

P.- 36.818

Pos -12344

2 DIC. 1967



347296

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LIMITED

entidad / ~~de nacionalidad~~ japonesa

con domicilio en 15, Kitahama-5-chome, Higashi-ku, Osaka,
Japón.

por: "PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO
1-ACIL-3-INDOLIL-ALIFATICO" (Clase Internacional C07d
A61k)

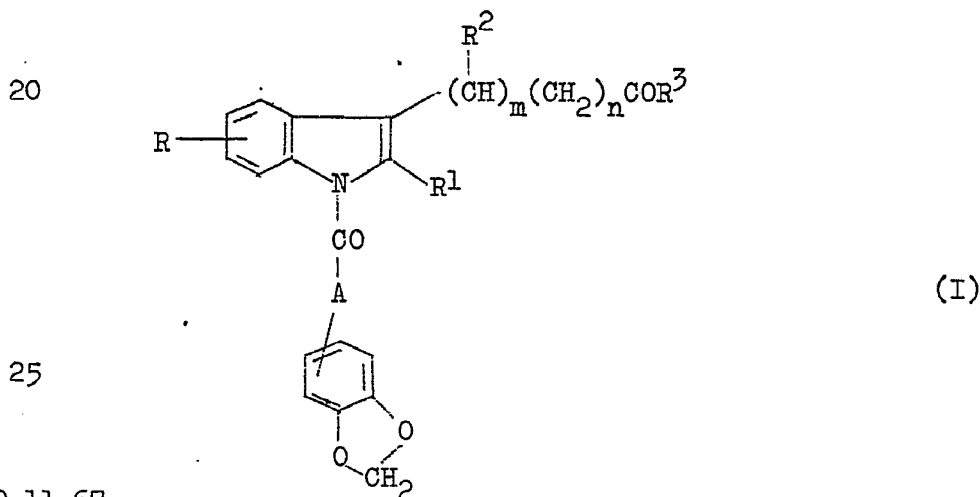
20.11.67



La presente invención se refiere a nuevos derivados de ácido 1-acil-3-indolil-alifático, que tienen grandes actividades anti-inflamatorias, antipiréticas y analgésicas.

5 Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos derivados de ácido 1-acil-3-indolil-alifático que tienen grandes actividades anti-inflamatorias, antipiréticas y analgésicas, y procedimientos para producir tales derivados. Otro objeto de la presente invención es proporcionar procedimientos para fabricar económicamente estos compuestos, con gran rendimiento. Otro objeto de la presente invención es proporcionar una nueva composición farmacéutica que contiene estos compuestos como ingrediente eficaz. Aún otros objetos serán evidentes por la descripción siguiente.

10 Para alcanzar estos objetos, la presente invención proporciona nuevos derivados de ácido 1-acil-3-indolil-alifático, de fórmula:

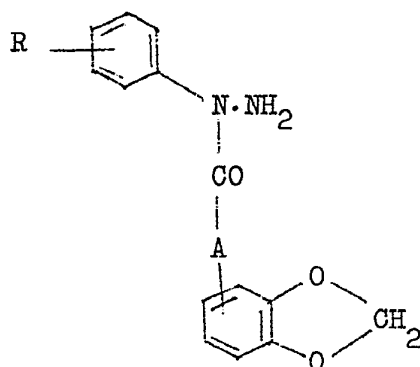




donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo inferior; alcoxi inferior o alcoholitioinferior, o un átomo de halógeno; A representa una cadena hidrocarbonada que tiene de 0 a 2 átomos de carbono; R^1 y R^2 representan un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior, individualmente; R^3 representa un grupo hidroxilo, alcoxi, aminobenciloxi o tetrahidropiranioloxi; m es 0 o 1; y n es 0, 1, 2 ó 3.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para producir con gran rendimiento nuevos derivados de ácido 1-acil-3-indolil-alifático, representados por la fórmula (I), el cual comprende hacer reaccionar un derivado de fenilhidrazina N^1 -acilada, de fórmula (II):

15

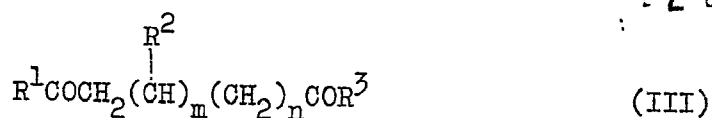


(II)

