

347016



10 NOV

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO. INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey 07065, EE. UU.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NITROINDOLES".

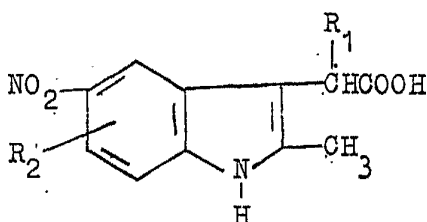
Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense nº 593.662 del 14 de Noviembre de 1.966.

IG.



1 Este invento se refiere a la preparación de ácido
do α -(2-metil-5-nitro-3-indolil)acético y a derivados
sustituídos del mismo.

5 Los términos "sustituído" y "sustituyente" en el
sentido utilizado aquí tienen implicaciones muy amplias
e incluyen sustituyentes en el átomo de carbono α del
resto ácido acético y en la porción bencenoide del radi-
cal indolil. Estos sustituyentes pueden estar seleccio-
nados dentro de una gama muy amplia, con la condición
10 de que, a menos que puedan ser protegidos químicamente
en el curso de la reacción, deben ser inertes a los re-
activos empleados. La siguiente fórmula, aunque no se
pretende que limite el invento a los productos ilustra-
dos, es representativa de un gran número de compuestos
15 que pueden ser preparados por el procedimiento del in-
vento:



20 En la fórmula:

R₁ puede ser, por ejemplo, hidrógeno o un grupo alqui-
lo inferior que contiene, en los compuestos preferi-
dos, hasta 6 átomos de carbono y
25



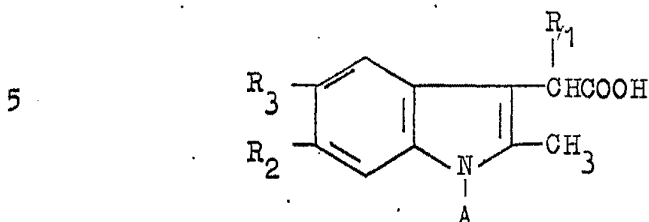
1 R_2 puede ser, por ejemplo, hidrógeno, halógeno o al-
quilo inferior. Los últimos grupos mencionados
pueden contener hasta 6 átomos de carbono.

5 Los compuestos preparados por el procedimiento
de este invento son intermediarios útiles para la pre-
paración de una amplia clase de compuestos indolili-
cos 1-acilados que son conocidos por su alto grado de
actividad anti-inflamatoria y por su utilidad en la
prevención e inhibición de la formación de tejido de
10 granuloma. También tienen valor en el tratamiento de
los desórdenes dermatológicos y condiciones similares
que responden al tratamiento con los agentes anti-in-
flamatorios convencionales. Estos compuestos se prepa-
ran por acilación de indoles seleccionados, adecuada-
15 mente los preparados de acuerdo con este invento, uti-
lizando agentes de acilación aroílicos o heteroarolíli-
cos tales como benzoílo, naftoílo o nicotinoílo, pre-
feriblemente benzoílo, naftoílo o nicotinoílo sustitui-
dos.

20 Los indoles 1-acilados terapéuticamente útiles
que pueden ser preparados utilizando los 5-nitroindo-
les obtenidos aquí son los que poseen un átomo de nitró-
geno unido en la posición 5 del anillo indólico, más
específicamente un grupo nitro o un grupo derivable del
25 mismo por reacciones conocidas, tal como amino, metil-



1 amino, dimetilamino, N-morfolino y similares. Los com-
puestos pueden ser representados por la fórmula:



donde R_1 y R_2 tienen el significado dado antes, A es
un grupo acilo aromático y R_3 es nitro u otro grupo
10 nitrogenado como se ha indicado anteriormente. Son re-
presentantes típicos de esta clase el ácido 1-(p-cloro
benzoíl)-2-metil-5-dimetilamino-3-indolilacético y el
ácido 1-(p-metiltiobenzoíl)-2-metil-5-acetamido-3-in-
dolilacético.

