



344655

344655

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 PREPA-
RACION DE ACIDOS 3-INDOLILACETICOS"

Prioridad: De la solicitud de patente estado-
unidense No. 578,155 del 9 de sep-
tiembre de 1.966.



31

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

5 Los compuestos indólicos de este invento pre-
sentan un alto grado de actividad anti-inflamatoria
y son útiles en el tratamiento de la artritis y condi-
ciones similares, que respondan al tratamiento con agen-
tes anti-inflamatorios.

10 En el pasado, los compuestos de este invento se
han preparado por N-1-acilación de un 2-metil-5-meto-
xi-(o dimetilamino)-3-indolilacetato de terc-butilo y
posterior pirólisis de los ésteres para dar el ácido
deseado.

15 La acilación de los ácidos 3-indolacéticos en
la posición N-1 requiere la formación de sales antes
de la acilación. Esta formación de sales no puede lle-
varse a cabo en condiciones básicas normales y por lo
tanto se realiza utilizando hidruro sódico. Bajo estas
condiciones también se produce formación de sal en el
20 ácido carboxílico de la cadena lateral indólica y, por
lo tanto, la cadena lateral también sería susceptible
a un agente de acilación. Para impedir esta última re-
acción, ha sido necesario proteger la cadena lateral
ácida antes de la acilación. Sin embargo, el grupo pro-
25 tector debe ser tal que pueda ser eliminado después de

344655



1 la acilación sin desacilar también la posición N-1.
En el pasado, esta protección y la consiguiente eli-
minación selectiva se ha llevado a cabo mediante la
formación del éster butílico terciario de estos áci-
5 dos, antes de la acilación. La función terc-butilo
se elimina después calentando el éster N-1-acilado
en presencia, si se desea, de un catalizador ácido,
sin que se desacile la posición N-1.

Hemos encontrado que la protección de la cade-
10 na lateral ácida requerida durante la etapa de acila-
ción también puede conseguirse mediante la formación
de un éster de trialquil(inferior)sililo, preferible-
mente el éster trimetilsilílico, del derivado de áci-
do 3-indolacético. Después de la acilación del éster,
15 se separa fácilmente la porción trialquil(inferior)si-
lilo, de forma que se obtiene el correspondiente áci-
do sin desacilar la posición N-1. Además hemos halla-
do que la eliminación de la porción trialquil(infe-
rior)sililo puede realizarse fácilmente en agua sólo,
20 sin necesidad de un catalizador ácido ni de calor,
normalmente empleados para la separación del grupo
protector terc-butilo.

El procedimiento de este invento, por lo tanto,
ofrece un medio más ventajoso de protección de la ca-
25 dena lateral ácida durante la acilación del ácido in-

344655



1 dólico y la subsiguiente desesterificación selectiva.
Otra ventaja es la posibilidad de separar este grupo
protector después de la acilación con el uso de agua
solamente. Además, la acilación y la eliminación del
5 grupo protector pueden realizarse en la misma vasija
de reacción, sin necesidad de aislar el éster acílico
intermedio.

El N-1-no sustituido-3-indolacetato de trialquil
(inferior)sililo puede prepararse haciendo reaccionar
10 el correspondiente ácido libre (cuya preparación puede
encontrarse en la patente estadounidense nº 3.161.654)
con una suspensión de hidruro sódico en un disolvente
inerte (tal como dimetilformamida), seguido de adición
de un trialquil(inferior)clorosilano (de preferencia
15 trimetilclorosilano). Sobre esta mezcla de reacción del
éster de ácido indólico se añade después una cantidad
adicional de hidruro sódico y, después de la formación
de la sal N-1-sódica, una solución de cloruro (o anhí-
drido) de p-clorobenzóilo para formar el correspondien-
20 te éster N-1-aroíl-3-indólico. En este momento puede
prepararse el ácido 1-p-clorobenzóil-2-metil-5-metoxi-
(o 5-dimetilamino)-3-indolilacético por adición de
agua (o, si se desea, solución acuosa de un ácido como
los ácidos acético, clorhídrico, sulfúrico y fosfóri-
25 co) directamente sobre la mezcla de reacción. Al aña-

344655



1 dir agua precipita el ácido libre de la mezcla de reac
ción, se aísla y se recristaliza en butanol terciario.

EJEMPLO 1

Acido 1-p-clorobenzóil-2-metil-5-metoxi-indolilacético

5 Sobre una suspensión de 4,8 g de hidruro sódico
(50 %) en 20 ml de dimetilformamida anhidra se añade
una solución de 21,9 g (0,1 M) de ácido 2-metil-5-meto
xi-3-indolilacético en 80 ml de dimetilformamida anhi-
dra, a lo largo de 20 minutos y a 10-20°C. La mezcla
10 de reacción se enfría a 0°C y se añaden gota a gota,
con agitación, 10,9 g de trimetilclorosilano, mientras
se mantiene la temperatura entre 0° y 10°C mediante re
frigeración externa. Después de envejecer la mezcla de
reacción durante una hora más, se agregan 4,8 g (50 %)
15 de hidruro sódico para formar la sal N-sódica de 2-me
til-5-metoxi-3-indolilacetato de trimetilsililo. Cuan
do se ha formado la cantidad teórica de hidrógeno, se
añaden sobre la mezcla de reacción 19,5 g de cloruro
de p-clorobenzóilo en 50 ml de dimetilformamida, a lo
20 largo de un periodo de 30 minutos, con buena agitación.
Para completar la acilación, se envejece la mezcla de
reacción durante una hora, a la temperatura ambiente. A
continuación se enfría bruscamente la mezcla en 300 ml
de agua de hielo que contiene 5 ml de ácido acético.
25 El precipitado sólido se separa por filtración, se la-