20

donde R y A tienen los mismos significados que en la fórmula (I), con un compuesto cetónico representado por la fórmula (III):

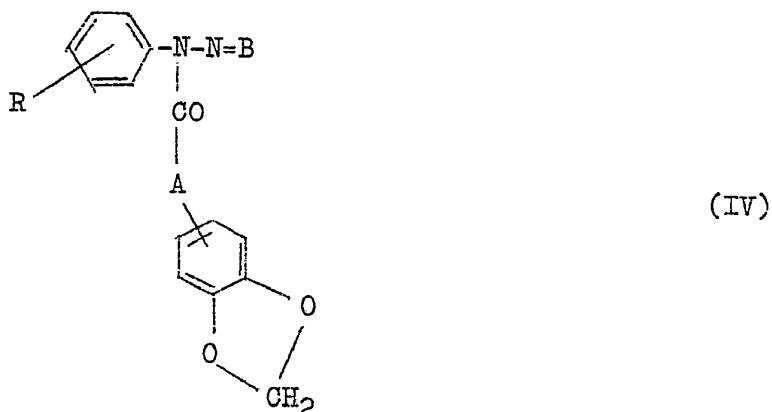
25 20.11.67.



donde R^1 , R^2 , R^3 , m y n tienen los mismos significados que en la fórmula (I).

5 Además, la presente invención proporciona un procedimiento para producir nuevos derivados de ácido 1-acil-3-indolil-alifático, representados por la fórmula (I), que comprende descomponer un derivado de fenilhidrazona N^1 -acilada, de fórmula (IV):

10



15

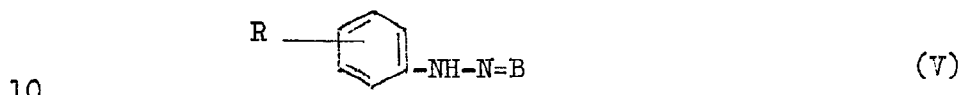
donde R y A tienen los mismos significados que antes, y B representa un grupo residual cetónico o un grupo residual aldehídico, mediante un ácido, para producir un derivado de fenilhidrazina N^1 -acilada, representado por la fórmula (II), y una sal del mismo, con gran rendimiento, y hacer reaccionar el derivado de fenilhidrazina N^1 -acilada resultante con un derivado de ácido alifá

20
25
20.11.67.

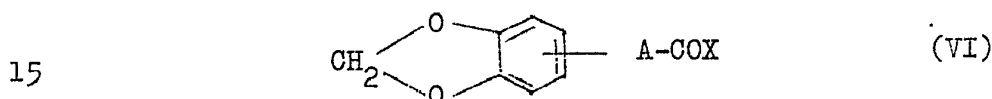


tico representado por la fórmula (III), para producir el derivado (I) de ácido 1-acil-3-indolil-alifático.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para producir nuevos derivados de ácido 1-acil-3-indolil-alifático, representados por la fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un derivado de fenilhidrazona, de fórmula (V):



donde R y B tienen los mismos significados que antes, con un haluro de ácido representado por la fórmula (VI):



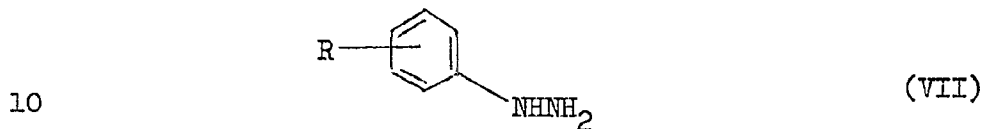
donde A tiene el mismo significado que antes, y X representa un átomo de halógeno, para producir con gran rendimiento el derivado de fenilhidrazona N¹-acilada, y descomponer el derivado de fenilhidrazona N¹-acilada resultante, con un agente de descomposición, para producir un derivado de fenilhidrazina N¹-acilada, representado por la fórmula (II), y hacer reaccionar el derivado de fenilhidrazina N¹-acilada resultante, con un derivado alifático representado por la fórmula (III), para

25
20.11.67.