15 La operación de acilación antes mencionada se
lleva a cabo habitualmente sobre un éster de un com-
puesto de Fórmula I, preferiblemente un éster que pue-
da ser convertido fácilmente en un ácido sin afectar
al grupo acilo. Son especialmente satisfactorios los
20 ésteres butílicos terciarios, puesto que el grupo terc-
butoxi se separa fácilmente por pirolisis. Se observa-
rá, sin embargo, que esta acilación no puede ser efec-
tuada si el indol está sustituido con un grupo como el
radical amino o un grupo alquilamino que posea un áto-
mo de hidrógeno activo. Por esta razón son especialmen-
25



1 te valiosos los 5-nitro-derivados de este invento. Pue
den ser acilados sin interferencias indebidas causadas
por reacciones secundarias atribuibles a los hidróge-
nos activos. El grupo nitro puede ser convertido en el
5 grupo funcional deseado, por ejemplo por reducción a
grupo amino y, si se desea, ulterior reacción del gru-
po amino con un haluro de alquilo para producir alquil-
aminas. Pueden realizarse otras conversiones del grupo
amino por procedimientos conocidos para producir otros
10 compuestos terapéuticamente activos.

 En un método conveniente para la preparación de
estos valiosos 5-nitroindoles, se hace reaccionar una
p-nitrofenilhidrazina con ácido levulínico en solución
acuosa de ácido clorhídrico, para producir una fenil-
15 hidrazona intermedia que puede ser ciclada in situ o
separada y ciclada en ácido clorhídrico acuoso nuevo.
Desgraciadamente el producto sintetizado por este mé-
todo se obtiene con un rendimiento muy bajo.

 Ahora se ha descubierto que el bajo rendimiento
20 puede ser mejorado llevando a cabo la reacción en áci-
do clorhídrico concentrado y controlando cuidadosamente
el tiempo y la temperatura, en condiciones tales que
la cantidad de cloruro de hidrógeno en la mezcla líqui-
da de reacción en el curso de la misma no difiera apre-
25 ciablemente de la cantidad original presente en la mez



1 cla de partida.

 La reacción puede llevarse a cabo con una fenil-
hidrazina y un ácido levulínico o con una hidrazona .
 producto de condensación de una fenilhidrazina y
5 un ácido levulínico como sustancias reaccionantes ini-
 ciales. En cualquier caso, hay que mantener la concen-
 tración de ácido clorhídrico en la mezcla de reacción
 entre 30 y 55 % en peso, preferiblemente entre 38 y 45
 % de ácido clorhídrico.

10 La forma más adecuada de mantener constante el
 porcentaje de cloruro de hidrógeno en la mezcla líquida
 de reacción es llevar a cabo esta última en una va-
 sija cerrada de forma que el único cloruro de hidróge-
 no que escape de la fase líquida sea la cantidad rela-
15 tivamente pequeña requerida para establecer el equili-
 brio dentro de la vasija a la temperatura seleccionada.
 Normalmente la vasija de reacción elegida tendrá un vo-
 lumen total aproximadamente 1,5 a 3 veces mayor que el
 volumen de la mezcla de reacción.

20 La relación en moles de ácido levulínico a fenil-
 hidrazina no es crítica. Utilizando menos de 1 equiva-
 lente en moles disminuirán los rendimientos. Por lo tan-
 to, es preferible utilizar por lo menos 1 equivalente
 en moles, pero especialmente un exceso del 15 al 40 %
25 de ácido levulínico.



