



969

Nº. 345.583

345583

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New York, ESTADOS UNIDOS.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS 3-INDOLIL ACETICOS".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense Nº. 583.967 del 3 de Octubre de 1.966.

IG.



969

1 Este invento se refiere a un procedimiento de pre-
paración del ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-
dimetilamino)-3-indolilacético. Este invento se refiere
también a los compuestos intermedios para preparar estos
5 derivados del ácido 3-indolilacético y a procedimientos
de preparación de dichos productos intermedios.

Hasta el presente los compuestos del ácido 3-indo-
lilacético se preparaban por reacción de una fenilhidra-
zina sustituida con un éster del ácido levulínico para
10 formar un éster sin sustituir en N-1 del ácido indo-
lil-3-acético, acilación de la posición N-1 con cloruro
de p-clorobenzoil, tras la activación, con hidruro só-
dico, del nitrógeno N-1, y subsiguiente pirolisis del és-
ter para dar lugar al ácido libre. En este procedimiento
15 es necesario el hidruro sódico con el fin de activar el
nitrógeno del indol lo que permite la acilación. Además,
debido a que se requiere hidruro sódico, es necesario tam-
bién proteger la cadena lateral ácida del indol, preparan-
do el éster del ácido indol-3-acético, cuyo éster se eli-
20 mina después de la acilación.

Hemos descubierto un nuevo procedimiento de prepa-
ración de estos compuestos del ácido indol-3-acético en
el cual la acilación se realiza antes de cerrar el ani-
llo. Por tanto se ha eliminado la necesidad de activar
25 el nitrógeno con una base fuerte. Además, y debido a que