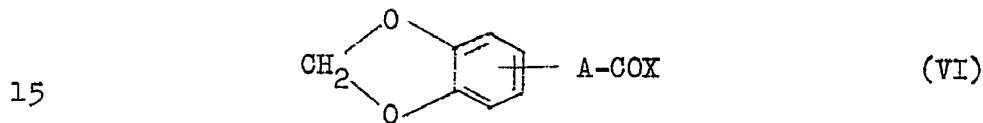


producir el derivado (I) de ácido 1-acil-3-indolil-alifático.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para producir nuevos derivados de ácido
 5 1-acil-3-indolil-alifático, representados por la fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un derivado de fenilhidrazina, de fórmula (VII):



donde R tiene el mismo significado que antes, con un haluro de ácido representado por la fórmula (VI):



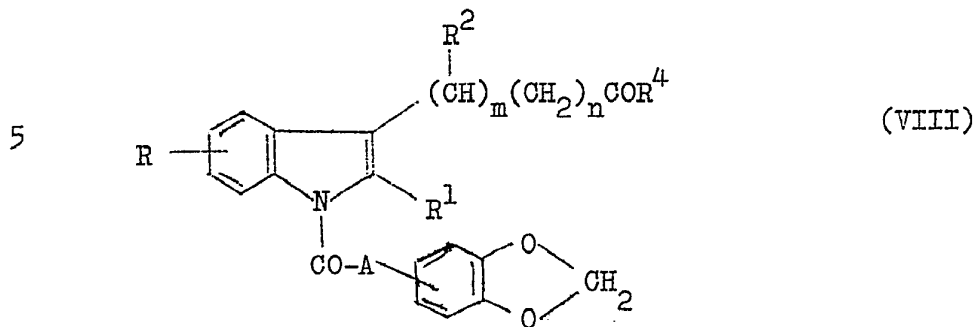
donde A y X tienen los mismos significados que antes, para producir un derivado de fenilhidrazina N¹-acilada, representado por la fórmula (II), y una sal del mismo,
 20 con gran rendimiento, y hacer reaccionar el derivado de fenilhidrazina N¹-acilada resultante, de fórmula (II), con un compuesto ácido alifático de fórmula (III), para producir el compuesto (I) de ácido 1-acil-3-indolil-alifático.

25
 20.11.67.

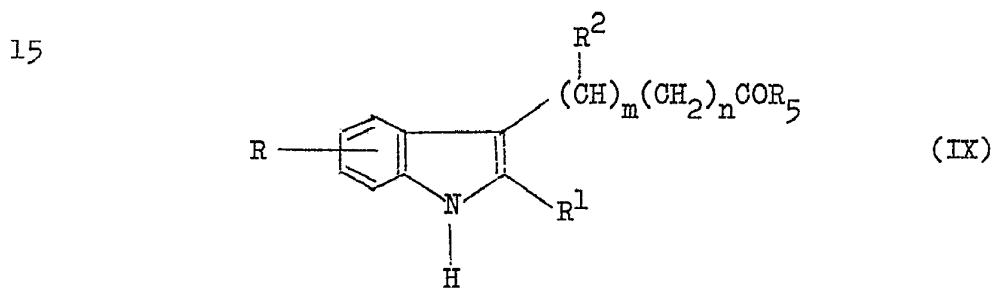
Además, la presente invención proporciona



un procedimiento para producir nuevos derivados de ácido 1-acil-3-indolil-alifático, de fórmula (VIII):

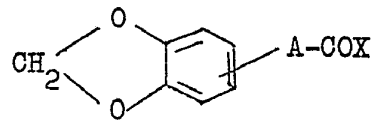


10 donde R, R¹, R², A, m y n tienen los mismos significados que antes, y R⁴ representa un grupo hidroxilo, alcoxi, benciloxi o tetrahidropiranioloxi. Es decir, un derivado de ácido 3-indolil-alifático, de fórmula (IX):



20 donde R, R¹, R², m y n tienen los mismos significados que antes, y R⁵ representa un grupo alcoxi, benciloxi o tetrahidropiranioloxi, es hecho reaccionar con un haluro de ácido representado por la fórmula (VI):