10 NOV 1957

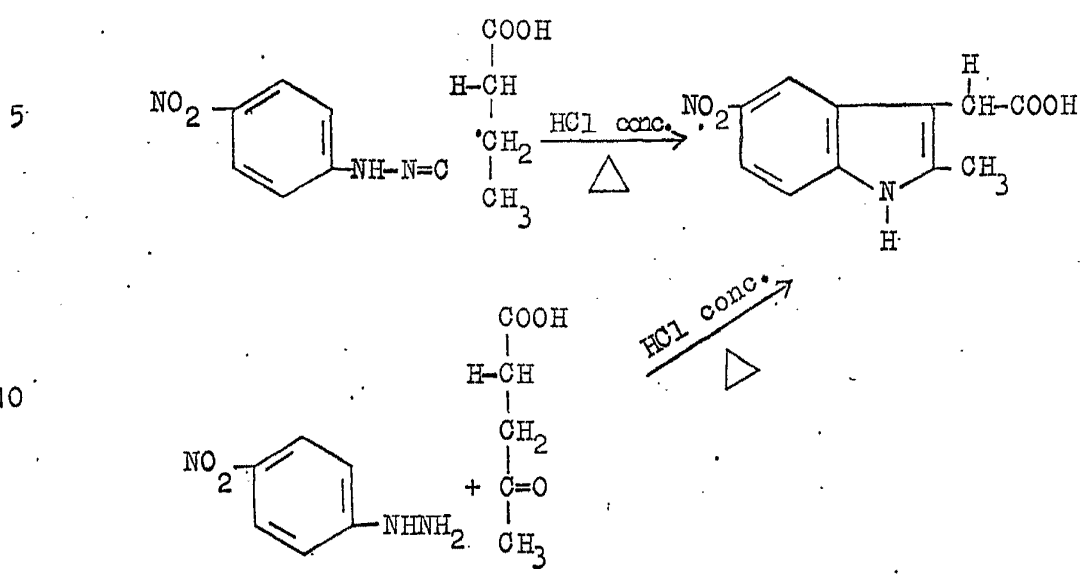
1 De preferencia la reacción se lleva a cabo a una
temperatura comprendida entre 55° y 65°C, especialmen-
te a 60°C o en sus proximidades, aunque pueden emplear
se temperaturas tan bajas como 50°C o tan altas como
5 80°C. No obstante no se prefieren estas temperaturas
porque a la temperatura más baja el tiempo de reacción
se prolonga indebidamente con poco aumento de rendimien-
to y a la temperatura más alta, a pesar de haberse re-
ducido el tiempo de calefacción, se forman algunos sub-
10 productos alquitranosos.

El tiempo de reacción varía con la temperatura se-
leccionada y puede ser desde unas 8 a unas 120 horas.
En el intervalo de temperaturas preferido, el periodo
de reacción variará entre 45 y 100 horas.

15 Los parámetros de la reacción mencionados son
aplicables tanto si se parte de una fenilhidrazina co-
mo de una fenilhidrazona. En cualquier caso, el rendi-
miento puede aumentarse hasta seis veces el obtenido
cuando se opera en las condiciones usuales en las que
20 durante el periodo de reacción se deja escapar el clo-
ruro de hidrógeno. Además es mucho más fácil aislar el
producto en forma pura, puesto que están ausentes las
grandes cantidades de subproductos alquitranosos co-
rrientemente producidos.

25 El invento puede ser ilustrado por el siguiente

1 esquema de reacción que ilustra específicamente la preparación de ácido 2-metil-5-nitro-3-indolilacético:



15 El indolilácido así producido puede ser acilado directamente por reacción, por ejemplo, con un hidru-
ro de metal alcalino y un haluro de acilo. No obstante, se prefiere convertir el ácido en un éster antes
de la acilación. Si se desea, el grupo nitro puede ser convertido después en un derivado, como se ha descrito
antes. Algunos de estos procedimientos están ilustrados
20 en los ejemplos.

Los siguientes ejemplos no limitativos se dan so-
lamente a título de ilustración.

25



10 NOV

1

EJEMPLO 1

Acido-2-metil-5-nitro-3-indolilacético

Se agregan 1,36 moles de p-nitrofenilhidrazina y 1,5 moles de ácido luvulínico sobre 1200 ml de ácido clorhídrico al 37 %. La relación de cloruro de hidrógeno a fenilhidrazina es 10,7:1. La mezcla se sacude a 80°C durante 10 horas en un sistema cerrado, se filtra y el residuo se lava con agua, ácido clorhídrico concentrado y de nuevo con agua para producir ácido 2-metil-5-nitro-3-indolilacético con un rendimiento del 29,8 %.

5

Cuando en el procedimiento anterior se emplean 1,36 moles de 3-fluor-4-nitrofenilhidrazina, los dos isómeros que se obtienen, ácido 2-metil-4-fluor-5-nitro-3-indolilacético y ácido 2-metil-5-nitro-6-fluor-3-indolilacético, pueden separarse por cromatografía. Cuando se emplea una cantidad equivalente de 3-metil-4-nitrofenilhidrazina o 3-cloro-4-nitrofenilhidrazina en lugar de p-nitrofenilhidrazina, se obtienen ambos isómeros de los indoles resultantes, a saber:

ácido 2,4-dimetil-5-nitro-3-indolilacético
ácido 2,6-dimetil-5-nitro-3-indolilacético
ácido 2-metil-4-cloro-5-nitro-3-indolilacético y
ácido 2-metil-5-nitro-6-cloro-3-indolilacético.