345583
-2-



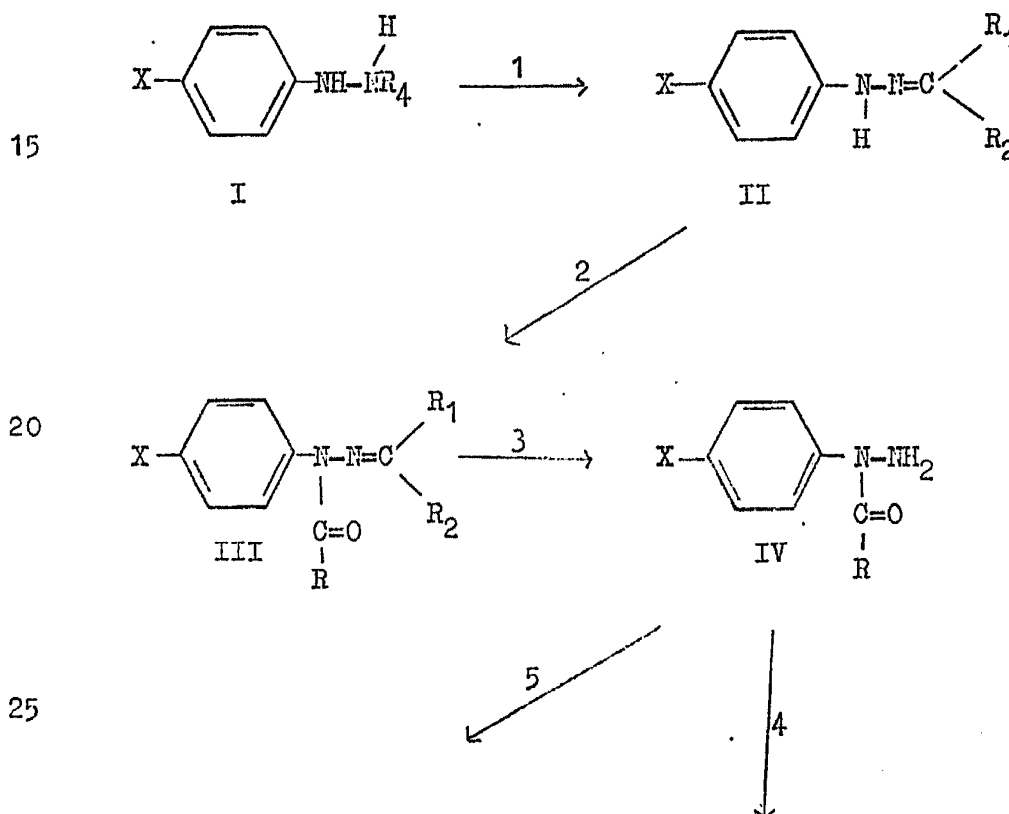
1969

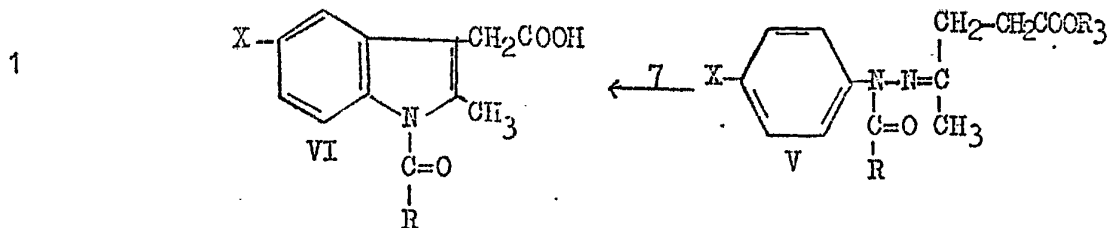
1 la acilación puede efectuarse sin el empleo del hidruro
sódico no es necesario tampoco proteger la cadena late-
5 ral ácida.

El presente invento tiene por lo tanto la ventaja
de que la acilación se puede realizar sin la utilización
del hidruro sódico y sin necesidad de proteger la cadena
lateral ácida. Otras ventajas del procedimiento se pon-
drán de manifiesto a medida que el invento se describa
más completamente.

10 El procedimiento de este invento puede describirse
recurriendo al siguiente esquema:

ESQUEMA I





5 Equivalencias:

- R es p-clorofenilo,
X es dimetilamino,
R¹ y R² es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo,
carboxialquilo o carboxialcoxialquilo,
10 R³ es hidrógeno, tero-alquiltetrahidropirani-
lo, trialkilxililo (o cualquier otro grupo lábil ácido),
R⁴ es hidrógeno, sulfonato (o cualquier otro grupo
que forme sales).

El procedimiento puede realizarse por distintos ca-
minos. Por ejemplo, el compuesto III puede convertirse di-
rectamente en el VI por calentamiento con ácido levulíni-
co o sus ésteres, en presencia de un ácido fuerte. Asimis-
mo el compuesto III puede descomponerse en presencia de
un ácido en medio acuoso formando el compuesto IV, el
20 cual a su vez puede convertirse directamente en el VI por
reacción con ácido levulínico en presencia de un catali-
zador ácido; o bien el compuesto IV puede convertirse en
primer lugar en el correspondiente compuesto de hidrazona
(compuesto V) por reacción con ácido levulínico o sus és-
25 teres, en condiciones perfectamente conocidas, y trans-

345583



1509

1 formarse seguidamente en el compuesto VI como se descri-
bió anteriormente. Asimismo el compuesto V puede prepa-
rarse por acilación del compuesto II, en donde R^1 repre-
senta metilo y R^2 un éster propiónico o radical ácido.

5 El compuesto III se puede preparar por reacción
del compuesto I con un aldehído o cetona para formar el
compuesto II, el cual a su vez se acila en presencia de
una base dando lugar al compuesto III.

Damos a continuación una descripción de las etapas
10 del procedimiento correspondientes al Esquema I:

Etapas 1

Formación de hidrazona en condiciones de reacción
bien conocidas; preferiblemente reacción con un alquil,
aril o aralquil aldehído o cetona, tales como benzaldehí-
15 do, acetona, benzofenona, formaldehído, ácido levulínico,
levulinato de terc-butilo y análogos; especialmente la
acetona, el levulinato de terc-butilo o ácido levulínico
en presencia de un disolvente inerte, o bien actuando el
propio aldehído o cetona como disolvente. El intervalo
20 óptimo de temperaturas es de 10°C - 50°C .

Etapas 2

Acilación empleando un haluro de p-clorobenzoilo o
anhídrido de p-clorobenzoilo en presencia de una base,
preferiblemente una base orgánica tal como una amina ter-
25 ciaria (piridina, trietilamina). La reacción se verifica



1969

1 mejor a temperaturas inferiores a 25°C.

Etapa 3

5 Descomposición catalizada por ácidos, preferiblemente en presencia de un disolvente inerte, en el que es insoluble el compuesto IV, (tal como acetato de etilo) con por lo menos una cantidad catalítica de agua, o bien utilizando como disolvente agua en exceso. Es preferible operar a temperaturas entre 10°C y 50°C, especialmente entre 25°C y 40°C.