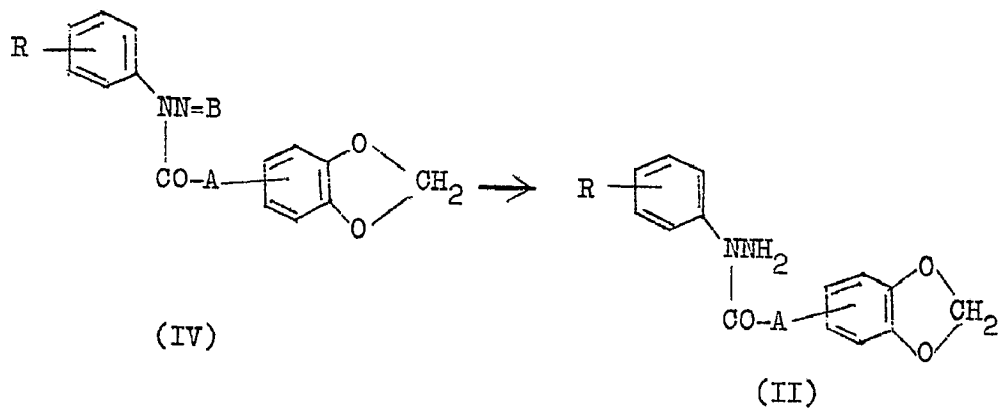
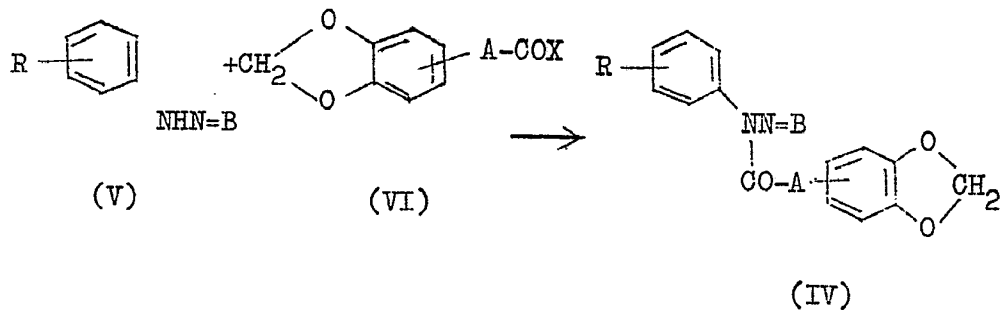
20.11.67.



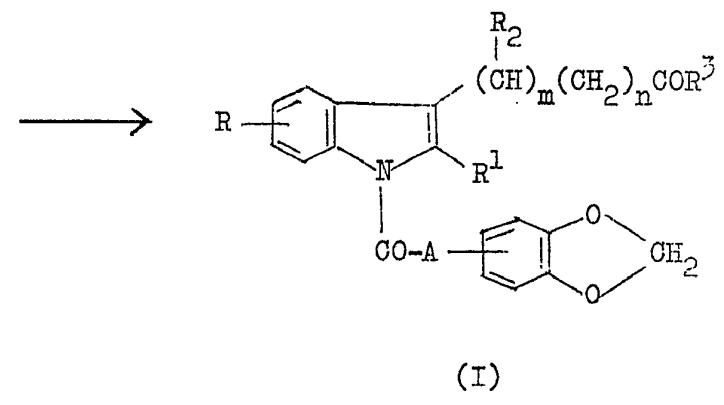
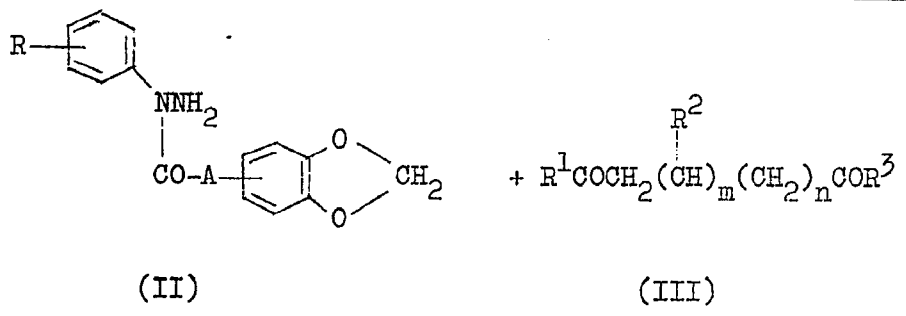
(VI)

5 donde A y X tienen los mismos significados que antes, y se efectúa opcionalmente una hidrólisis, degradación térmica o reducción, dando los derivados de ácido l-acil-3-indolil-alifático de fórmula (VIII), con buen rendimiento.

