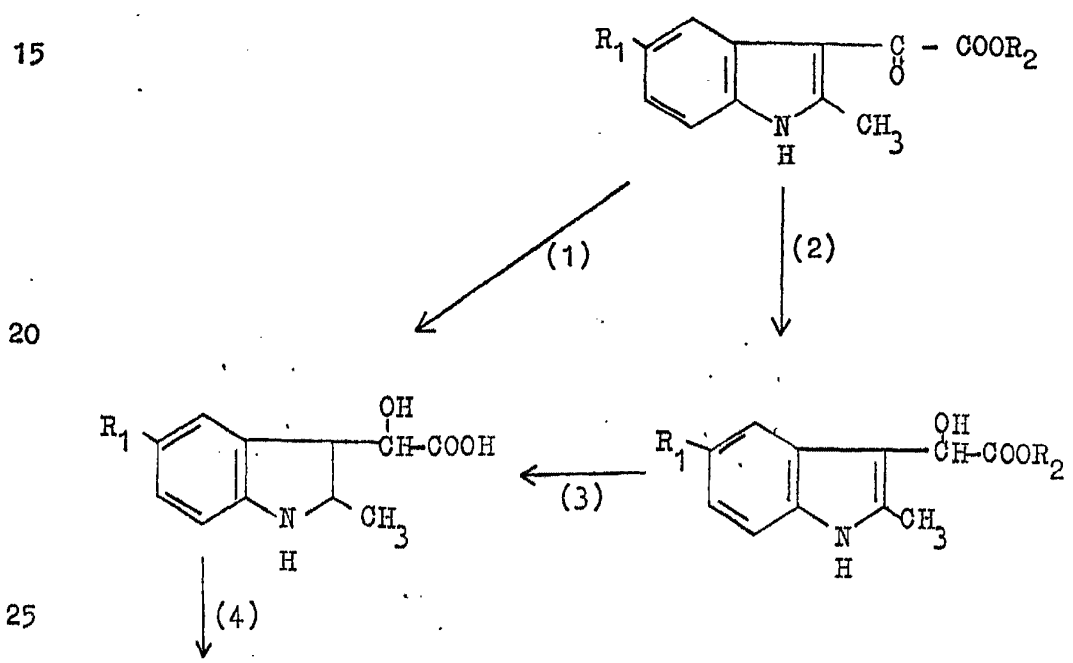
10 En el pasado, estos compuestos se han preparado
por acilación de un éster de ácido α -3-indolilacético
por reacción con una base fuerte, como hidruro sódico,
para formar una sal N-1-sódica, seguido de reacción con
un haluro de aroillo. En las condiciones de acilación,
15 la cadena lateral ácida requiere protección para evitar
la acilación también de la cadena lateral ácida. Para
conseguir esta protección, el ácido 3-indolilacético
se esterifica antes de la acilación. Después de la aci-
lación, se forma el compuesto ácido deseado por deses-
terificación del éster correspondiente.

20 Hemos encontrado un nuevo procedimiento para la
preparación de los ácidos 3-indolilacéticos antes men-
cionados que consiste en reducir un 3-indolilglioxala-
to o un ácido 3-indolilglioxálico para formar un ácido
o un éster 3-indolinglicólico, acilar el derivado de
25 ácido glicólico y finalmente calentar el N-1-acil-deri



1 vado en presencia de un ácido, para formar los deri-
vados de ácido 3-indolilacético deseados. Este procedi-
miento presenta varias ventajas sobre los procesos
previamente conocidos, ya que la etapa de acilación se
5 realiza sobre un derivado indolínico y, por lo tanto
no es necesario utilizar una base fuerte, como hidru-
ro sódico, para activar el nitrógeno N-1; además la aci-
lación puede realizarse directamente sobre el derivado
de ácido 3-indolinacético sin protección previa de la
10 cadena lateral ácida.

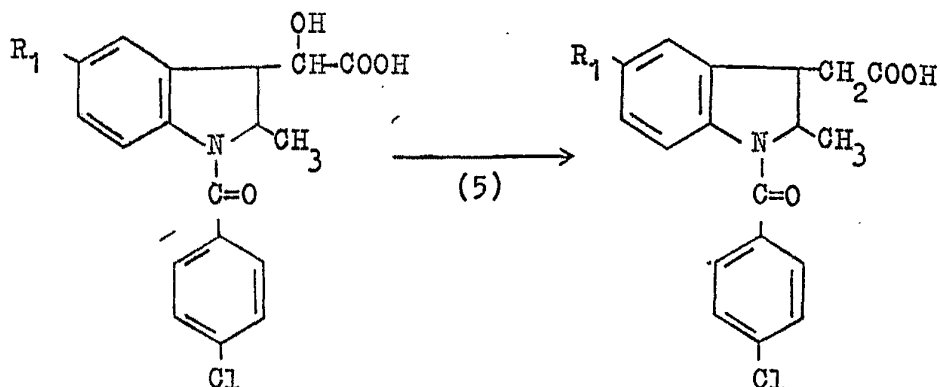
El proceso de este invento puede ser descrito me-
diante el siguiente diagrama de flujo:





1

5



donde

10

R_1 puede ser metoxi o dimetilamino; y

R_2 puede ser un radical orgánico de 1 a 10 átomos de carbono, de preferencia alquilo inferior, o hidrógeno.

15

El material de partida para este proceso, ácido o éster 2-metil-5-metoxi-(o dimetilamino)-3-indolilglicoxálico, puede prepararse haciendo reaccionar primero el correspondiente indol no sustituido en posición N-1 con cloruro de oxalilo, y posterior adición de un alcohol para formar el 3-indolilglicoxalato o adición de agua para

20

formar el derivado de ácido 3-indolilglicoxálico. El material de partida glicoxalato o, preferiblemente, glicoxálico puede ser reducido directamente con níquel Raney al ácido 3-indolilglicólico o por etapas, reduciendo primero con paladio o amalgama de aluminio para formar el 3-indolilglicolato o ácido 3-indolilglicólico y poste-

25



1 rior reducción con níquel Raney para formar ácido 3-
indolinilglicólico. Después de la reducción con níquel
Raney, el compuesto así formado es el ácido glicólico;
si se desea el éster, puede esterificarse el ácido en
5 este momento por procedimientos normales de esterifi-
cación. Por ejemplo, puede disolverse el derivado de
ácido glicólico en un disolvente orgánico inerte y ha-
cer reaccionar con isobuteno o dihidropirano a la tem-
peratura ambiente o más baja, en presencia de una can-
10 tidad catalítica de ácido, para formar el éster terc-
butílico o tetrahidropiranílico. El éster puede aislar-
se enfriando bruscamente la mezcla en agua que contenga
una cantidad equivalente de base para neutralizar
el ácido presente y la fase orgánica se separa y se con-
15 centra para dar el éster deseado. El ácido o éster 3-
indolinglicólico se acila después en condiciones de
Shotten-Bauman. Si se emplea un exceso de agente de
acilación (por ejemplo, dos moles), se acilarán ambas
posiciones N-1 y α -hidroxilo. Por razones de economía,
20 sin embargo, se prefiere utilizar cantidades equimole-
culares del agente de acilación y de compuesto indolí-
nico y acilar solamente la posición N-1. El ácido o éster
glicólico acilado se calienta entonces con una can-
tidad catalítica, por lo menos, de un ácido fuerte pa-
25 ra formar el derivado deseado de ácido 3-indolilacético.



31

1 Cuando en esta última etapa se emplean los ésteres, la
función éster debe ser tal que pueda ser eliminada fá-
cilmente en las condiciones descritas. Los ésteres ade-
cuados son el éster tero-butílico, éster tetrahidropi-
5 ranílico y similares.

Refiriéndonos al diagrama de flujo anterior, el
proceso puede ser descrito con más detalle de la forma
siguiente:

10 Etapa 1 - Reducción en atmósfera de hidrógeno a presión
con níquel Raney, en un disolvente inerte (por
ejemplo agua, alcanoles inferiores, acetato
de etilo, diglima, dioxano, éter y similares;
si se emplea el ácido, es preferible utilizar
15 agua como disolvente), en condiciones básicas
(por ejemplo en presencia de hidróxidos, car-
bonatos o bicarbonatos de metales alcalinos
o alcalino-térreos) y a temperaturas elevadas
(de 50°C por lo menos y de preferencia a 100°C
o en sus proximidades).

20 Etapa 2 - Reducción en atmósfera de hidrógeno con pala-
dio en un disolvente inerte como alcoholes,
acetato de etilo y similares o con amalgama
de aluminio en un disolvente inerte como éter,
dioxano, alcoholes y similares, conteniendo
25 una cantidad suficiente de un compuesto capaz



1 de ceder hidrógeno, como agua y alcoholes,
de preferencia agua.

Etapa 3 - Igual a la Etapa 1.

5 Etapa 4 - Acilación con un haluro o anhídrido de p-clo
robenzoilo, preferiblemente cloruro de p-clo
robenzoilo, con una base soluble en agua (tal
como un hidróxido alcalino o alcalino-térreo).