10 Etapa 4

Igual que la Etapa 1.

Etapa 5

15 Condensación y ciclación con ácido levulínico o sus ésteres, en presencia de un ácido fuerte a temperaturas elevadas en un disolvente inerte, utilizando de preferencia ácido levulínico en presencia de un ácido inorgánico, concretamente un ácido mineral, como el ácido clorhídrico, a temperaturas comprendidas entre 50°C y 100°C, especialmente a 70°C-90°C, haciendo uso de disolventes tales como
20 dioxano, acetonitrilo o dimetoxietano. Si se desea, se puede emplear como disolvente, al tiempo que como reactivo, un exceso de ácido levulínico o sus ésteres, o bien mezclas de ácido levulínico o sus ésteres con otros disolventes, utilizándose de preferencia el ácido levulínico cuando
25 se prefiere este tipo de disolvente.

- 6 - 345583



969

1 Etapa 6

Ciclación con ácido levulínico o sus ésteres en presencia de un ácido fuerte a temperaturas elevadas en un disolvente inerte, utilizándose preferiblemente ácido levulínico en presencia de un ácido inorgánico, en especial un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico a temperaturas comprendidas entre 50°C y 100°C, especialmente a 70°C-90°C, utilizando disolventes tales como el dioxano. En el caso en que R¹ y R² formen parte de un ácido levulínico o de un resto éster, se elimina la necesidad de emplear en la etapa de ciclación el ácido levulínico o su éster. Sin embargo, si se desea, puede utilizarse también como disolvente el ácido levulínico o sus ésteres. Cuando se usa este tipo de disolvente es preferible utilizar ácido levulínico.

15 Etapa 7

Ciclación en presencia de un ácido fuerte a temperaturas elevadas en un disolvente inerte, de preferencia en presencia de un ácido inorgánico, especialmente un ácido mineral como el clorhídrico a temperaturas comprendidas entre 50°C y 100°C, particularmente a 70°C-90°C, empleando disolventes tales como dioxano, acetonitrilo, ácido levulínico o sus ésteres, o dimetoxietano. Si en las condiciones de ciclación, se utiliza un éster del ácido levulínico, deberá ser un éster fácilmente eliminable tal

345583



1 como el éster de terc-butilo o de tetrahidropirani-
Cuando R^3 no sea hidrógeno es preferible utilizar un
exceso del ácido.

5 En el compuesto I, R^4 puede ser hidrógeno o mejor
un sulfonato. Como las hidrazinas son inestables, la
formación de la hidrazona se efectúa de preferencia con
el compuesto de sulfonato más estable, o, si se desea,
con el hidrocloreuro de la hidrazina. En la Etapa 1, a
10 fin de asegurar que la reacción sea completa se realiza
preferentemente la formación de la hidrazona en una mez-
cla de reactivos tamponada a un pH de 4-8. A este fin
es útil el empleo de un acetato o hidróxido alcalino o
alcalino-tórreo, como el acetato o el hidróxido sódicos.

15 En la reacción de la Etapa 2, la acilación se efec-
túa en presencia de una base, de preferencia una base or-
gánica; sin embargo puede emplearse también la acilación
en las condiciones de Shotten-Baumann. Hemos comprobado
también que la acilación del nitrógeno- α utilizando el
20 compuesto de hidrazona II es especialmente ventajoso en
cuanto que la acilación tiene lugar exclusivamente en el
nitrógeno- α . El compuesto III formado en esta reacción
puede tener una diversidad de sustituyentes R^1 y R^2 , se-
gún se describió anteriormante y en particular R^1 y R^2
25 son derivados del ácido levulínico o de sus ésteres, se-
gún se muestra como realización específica en el compues

345583



1 to V.

La reacción de la Etapa 3 es un aspecto particular
adicional de esta invención, ya que hemos comprobado que
en las condiciones de reacción empleadas se logra una
5 descomposición preferente de la hidrazona sin que se afec-
te el acilo situado en el nitrógeno- α . Por lo tanto esta
etapa es todavía otra realización de nuestra invención en
la que se puede preparar el compuesto IV a partir de una
hidrazona acilada. En consecuencia la Etapa 3, es una eta-
10 pa importante del procedimiento en la preparación del áci-
do 3-indolilacético a partir del compuesto IV.