15

20

25



10 N.

1

EJEMPLO 2

Acido 2-metil-5-nitro-3-indolilacético

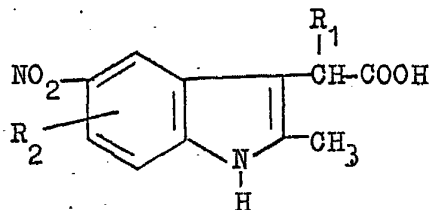
Un total de 0,136 moles de la p-nitrofenilhidra-
zona del ácido levulínico y 120 ml de ácido clorhídri-
co al 37 % se sacuden a 80°C, en un sistema cerrado,
5 durante 10 horas. El sólido producido se lava con áci-
do clorhídrico concentrado y después con agua dando
ácido 2-metil-5-nitro-3-indolilacético con un rendimien-
to del 16,5 %.

10

EJEMPLO 3

Haciendo reaccionar los reactivos apropiados si-
guiendo el procedimiento del Ejemplo 1 o del Ejemplo 2,
se producen un número de compuestos representados por
la siguiente fórmula general:

15



20

donde R₁ y R₂ son los definidos anteriormente.

EJEMPLO 4

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

Una mezcla de 10,0 g de p-nitrofenilhidrazina (pu-
reza 94,6 %), 10,4 g de ácido levulínico y 60 ml de áci-
do clorhídrico al 37 % se carga en una bomba tubular de
25



10 Nov. 1967

1 vidrio. El tubo se enfría en un baño de metanol-hielo
seco y se añaden 13,45 g de cloruro de hidrógeno. La
bomba tubular se sella y se calienta a 60°C durante
90 horas. Se enfría el tubo, se abre y se filtra el
5 precipitado. La torta se lava con ácido clorhídrico
al 37 % y después con agua. Después de secar, el pro-
ducto pesa 12,25 g (84,6 %), p.f. 231-233°C. Peso equi-
valente = 233; u.v. máx. 3310, 2725, 2090. E % = 360,
840, 878.

10 El ejemplo anterior se pone en práctica utili-
zando las condiciones siguientes, obteniéndose los di-
versos rendimientos indicados.

<u>Ensayo</u>	<u>HCl % en peso</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Temp.</u>	<u>Rendimiento</u>
1	34,6	10 horas	80°	50 %
15 2	38,2	60 horas	60°	64 %

EJEMPLO 5

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

Una mezcla de 82,0 g de p-nitrofenilhidrazona del
ácido levulínico, 7,4 ml de ácido levulínico y 300 ml
20 de ácido clorhídrico al 37 % se carga en una bomba tu-
bular. El tubo se enfría y se añaden 67 g de cloruro
de hidrógeno. Se sella el tubo y se calienta en una bom-
ba de acero durante 90 horas a 60°C. Se enfría el tubo,
se abre y el producto se filtra y se seca; peso, 62,6 g
25 (82 %).



1 Las siguientes preparaciones ilustran el uso de
productos obtenidos siguiendo el procedimiento de es-
te invento para preparar compuestos terapéuticamente
activos.

5 Preparación 1.

Acido α -[1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-amino-3-indolil]-
acético

A. Anhídrido del ácido 2-metil-5-nitro-3-indolilacético

10 Se añaden 0,05 moles de N,N-diciclohexilcarbodi-
imida, en un volumen mínimo de tetrahidrofurano, sobre
0,1 moles de ácido 2-metil-5-nitro-3-indolilacético en
una cantidad mínima del mismo disolvente y la mezcla
se sacude intensamente durante 1 minuto. Después de de-
jar en reposo durante la noche a la temperatura ambien-
15 te, se filtra y se prepara el disolvente a vacío para
dar anhídrido del ácido 2-metil-5-nitro-3-indolilacéti-
co.

B. (2-Metil-5-nitro-3-indolil)acetato de terc-butilo

20 Un total de 100 ml de terc-butanol y 0,3 g de
cloruro de cinc fundido se agregan sobre el producto
de la parte A y la mezcla se calienta a reflujo duran-
te toda la noche en atmósfera de nitrógeno. Después de
filtrar, se separa el disolvente a vacío y se añaden
500 ml de cloroformo. La solución en cloroformo se la-
25 va tres veces con 200 ml de agua, se seca sobre sulfa-



1 to sódico anhidro, se filtra y el disolvente se separa
a vacío. El residuo es (2-metil-5-nitro-3-indolil) ace
tato de terc-butilo.