10 Según la presente invención, se prepara un derivado de ácido l-acil-3-indolil-alifático, representado por la fórmula (I), mediante las reacciones que se muestran en las ecuaciones siguientes:



20.11.67.



15 En las fórmulas anteriores, R, R¹, R², R³, A, m y n tienen el mismo significado antes identificado.

En los procedimientos de la presente invención, los derivados de fenilhidrazina N¹-acilada (II), y los derivados de fenilhidrazona N¹-acilada (IV), pueden ser sintetizados como compuestos intermedios por otros procedimientos distintos de los aquí expuestos. Estos productos intermedios, los compuestos (II) y (IV), son compuestos nuevos.

25 A continuación se explica el procedimiento de la presente invención, en el orden debido, de la forma siguiente.

20.11.67.

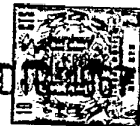
2 DIC.



Primero se describirá la reacción entre un derivado de fenilhidrazona (V) y un compuesto (VI).

La reacción entre un derivado de fenilhidra
zona (V) y un compuesto (VI) se efectúa en presencia de
5 un aceptor de haluro de hidrógeno. Se puede usar como
aceptor de haluro de hidrógeno una amina terciaria, por
ejemplo piridina, picolina, trietilamina o dimetilani
lina. Estos mismos aceptores de haluro de hidrógeno pueden
ser usados como disolventes. También se pueden usar como
10 disolventes de reacción los disolventes inertes tales
como éter, benceno, tolueno, xileno y tetrahidrofurano,
en presencia de cantidades equimolares, o mayores, de
estos aceptores de haluro de hidrógeno. El compuesto (VI)
puede ser cloruro, bromuro, yoduro o fluoruro; desde el
15 punto de vista comercial, el cloruro es más preferible.
La reacción transcurre en muchos casos a temperatura am
biente, incluso por debajo de 0°C en algunas clases de
disolvente usado. La reacción exotérmica se completa en
de unos pocos minutos a varias horas. Una vez completa-
20 da la reacción, la sal producida, haluro de hidrógeno
del aceptor de haluro de hidrógeno, es separada por fil
tración y el filtrado es concentrado bajo presión redu-
cida, o se vierte la mezcla de reacción en agua, cuando
se usa como disolvente un disolvente soluble en agua,
25 tal como piridina, y el compuesto de fenilhidrazona

20.11.67.



ronoíl)-N¹-(p-etilfenil)-hidrazona, acetaldehido-N¹-(3',
 4'-metiléndioxicinnamoíl)-N¹-(p-etoxifenil)-hidrazona,
 acetaldehido-N¹-(piperonoíl)-N¹-(p-metiltiofenil)-hidra
 zona, acetaldehido-N¹-(3',4'-metiléndioxicinnamoíl)-N¹-
 5 (p-metiltiofenil)-hidrazona, acetaldehido-N¹-(piperonoíl)
 -N¹-fenilhidrazona, benzaldehido-N¹-(3',4'-metiléndio-
 xicinnamoíl)-N¹-fenilhidrazona, benzaldehido-N¹-(pípero
 noíl)-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazona, benzandehido-N¹-(3',
 4'-metiléndioxicinnamoíl)-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazona,
 10 cloral-N¹-(3',4'-metiléndioxicinnamoíl)-N¹-(p-metoxife-
 nil)-hidrazona, cloral-N¹-(piperonoíl)-N¹-(p-tolil)-hi-
 drazona, benzaldehido-N¹-(3',4'-metiléndioxicinnamoíl)-
 N¹-(p-clorofenil)-hidrazona, y cloral-N¹-(piperonoíl)-
 N¹-(p-clorofenil)-hidrazona.

15 Estos nuevos derivados de fenilhidrazona
 N¹-acilada, que se obtienen por el método de la presente
 invención, tienen efectos síquicos, estimulantes, anti-
 tumoral, bactericida y fungicida, y son compuestos muy
 importantes como intermedios para producir drogas anti-
 20 inflamatorias, analgésicas y antipiréticas notablemente
 eficaces.