La reacción de la Etapa 4 constituye otro camino
utilizado para preparar el compuesto acilado de la fenil-
hidrazona, en el que la formación de la hidrazona se ve-
15 rifica después de la acilación de la hidrazina. Si en es-
ta etapa de la reacción se utiliza la hidrazina en forma
de sal, es preferible tamponar la solución a un pH de 4-8.

La reacción de la Etapa 5 es el camino más directo
para preparar el compuesto final ácido indol-3-acético.
20 Esta etapa presenta un mayor interés cuando no se desea
aislar la hidrazona acilada intermedia (compuesto III ó
V). En esta etapa el reactivo preferido es el ácido levu-
línico. Sin embargo se pueden emplear eficazmente ésteres
fácilmente eliminables del ácido levulínico tales como
25 los ésteres de terc-butilo o tetrahidropiraniolo. Bajo las



1 condiciones de reacción se elimina la función éster y
el producto final VI es el ácido libre.

La reacción de la Etapa 6 ilustra aún otra forma
de obtener el compuesto VI. En esta etapa, se cicla di-
5 rectamente la hidrazona formando el compuesto VI, sin
pasar previamente por el compuesto IV. Cuando en el com-
puesto III R^1 y R^2 son tales que el compuesto V es la
hidrazona, la ciclación se efectúa convenientemente sin
el empleo del ácido levulínico o su éster. Sin embargo
10 si R^1 y R^2 son grupos distintos de ácido propiónico o su
éster y de metilo la ciclación se logra empleando como
reactivo ácido levulínico o su éster con lo cual se pro-
voca un intercambio del grupo R^1 y R^2 con el ácido levu-
línico.

15 Si se desea, las diversas reacciones que conducen
al compuesto VI pueden efectuarse en una sola etapa en
la forma siguiente. El compuesto I se puede mezclar con
ácido levulínico y un haluro de p-clorobenzoilo (preferi-
blemente cloruro de p-clorobenzoilo) a temperaturas eleva-
20 das. Asimismo el compuesto II puede mezclarse con ácido
levulínico y un haluro de p-clorobenzoilo a elevadas tem-
peraturas. En ambos casos no es necesaria la adición de
un ácido, ya que la reacción de acilación utilizando el
haluro de p-clorobenzoilo dará lugar al ácido necesario
25 para la formación del indol.

345583



1969

1 Los compuestos (VI) preparados según el procedi-
miento descrito anteriormente presentan un alto grado
de actividad anti-inflamatoria y se emplean en el tra-
tamiento de enfermedades que responden a los agentes
5 anti-inflamatorios. Con este fin se pueden administrar
a los pacientes estos compuestos en cápsulas, tabletas
y análogos en dosis de 10-500 mg por día.

Con objeto de describir la invención se presentan
los siguientes ejemplos:

10

EJEMPLO 1

p-Dimetilaminofenilhidrazona del levulinato de terc-butilo

15

Se calienta en atmósfera de nitrógeno a 60°C una
suspensión de 8,73 g de diclorhidrato de dimetilamino-
fenilhidrazina en 100 ml de etanol al 90 %. A continuación
se le agrega acetato sódico (5,7 g) en 30 ml de agua e
inmediatamente se adiciona levulinato de terc-butilo
(9 g). La solución resultante se deja enfriar a 25°C y
se vierte entonces sobre 200 ml de agua fría, se filtra
el precipitado y se seca a vacío sobre P₂O₅.

20

EJEMPLO 1a

(4-Dimetilaminofenilhidrazona) de acetona

25

Sobre una papilla formada por 38 g de p-dimeti-
laminofenilhidrazinsulfonato sódico en 150 ml de etanol
se agregan, con agitación y en atmósfera de nitrógeno,
25 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla reac-
cionante se calienta durante 1 hora a 65°C-70°C y se en-



1969

1 fría a continuación a temperatura ambiente. Se agrega
acetato sódico (24 g) disuelto en 100 ml de agua, y se-
guidamente 18 g de acetona. Se agita la mezcla durante
30 minutos entre 10°C y 15°C y se filtra la (4-dimeti-
5 laminofenilhidrazona) de acetona sólida, se lava con
agua y se seca a vacío.