10 Etapa 5 - Calefacción en un disolvente inerte con una
cantidad catalítica, por lo menos, de un ácido.
La reacción se efectúa a la temperatura am-
biente, de preferencia por encima de 50°C y
especialmente a la temperatura de ebullición
del disolvente o en sus proximidades. Puede
utilizarse cualquier disolvente orgánico,
15 inerte frente a la reacción y capaz de solu-
bilizar suficientemente la sustancia reaccio-
nante. En esta reacción puede emplearse cual-
quier ácido fuerte, como ácido p-toluensulfó-
nico, ácido metanosulfónico y ácido tricloro-
acético, incluyendo ácidos inorgánicos fuer-
20 tes como fosfórico, sulfúrico y similares.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilus-
trar el invento.

25



1

EJEMPLO 1

2-Metil-5-metoxi-3-indolglioxalato de metilo

Sobre una solución agitada de 0,25 moles de 2-
 metil-5-metoxi-indol en 500 ml de éter anhidro a 0°-
 5 50° se añaden 25 ml (0,29 moles) de cloruro de oxali-
 lo, gota a gota, a lo largo de 30 minutos. Se prosigue
 la agitación y el enfriamiento durante 1 hora más y
 después se agregan 25 g de metanol anhidro a lo largo
 de 30 minutos. Se separa el disolvente a vacío y el
 10 residuo se recristaliza en metanol dando 2-metil-5-me-
 toxi-3-indolglioxalato de metilo.

De forma análoga, cuando se emplea 2-metil-5-di-
 metilaminoindol en lugar de 2-metil-5-metoxi-indol en
 el ejemplo anterior, se obtiene 2-metil-5-dimetilami-
 15 no-3-indolilglioxalato de metilo.

EJEMPLO 2

2-Metil-5-metoxi-3-indolglicolato de metilo

Durante un minuto se tratan 30 g de lámina de
 aluminio con solución de hidróxido sódico al 10 % y
 20 después se lavan por decantación con varias porciones
 de agua y algunas veces con etanol anhidro. A conti-
 nuación la lámina se cubre con solución acuosa al 2 %
 de cloruro mercuríco durante 3 minutos y el aluminio
 amalgamado se lava con agua, etanol y finalmente éter
 25 anhidro.



1 A continuación la amalgama de aluminio se agi-
ta durante 5 horas con 123,6 g (0,5 moles) de 2-metil-
5-metoxi-3-indolglioxalato de metilo disueltos en 1500
ml de éter, a los que se han añadido 15 ml de agua y
5 15 ml de metanol. Una vez completada la reducción, se
filtra la mezcla de reacción y la torta se extrae con
acetona ligeramente caliente. Se concentran a vacío los
filtrados combinados de éter y acetona y el residuo s_ó
lido se recristaliza en acetona dando 2-metil-5-metoxi-
10 3-indolgliocolato de metilo.

De forma análoga, cuando se emplea 2-metil-5-dime-
tilamino-3-indolilglioxalato de metilo, obtenido en el
Ejemplo 1, en lugar de 2-metil-5-metoxi-3-indolilglio-
xalato de metilo en el ejemplo anterior, se obtiene el
15 correspondiente 2-metil-5-dimetilamino-3-indolilglico-
lato de metilo.

EJEMPLO 3

Acido 2-Metil-5-metoxi-3-indolinglicólico

En un autoclave de acero inoxidable se cargan 24,7
20 g de 2-metil-5-metoxi-3-indolglioxalato de metilo, 5,0
g de hidróxido sódico en 150 ml de agua y 15 g de ní-
quel Raney húmedo y se agitan a una presión de 1000 psi
(70 kg/cm²) de hidrógeno y a 80-100°C, hasta que se ha
absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. Después de
25 enfriar el autoclave a la temperatura ambiente y sol-



31

1 tar la presión, se separa el catalizador por filtra-
ción. El filtrado se acidula con ácido clorhídrico 2 N
hasta un pH de 4,0 dando ácido 2-metil-5-metoxi-3-indo-
linglicólico.

5 De forma análoga, cuando en el ejemplo anterior
se utiliza 2-metil-5-dimetilamino-3-indolilglioxalato
de metilo, obtenido en el Ejemplo 1, en lugar de 2-me-
til-5-metoxi-3-indolilglioxalato de metilo, se obtiene
ácido 2-metil-5-dimetilamino-3-indolinilglicólico.