A continuación se describirá el procedimien
 to para producir un derivado de fenilhidrazina N¹-acila
 da (II), por descomposición de un derivado de fenilhi-
 25 drazona N¹-acilada (IV).

20.11.67.



Un derivado de fenilhidrazona N^1 -acilada

(IV) es disuelto o suspendido en un disolvente adecuado, por ejemplo alcohol, éter, benceno o tolueno. Cuando se usa alcohol, se consigue buen rendimiento con alcohol absoluto. Luego se absorbe en la solución o suspensión resultante más de la cantidad equivalente de cloruro de hidrógeno gaseoso seco. Entonces precipita la sal de HCl del derivado de fenilhidrazina N^1 -acilada (II), en forma de cristales, con buen rendimiento. Se pueden usar ácido sulfúrico, u otros, en vez de cloruro de hidrógeno gaseoso. Cuando se usa éter, benceno o tolueno como disolvente, se debe añadir a los mismos una pequeña cantidad de alcohol. La temperatura de reacción, preferiblemente, es de 0 a 25°C, aunque puede ser menor de 0°C.

Se pueden ilustrar diversos compuestos, como derivado de fenilhidrazona N^1 -acilado (IV). Por ejemplo, las hidrazonas de acetaldehído, cloral, benzaldehído, acetal, acetoacetato de etilo y metoxiacetona pueden ser descompuestas fácilmente, en casos generales, para producir el derivado de fenilhidrazina N^1 -acilada (II) buscado. Entre ellas, la hidrazona de acetaldehído tiene ventajas comerciales especialmente visibles.

Según la presente invención, se pueden obtener, por ejemplo, los siguientes derivados de fenilhidrazona.

20-11-67.

2 DIC.



drazina N¹-acilada (II): N¹-(3',4'-metiléndioxicinnamoíl)-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazina, N¹-piperonoíl-N¹-(p-clorofenil)-hidrazina, N¹-piperonoíl-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazina, N¹-(3',4'-metiléndioxicinnamoíl)-N¹-(p-clorofenil)-hidrazina, N¹-piperonoíl-N¹-(p-fluorofenil)-hidrazina, N¹-(3',4'-metiléndioxicinnamoíl)-N¹-(p-fluorofenil)-hidrazina, N¹-piperonoíl-N¹-(p-tolil)-hidrazina, N¹-(3',4'-metiléndioxicinnamoíl)-N¹-(p-tolil)-hidrazina, N¹-piperonoíl-N¹-(p-etilfenil)-hidrazina, N¹-(3',4'-metiléndioxicinnamoíl)-N¹-(p-etilfenil)-hidrazina, N¹-piperonoíl-N¹-(p-etoxifenil)-hidrazina, N¹-(3',4'-metiléndioxicinnamoíl)-N¹-(p-etoxifenil)-hidrazina, N¹-piperonoíl-N¹-(p-metiltiofenil)-hidrazina, N¹-(3',4'-metiléndioxicinnamoíl)-N¹-(p-metiltiofenil)-hidrazina, N¹-piperonoíl-N¹-fenilhidrazina, y N¹-(3',4'-metiléndioxicinnamoíl)-N¹-fenilhidrazina.

Sus sales, por ejemplo clorhidratos, sulfatos y fosfatos, pueden ser obtenidas fácilmente. Todos ellos son compuestos nuevos, que nunca han sido descritos en ninguna literatura.

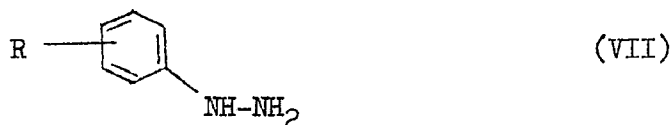
Estos compuestos tienen actividades síquicas, estimulantes, antitumoral, bactericidas y fungicidas, y son muy importantes como compuestos intermedios para producir enérgicas drogas anti-inflamatorias, analgésicas y antipiréticas.

20.11.67.