344655

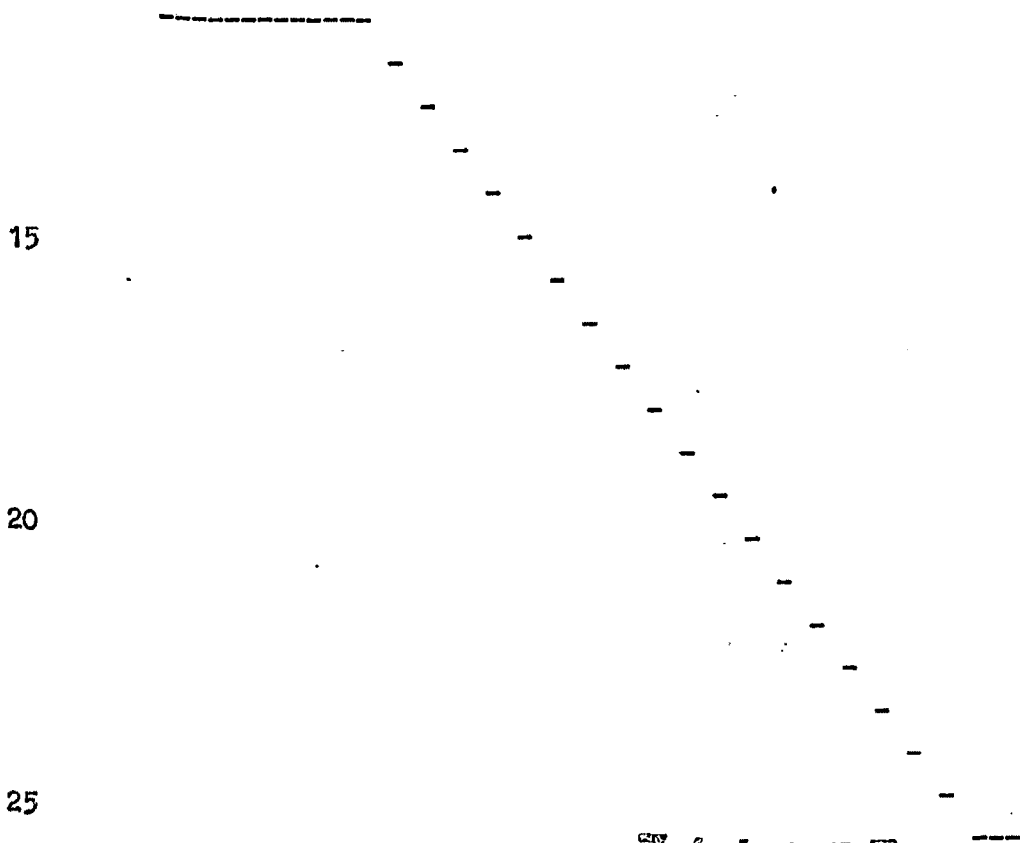


31

1 va con agua y se recristaliza en terc-butanol.

De forma análoga, cuando se utiliza ácido 2-metil-5-dimetilamino-3-indolilacético en lugar de ácido 2-metil-5-metoxi-3-indolilacético en el ejemplo anterior, se obtiene ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-dimetilamino-3-indolilacético.

De forma análoga, cuando se emplea agua en lugar de agua acidulada con ácido acético, se obtiene ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético.



344655

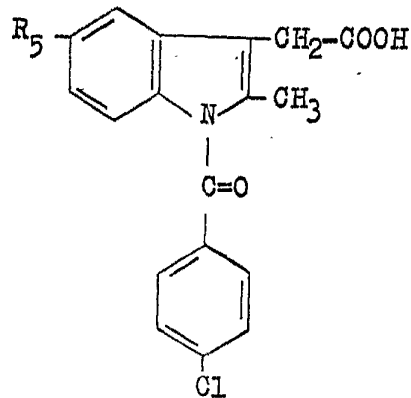


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de aci
dos 3-indolilaceticos de fórmula:

5



10

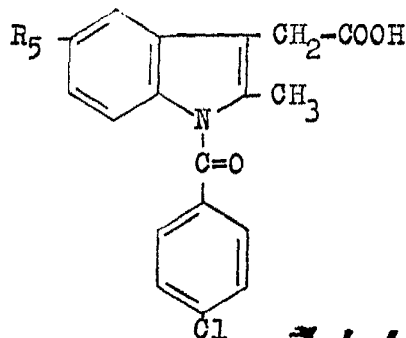
donde R₅ es metilo o dimetilamino, que consiste en
tratar con agua el correspondiente éster de trialquil
(inferior)sililo.

15

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
en el que la porción trialquil(inferior)sililo es tri
metilsililo.

3. Un procedimiento para la preparación de aci
dos 3-indolilaceticos de fórmula:

20



25

344655



31

1 donde R₅ es metilo o dimetilamino, que consiste en
tratar el correspondiente éster de trialquil(inferior)
sililo con una solución acuosa de ácido.

5 4. Un procedimiento según la Reivindicación 3,
en el que el trialquil(inferior)sililo es trimetilsililo.

5. 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 ACI-
10 DOS 3-INDOLILACETICOS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva, que consta de ocho
páginas mecanografiadas.

15 Madrid, 31 de agosto de 1967.

BERNARDO UNGRIA.
P.P.

20

25

344655