5 Análogamente, cuando se sustituye el ácido 2-me-
til-5-3-indolilacético en este procedimiento por los
ácidos indólicos de los Ejemplos 1 a 5, se obtienen los
correspondientes anhídridos y ésteres terc-butílicos.

C. [1-(p-Clorobenzoil)-2-metil-5-nitro-3-indolil] acetato
de terc-butilo

10 Un total de 0,04 moles de (2-metil-5-nitro-3-indo-
lil)acetato de terc-butilo en 150 ml de dimetilformamida
se agregan sobre 0,08 moles de una mezcla al 51 % de hi-
druro sódico y aceite mineral en 150 ml de dimetilformami
da destilada. La mezcla se agita a 0°C durante 1 hora y
15 después se añaden gota a gota 0,05 moles de cloruro de p-
clorobenzoil en 50 ml de dimetilformamida, a lo largo
de un periodo de 30 minutos.

La mezcla de reacción se agita durante media hora
más a 0°C, se deja en reposo a dicha temperatura durante
20 12 horas y después se filtra. Se lavan los sólidos con
agua y las aguas del lavado se agregan al filtrado. Este
último se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico,
se separa la sal por filtración y el filtrado se concen-
tra a sequedad. El residuo es [1-(p-clorobenzoil)-2-metil
25 -5-nitro-3-indolil]acetato de terc-butilo.

10 NOV



1 De forma análoga, utilizando otros cloruros de
aróilo o de heteroaróilo en lugar de cloruro de p-clo
robenzoilo en el procedimiento anterior, se obtienen.
los correspondientes derivados N-1 aróilicos o hetero-
5 aróilicos de los ésteres 3-indolílicos preparados has-
ta ahora.

D. [1-(p-Clorobenzoil)-2-metil-5-amino-3-indolil]aceta-
to de terc-butilo

Se hidrogenan 0,02 moles de [1-(p-clorobenzoil)-
10 2-metil-5-amino-3-indolil] de terc-butilo en 100 ml de
terc-butanol, a 25°C y presión atmosférica, en presen-
cia de 1 g de catalizador de paladio en carbón al 10 %.
Una vez completada la hidrogenación, el catalizador se
separa por filtración y el disolvente se evapora a vacío
15 dando [1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-amino-3-indolil]ace-
tato de terc-butilo.

E. Acido α -[1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-amino-3-indolil]
acético

Una mezcla de 0,005 moles de [1-(p-clorobenzoil)-
20 2-metil-5-amino-3-indolil]acetato de terc-butilo y alre-
dedor de 1 g de trozos de plato poroso fino se calienta
lentamente en un baño de aceite y en atmósfera de nitró-
geno hasta que comienza a desprenderse isobutileno. Se
inicia la agitación y la temperatura se mantiene constan-
25 te durante 1 hora aproximadamente. Al anfríar, el residuo



1 se extrae con solución saturada de bicarbonato sódico,
se filtra, se lava la solución acuosa con 100 ml de
éter y se neutraliza con ácido clorhídrico 1 N para
5 dar ácido [1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-amino-3-indo-
lil]acético.

De forma análoga cuando se emplean en el proce-
dimiento anterior los ésteres terc-butílicos prepara-
dos anteriormente, se obtienen los correspondientes
ácidos libres.

10

Preparación 2

Ácido α -[1-(p-tiometil)-2-metil-5-dimetilamino-3-indo-
lil]acético

A. (2-Metil-5-dimetilamino-3-indolil)acetato de terc-
butilo

15

Un total de 0,01 moles de (2-metil-5-nitro-3-in-
dolil)acetato de terc-butilo, 150 ml de terc-butanol,
15 ml de ácido acético glacial y 5 ml de solución acu-
osa al 37 % de formaldehído se reducen en presencia de
4 g de catalizador de níquel Raney. Después de filtrar,
20 el filtrado se concentra a vacío hasta unos 25 ml, se
añaden 250 ml de éter y la solución etérea se lava dos
veces con 100 ml de solución saturada de bicarbonato só-
dico, dos veces con 100 ml de agua y después se extrae
tres veces con 100 ml de ácido clorhídrico 2,5 N. Los
25 extractos acuosos combinados se alcalinizan ligeramente



1 con hidróxido amónico concentrado y se extraen tres ve
ces con 100 ml de cloroformo. Los extractos en cloro-
formo se combinan, se lavan dos veces con 100 ml de agua,
se secan sobre carbonato potásico anhidro, se filtran y
5 el disolvente se separa a vacío dando 2-metil-5-dimetil-
amino-3-indolilacetato de terc-butilo.