EJEMPLO 2

α -(4-Clorobenzoil)-4'-dimetilaminofenilhidrazona del levulinato de terc-butilo

10 Sobre una solución de 18,5 g de cloruro de p-clo-
robenzoilo en 100 ml de éter se agregan 11,9 g de piri-
dina seca. A esta solución se adiciona gota a gota du-
rante 30 minutos, en atmósfera de nitrógeno, de 0°C a
5°C, p-dimetilaminofenilhidrazona de levulinato de terc-
15 butilo (30 g) en 100 ml de benceno. La mezcla se agita
durante 5 horas a la misma temperatura. El hidrocioruro
de piridina que precipita se filtra y el filtrado se con-
centra a vacío.

El residuo oleoso se disuelve en 5-6 partes de ci-
20 clohexano a ebullición y se deja cristalizar. El produc-
to cristalizado se filtra y seca a vacío, p.f. 84-84,5°C.

EJEMPLO 2a

α -(p-Clorobenzoil)-4-dimetilaminofenilhidrazona de ace- tona

25 Sobre una solución de 8,0 g de piridina en 50 ml

345583



1969

1 de benceno seco se añaden 17,5 g de cloruro de p-cloro-
benzoilo. La mezcla reaccionante se enfría a 0°C y se
adicionan en pequeñas porciones y agitando 17,8 g de la
4-dimetilaminofenilhidrazona de acetona. Se mantiene es-
5 ta mezcla con agitación durante 4 horas a la temperatu-
ra ambiente. El clorhidrato de piridina que precipita
se filtra y la torta se lava con benceno. El filtrado y
los líquidos de lavado se lavan con agua, se secan y se
concentran a vacío, con lo que se obtiene α -p-cloroben-
10 zoil)-4-dimetilaminofenilhidrazona de acetona].

EJEMPLO 3

Hidrocloruro de α -(4-clorobenzoil)-4'-dimetilaminofenil- hidrazina

Se satura con cloruro de hidrógeno una solución de
15 2,16 g de α -(4-clorobenzoil)-4'-dimetilaminofenilhidra-
zona de levulinato de terc-butilo en 40 ml de acetato de
etilo que contienen 0,4 g de agua y la mezcla se agita
durante 1 hora a 40°C. Tras enfriamiento a 0°C se filtra
el dihidrocloruro cristalino de α -(4-clorobenzoil)-4'-
20 metoxifenilhidrazina, se lava con éter y se seca a vacío;
p.f. 179-180°C.

EJEMPLO 3a

α (4-Clorobenzoil)-4'-dimetilaminofenilhidrazina

Se agrega dihidrocloruro de α -(4-clorobenzoil)-
25 4'-dimetilaminofenilhidrazina (1,8 g) sobre 10 ml de agua

345583



1964

1 fría y se ajusta el pH de la mezcla a 7,0 por adición
de una solución al 3 % de NaHCO_3 . El precipitado acei-
toso solidifica por reposo, se filtra, se lava con agua
y se recristaliza en etanol, con lo que se obtiene α -(4-
5 clorobenzoil(-4'-dimetilaminofenilhidrazina pura, p.f.
135-136°C.

EJEMPLO 4

α -(4-Clorobenzoil)-4'-dimetilaminofenilhidrazona de levu-
linato de terc-butilo

10 Se agregan 18,0 g de levulinato de terc-butilo so-
bre una solución de α -(4-clorobenzoil)-4'-dimetilamino-
fenilhidrazina (p.f. 135-136°C) (28,3 g) en 75 ml de eta-
nol. La mezcla reaccionante se calienta a 50°C durante
30 minutos en atmósfera de nitrógeno, se enfría a la tem-
15 peratura ambiente y se vierte a continuación sobre 150
ml de agua fría. El sólido que precipita se filtra, se
lava con agua y se seca a vacío. El producto crudo se re-
cristaliza en ciclohexano dando α -(4-clorobenzoil)-4'-
metoxifenilhidrazona de levulinato de terc-butilo, agu-
20 jas blancas de p.f. 84-84,5°C.