10

EJEMPLO 4

Acido 2-Metil-5-metoxi-3-indolinglicólico

En un autoclave de acero inoxidable en movimien-
to se cargan 23,4 g de 2-metil-5-metoxi-3-indoliglicola-
to de metilo, 4,5 g de hidróxido sódico en 100 ml de
15 agua y 10 g de níquel Raney húmedo. La presión de hi-
drógeno se ajusta a 1000-1100 psi (70-77 kg/cm²) y la
mezcla se agita a unos 80-100°C hasta que se ha absor-
bido la cantidad teórica de hidrógeno. Después de en-
friar el autoclave y soltar la presión, la mezcla se
20 filtra para separar el catalizador. El filtrado trans-
parente se enfría a 10°C y se acidula con ácido clor-
hídrico 2 N. El ácido 2-metil-5-metoxi-3-indolinglicó-
lico precipitado se filtra, se lava con agua y se seca
a vacío.

25

De forma análoga, cuando en el ejemplo anterior



31

1 se emplea 2-metil-5-dimetilamino-3-indolilglicolato de metilo, obtenido en el Ejemplo 2, en lugar de 2-metil-5-metoxi-3-indolilglicolato de metilo, se obtiene ácido 2-metil-5-dimetilamino-3-indolinilglicólico.

5

EJEMPLO 5

Acido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolinglicólico

Se disuelven 11,5 g de ácido 2-metil-5-metoxi-3-indolinglicólico en 21 ml de hidróxido sódico 12 N y se añaden, con intensa agitación, 18 ml de cloruro de p-clorobenzoilo. La solución se mantiene alcalina durante la benzoilación y la temperatura se mantiene alrededor de 40°C mediante refrigeración externa. Cuando ha reaccionado completamente el cloruro de p-clorobenzoilo, la mezcla se enfría a 10°C y se acidula con ácido clorhídrico 5 N hasta un pH de 3,5-4. Se filtra el producto crudo, se lava con agua y se seca a vacío, después de lo cual se suspende en 100 ml de cloruro de metileno. El material insoluble (ácido p-clorobenzoico) se separa por filtración y el filtrado se concentra a vacío hasta sequedad, dando ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolinglicólico.

De forma análoga, cuando se emplea en el ejemplo anterior ácido 2-metil-5-dimetilamino-3-indolinilglicólico en lugar de ácido 2-metil-5-metoxi-3-indolinilgli-



1 cólico, se obtiene ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-
dimetil-amino-3-indolinilglicólico.

EJEMPLO 6

Acido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolacético

5 Un matraz de 3 bocas, provisto de agitador y un
separador de agua Dean-Stark, se carga con 37,5 g de
ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolglícolí-
co en 300 ml de benceno y una solución de 3,0 g de áci-
do p-toluensulfónico en 25 ml de ácido acético glacial.
10 La mezcla de reacción se calienta a reflujo en atmósfe-
ra de nitrógeno hasta que se ha recogido la cantidad
teórica de agua (1,8 ml). Se enfría la mezcla de reac-
ción a 60°C y se lava con 50 ml de agua que contiene 1,5
g de acetato sódico y 2 veces con 50 ml de agua. La so-
15 lución bencénica templada se seca sobre Na₂SO₄, se fil-
tra en caliente y se concentra a vacío hasta 150 ml. La
solución se enfría a 10°C y se envejece durante 1 hora.
El producto crudo se filtra, se lava con benceno y se
recristaliza en terc-butanol dando ácido 1-p-cloroben-
20 zoil-2-metil-5-metoxi-3-indolacético, p.f. 159-160°C.

De forma análoga, cuando en el ejemplo anterior
se emplea ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-dimetilamino-
3-indolilglicólico ó 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-
3-indolilglicolato de terc-butilo, se obtienen los co-
25 rrespondientes derivados de ácido 3-indolilacético.



1 Análogamente, cuando se utiliza ácido metanosul-
fúrico en lugar de ácido p-toluensulfónico y la reac-
ción se lleva a cabo a 50-60°C en lugar de a la tempe-
ratura de ebullición del disolvente, se obtiene ácido
5 1-p-clorobenzoílo-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético.