B. (2-Metil-5-dimetilamino-3-indolil)acetato de terc-
butilo

10 Este compuesto se prepara por reacción del produc-
to de la Parte A con cloruro de p-tiometilbenzoilo, de
acuerdo con el procedimiento de preparación 1-C.

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

15

20

25

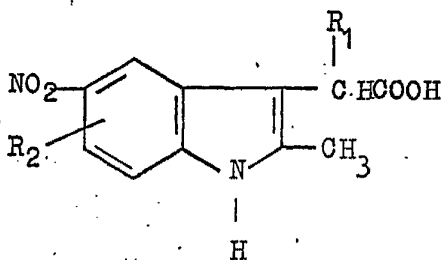


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nitroindoles de fórmula:

5



10

15

donde R₁ puede ser hidrógeno o alquilo inferior y R₂ puede ser hidrógeno, halógeno o alquilo inferior, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar en una vasija herméticamente cerrada una p-nitro-R₂-sustituido-fenilhidrazina con un ácido α-R₁-sustituido-levulínico en una mezcla de reacción que contiene entre 30 y 55 % en peso de ácido clorhídrico, a temperaturas comprendidas entre 50° y 80°C y durante un periodo comprendido entre 8 y 120 horas.

20

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la concentración de ácido clorhídrico está comprendida entre 38 y 45 %, la temperatura de reacción se encuentra entre 55° y 65°C y el tiempo de reacción es de 45 a 100 horas.

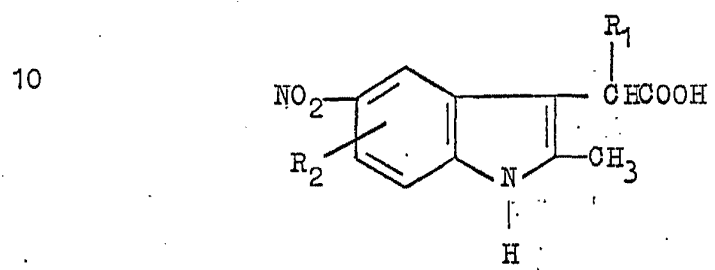
25

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la concentración de ácido clorhídrico está comprendida entre 43 y 45 %, la temperatura de reacción

1 se encuentra entre 55° y 65°C y el tiempo de reacción
es de 45 a 100 horas.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3,
en el que la p-nitro-R₂-sustituído-fenilhidrazina es
5 p-nitrofenilhidrazina y el ácido R₁-sustituído-levulí-
nico es ácido levulínico.

5. Un procedimiento para la preparación de ni-
troindoles de fórmula:



15 donde R₁ puede ser hidrógeno o un alquilo inferior y
R₂ puede ser hidrógeno, halógeno o alquilo inferior,
cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar en una
vasija cerrada herméticamente una p-nitro-R₂-sustituído-
fenilhidrazona de un ácido α-R₁-sustituído-levulínico en
una mezcla de reacción que contiene entre 30 y 55 % en
20 peso de ácido clorhídrico, a temperaturas comprendidas
entre 50° y 80°C y durante un periodo comprendido entre
8 y 120 horas.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5,
en el que la concentración de ácido clorhídrico está
25 comprendida entre 38 y 45 %, la temperatura de reacción

10 NO



1 se encuentra entre 55° y 65°C y el tiempo de reacción
es de 45 a 100 horas.

5 7. Un procedimiento según la Reivindicación 5,
en el que la concentración de ácido clorhídrico está
comprendida entre 43 y 45 %, la temperatura de reacción
se encuentra entre 55° y 65°C y el tiempo de reacción
es de 45 a 100 horas.

10 8. Un procedimiento según la Reivindicación 5,
en el que la p-nitro-R₂-sustituidofenilhidrazona de un
ácido α-R₁-sustituido-levulínico es la p-nitrofenilhi-
drazona del ácido levulínico.

15 9. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-
ta: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NITROINDO-
LES".

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

20 Madrid, 10 de Noviembre 1.967

BERNARDO UNGRIA

P.P.

25