EJEMPLO 5

Acido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-dimetilamino-indol-3-
acético

25 Se agregan 18,5 g de levulinato de terc-butilo so-
bre una solución de 31,9 g de diclorhidrato de α -(4-clo

345583



1909

1 robenzoil)-4'-dimetilaminofenilhidrazina (p.f. 179-180°C)
en 150 ml de dioxano que contiene 4-4,5 g de cloruro de
hidrógeno. La mezcla reaccionante se calienta durante 5
horas a 80-85°C bajo atmósfera de nitrógeno y se enfría
5 a temperatura ambiente. Previa adición de 30 ml de ace-
tato sódico acuoso, se filtra el sólido y se recristali-
za en acetato de etilo-hexano dando ácido 1-p-cloroben-
zoil-2-metil-5-metoxi-3-indolacético; p.f. 160-161°C.

10 Cuando se emplea ácido levulínico en lugar del le-
vulinato de terc-butilo se obtiene el ácido 1-p-cloro-
benzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético.

EJEMPLO 6

Acido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-dimetilamino-3-indolacé- tico

15 En un matraz de tres bocas provisto de termómetro,
agitador y una pequeña columna conectada a un colector,
se introducen 120 ml de acetonitrilo que contienen 3,8 g
de ácido clorhídrico anhidro, 12,5 g de ácido levulíni-
co y 30,7 g de (α -p-clorobenzoil)-4-metoxifenilhidrazo-
20 na de acetona. Se calienta la mezcla reaccionante a 75-80
°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas, se enfría
a continuación a temperatura ambiente y se diluye con
120 ml de acetato sódico acuoso. Se filtra el sólido, se
lava con agua y se recristaliza en terc-butanol, obtenién-
25 dose ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolacé-

345583



1969

1 tico.

En el ejemplo anterior en lugar del acetonitrilo pueden utilizarse como disolventes dioxano, ácido levulínico, o ésteres del ácido levulínico.

5

EJEMPLO 7

Acido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-dimetilamino-3-indol-
acético

Se agregan 43,1 g de α -(4-clorobenzoil)-4^o-dimetilaminofenilhidrazona del levulinato de terc-butilo a 150 ml de ácido polifosfórico. Se calienta la solución durante 3 horas a 95^oC-105^oC en atmósfera de nitrógeno. Una vez enfriada la mezcla reaccionante a la temperatura ambiente se le agregan 300 ml de agua a baja temperatura, seguido de la adición de una solución acuosa de acetato sódico a pH 7; se filtra el sólido y se recristaliza en etanol acuoso con lo que se obtiene el ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-dimetilamino-3-indolacético.

15

EJEMPLO 8

Acido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-dimetilamino-3-indol-
acético

20

Se agregan 17,5 g de cloruro de p-clorobenzoilo sobre una solución de 17,8 g de (4-dimetilaminofenilhidrazona) de acetona y 12,5 g de ácido levulínico en 80 ml de acetonitrilo. La mezcla reaccionante se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas elimi-

25

345583



1969

1 mando simultáneamente acetona a través de una columna
conectada al matraz de reacción. Se enfría a continua-
ción la mezcla, se diluye con 100 ml de agua y se filtra
el precipitado, se lava con agua y se recristaliza en
5 etanol acuoso, con lo que se obtiene el ácido 1-p-cloro-
benzoil-2-metil-5-dimetilamino-3-indolacético.

EJEMPLO 9

Acido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-dimetilamino-3-indol-
acético

10 Se agregan 17,5 g de cloruro de p-clorobenzoilo a
una mezcla formada por 16 g de dihidrocloruro de dimetil-
aminofenilhidrazina y 12,5 g de ácido levulínico en 120
ml de éter dimetílico de etilenglicol, y se calienta en
atmósfera de nitrógeno a 80-85°C durante 6 horas. Una vez
15 enfriado a temperatura ambiente se elimina la mayor par-
te del disolvente a vacío y se disuelve el residuo en 80
ml de isopropanol. Se trata la solución con carbón animal
y se filtra en caliente. Por enfriamiento a 0°C se forma
la sal hidrocloreto del ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-
20 dimetilamino-3-indolacético, p.f. 227°C (desc.).