EJEMPLO 7

p-Clorobenzoato de ácido 1-p-clorobenzoílo-2-metil-5-
metoxi-3-indolglucólico

Se disuelven 11,5 g de ácido 2-metil-5-metoxi-
10 3-indolinglicólico en 40 ml de hidróxido sódico 12 N.
Se añaden gota a gota, con intensa agitación, 36 ml
de cloruro de p-clorobenzoílo, a lo largo de un perio-
do de 1 hora, entre -5° y 0°C. Cuando el cloruro de
p-clorobenzoílo ha reaccionado por completo, se acidu-
15 la la mezcla a pH 3,5-4 con ácido clorhídrico 5 N. Se
filtra el producto crudo, se lava con agua y se seca
a vacío, después de lo cual se suspende en 100 ml de
cloruro de metileno. El producto insoluble (ácido p-
clorobenzoico) se separa por filtración y el filtrado
20 se concentra a vacío hasta sequedad, dando p-cloroben-
zoato de ácido 1-p-clorobenzoílo-2-metil-5-metoxi-3-in-
dolinglicólico.

EJEMPLO 8

Acido 1-p-clorobenzoílo-2-metil-5-metoxi-3-indolacético

25 Se calientan a reflujo durante 3 horas, en atmós-



1 fera de nitrógeno, 25 g de p-clorobenzoato de ácido
1-p-clorobenzoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolinglicólico
en 300 ml de xileno que contiene 2,0 g de ácido p-to
luensulfónico. La mezcla se enfría a 60^oC y se lava
5 con 50 ml de agua que contiene 1,5 g de acetato sódi
co y después dos veces con 50 ml de agua. La solu
ción en xileno ligeramente caliente se concentra a
vacío hasta 100 ml y se enfría a 0^oC. Se filtra el
producto crudo, se lava con xileno y se recristaliza
10 en terc-butanol, dando ácido 1-p-clorobenzoíl-2-me
til-5-metoxi-3-indolacético, p.f. 159-160^oC.

15

20

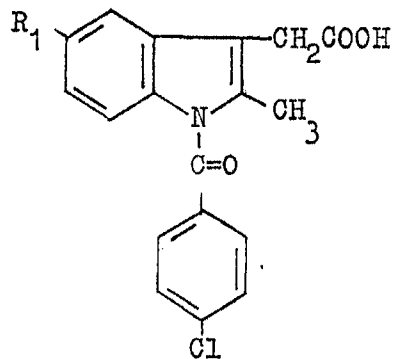
25

1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un derivado de ácido 3-indolilacético de fórmula

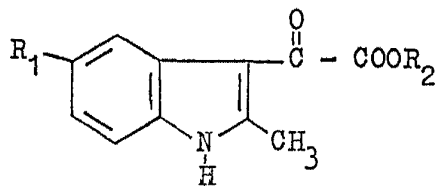
5



10

donde

R₁ puede ser metoxi o dimetilamino,
 que consiste en una combinación de las etapas de
 15 (a) reducir un derivado de ácido glioxálico de fórmula



20

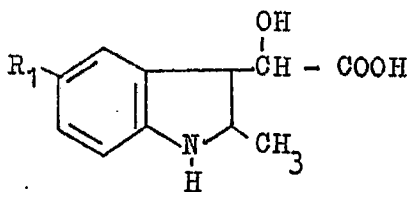
donde

R₂ es hidrógeno o un radical orgánico de 1 a
 10 átomos de carbono,
 para formar un compuesto de ácido glicólico de
 fórmula

25

--

1



- 5 (b) si se desea, esterificar en condiciones suaves dicho compuesto de ácido glicólico para formar el correspondiente éster glicolato;
- (c) mezclar dicho ácido o éster glicólico con un haluro o anhídrido de p-clorobenzoílo, en condiciones básicas, para formar el correspondiente derivado
- 10 de ácido o éster N-1-acilglicólico; y
- (d) calentar dicho derivado de ácido o éster N-1-acilglicólico en presencia de una cantidad catalítica, por lo menos, de un ácido fuerte para formar el
- 15 derivado deseado de ácido 3-indolilacético.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R₁ es metoxi y R₂ es alquilo inferior.
3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R₁ es dimetilamino y R₂ es alquilo inferior.
- 20 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la Etapa (c) se realiza utilizando cloruro de p-clorobenzoílo en solución acuosa de hidróxido só dico y la Etapa (d) se realiza calentando por encima de 50°C, en presencia de ácido p-toluensulfónico.
- 25 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1,



1 en el que R₁ es metoxi, R₂ es hidrógeno, el agente re-
ductor en la Etapa (a) es níquel Raney, se omite la
Etapa (b), el agente de acilación en la Etapa (c) es
5 cloruro de p-clorobenzofilo y el ácido en la Etapa (d)
es ácido p-toluensulfónico.

6. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se so-
licita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DE-
RIVADO DE ACIDO 3-INDOLILACETICO".

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva, que consta de dieci-
siete páginas mecanografiadas.

Madrid, 31 de agosto de 1967.

15 BERNARDO UNGRIA.

p.p.

20

25