EJEMPLO 10

Acido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-dimetilamino-3-indolacé-
tico

25 Se agregan 43,1 g de la α -(4-clorobenzoil)-4'-di-
metilaminofenilhidrazona del ácido levulínico sobre 150

345583



JUN 1969

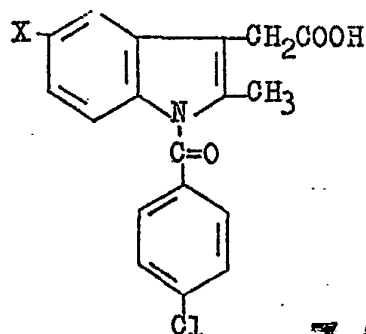
1 ml de ácido levulínico. Se calienta la solución en atmós-
fera de nitrógeno durante 3 horas a 95-105°C. Después de
enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente se
agregan 50 ml de agua, se filtra el producto sólido y se
5 recristaliza en etanol acuoso obteniéndose el ácido 1-p-
clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolacético.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero agre-
gando, después de la adición de los 50 ml de agua a la
mezcla de reacción, 5 g de acetato sódico en 30 ml de
10 agua, enfriando la mezcla reaccionante a 5°C, filtrando
el producto sólido y utilizando la α -(4-clorobenzoil)-
4'-dimetilaminofenilhidrazona del ácido levulínico en lu-
gar de la α -(4-clorobenzoil)-4'-metoxifenilhidrazona del
ácido levulínico, se obtiene el ácido 1-p-clorobenzoil-2-
15 metil-5-dimetilamino-3-indolacético.

En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta, recaerá sobre las siguientes:

- REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento para la preparación de ácidos
20 3-indolil acéticos de fórmula:



25

345583

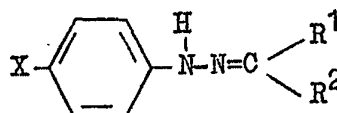


1968

1 que comprende combinadas las etapas de

(a) acilación, en presencia de una base, de un compuesto de hidrazona de fórmula:

5



10

donde X es dialquil(inferior)amino y R¹ y R² son hidrógeno, alquilo, carboalcoxialquilo, carboxialquilo, aralquilo o arilo, con un haluro de p-clorobenzoilo, azida, anhídrido o éster nitrofenílico para formar un compuesto de acil-hidrazona; y

15

(b) calentamiento del compuesto de acil-hidrazona con ácido levulínico o sus ésteres, en un disolvente inerte en presencia de un ácido fuerte, o bien cuando R¹ es metilo y R² un ácido propiónico o resto de éster propiónico, calentamiento en un disolvente inerte en presencia de un ácido fuerte en ausencia de ésteres del ácido levulínico.

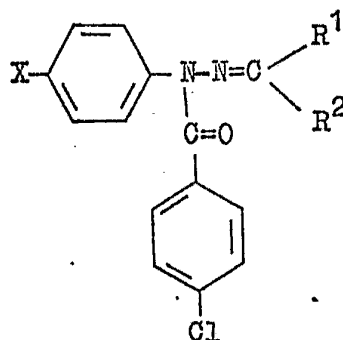
20

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, que comprende la etapa adicional de descomponer un compuesto de hidrazona de fórmula:

25

345583

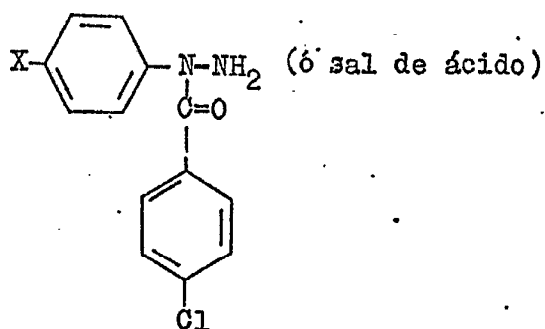
1



5

donde X es metoxi o dimetilamino y R¹ y R² son indisvin-
 10 tamente hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboalco-
 xialquilo, arilo o aralquilo con un ácido en presencia
 de una cantidad catalítica de agua para formar un compues
 to de hidrazina de fórmula

15



20

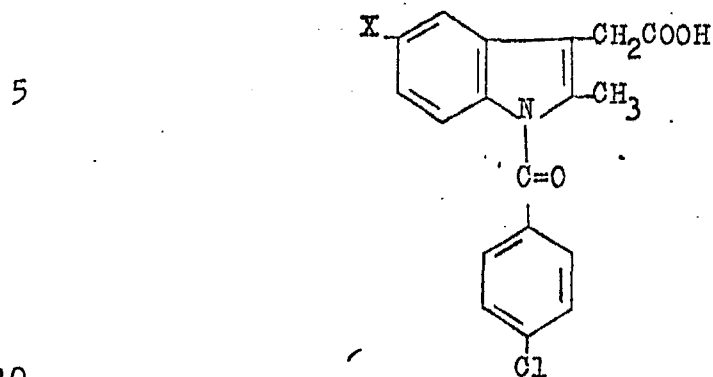
en el que X es dimetilamino, que después se trata de acuer
 do con la reivindicación 1 calentándolo con ácido levulí-
 nico o sus ésteres en un disolvente inerte, en presencia
 25 de un ácido fuerte.

345583



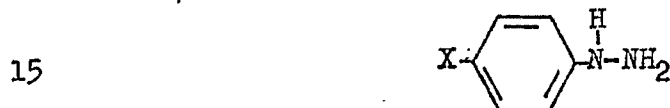
1969

1 3. Un procedimiento según la reivindicación 2, para la preparación de ácidos 3-indolil acéticos de fórmula:



que consiste en calentar:

(a) un compuesto de hidrazina de fórmula



o su sal donde X es dimetilamino; y

(b) un haluro de p-clorobenzoilo; con

(c) ácido levulínico o sus ésteres en un disolvente inerte.

20

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de ácidos 3-indolil acéticos de fórmula:

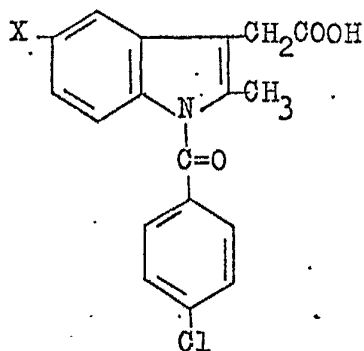
25

345583



1969

1

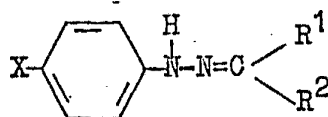


5

que consiste en calentar:

(a) un compuesto de hidrazona de fórmula:

10



donde X es dimetilamino; R¹ y R² son hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

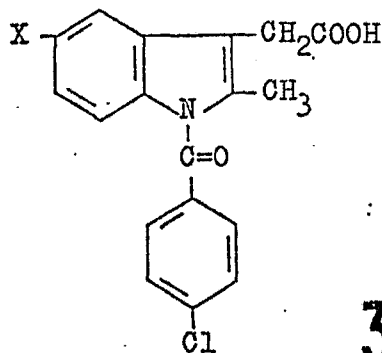
15

(b) un haluro de p-clorobenzoilo; con

(c) ácido levulínico o sus ésteres.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de ácidos 3-indolil acéticos de fórmula:

20

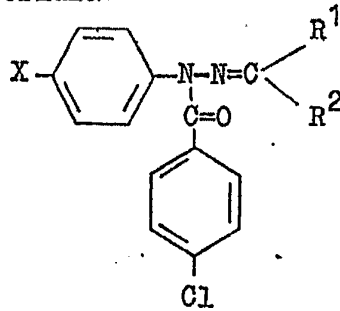


25

345583

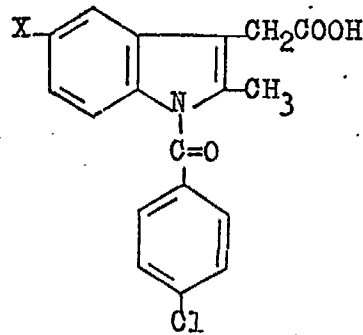


1 donde X es dimetilamino, que consiste en calentar un compuesto de fórmula:



10 donde R¹ y R² pueden ser hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboalcoxialquilo, arilo o aralquilo; y X puede ser dimetilamino; con un exceso de ácido levulínico o ésteres del ácido levulínico en presencia de un ácido fuerte.

6. Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de ácidos 3-indolil acéticos de fórmula:



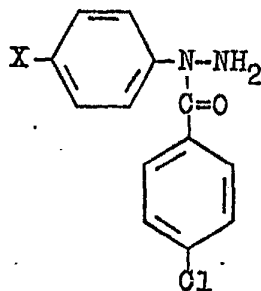
20 donde X es dimetilamino, cuyo procedimiento consiste en calentar un compuesto de fórmula:

25

345583



1969



o su sal con un exceso de ácido levulínico o sus ésteres en presencia de un ácido fuerte.

7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS 3-INDOLIL ACETICOS".

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

Madrid, 29 Septiembre 1.967

BERNARDO UNGRIA
p.p.

20

25

345583