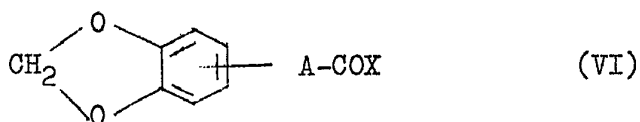
En algunos casos, los nuevos derivados de fenilhidrazina N^1 -acilada (II) son obtenidos directamente haciendo reaccionar un derivado de fenilhidrazina (VII):

5



donde R tiene el mismo significado identificado en la fórmula (I), o sales del mismo, con un compuesto (VI):

10



donde A tiene el mismo significado identificado en la fórmula (I), y X es en este caso un átomo de halógeno, en presencia de un reactivo básico.

Esta reacción se efectúa en un disolvente usual, tal como benceno, tolueno, xileno, éter, dioxano o tetrahidrofurano, en presencia de un agente de eliminación de haluro de hidrógeno, tal como una amina terciaria. Como amina terciaria son adecuadas la trietilamina, piridina, picolina o dimetilanilina, y la cantidad requerida de ellas es, preferiblemente, al menos equimolar respecto a dicho derivado de fenilhidrazina (VII).

25
20.11.67.

2 DIC.



Esta reacción transcurre tan rápidamente que el compuesto (VI) es añadido lentamente a un derivado de fenilhidrazina (VII), en un disolvente adecuado, con enfriamiento. El derivado N^1 -acilado (II) así obtenido está contaminado con un producto secundario, tal como un compuesto N^2 -acilado o un compuesto N^1, N^2 -diacilado; sin embargo, el derivado N^1 -acilado (II) buscado es separado y purificado por eliminación de productos secundarios por un método adecuado, tal como cromatografía en columna. Sin embargo, la purificación del compuesto N^1 -acilado no es necesaria, debido a que solo el derivado N^1 -acilado toma parte en la siguiente reacción, en la presente invención.

Según el procedimiento de la presente invención, se obtienen los compuestos que tienen los siguientes sustituyentes, que están representados por R y A, en dichas fórmulas (II), (VI) y (VII).

R: hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, cloro, bromo, fluor, metiltio, etiltio e isopropiltio.

A: metileno, etileno, vinileno y los enlaces (-CO-A- representa el grupo -CO-).

Por último, se describirá el procedimiento para producir un derivado de ácido 1-acil-3-indolil-alifático (I), por reacción de un derivado de fenilhidrazina

25
20.11.67.

2 DIC.



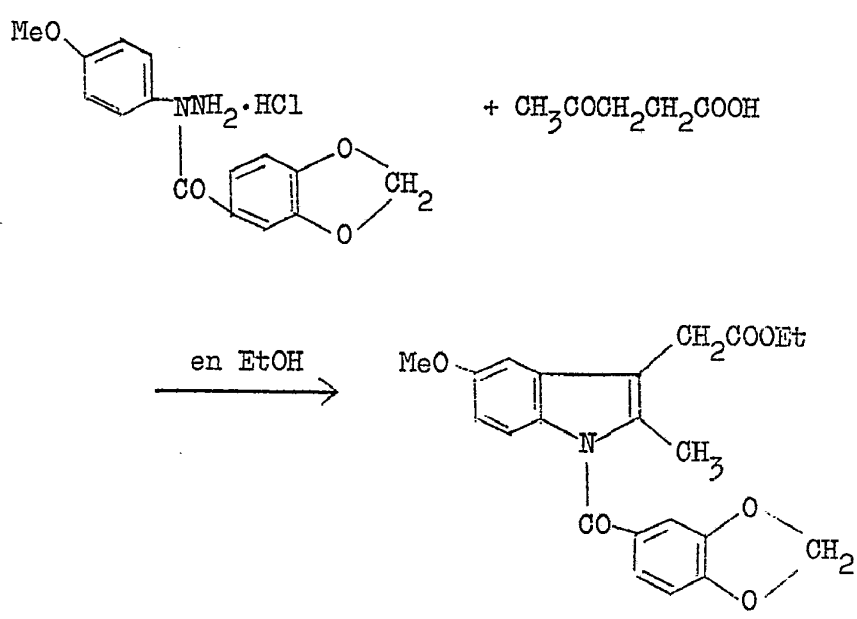
na N¹-acilada (II), con un derivado de ácido alifático (III).

5 Esta reacción se efectúa por calentamiento, en presencia o ausencia de un agente de condensación adecuado, y con o sin un disolvente orgánico. El rendimiento es muy grande.

10 La presente reacción transcurre suavemente sin disolvente, pero en muchos casos es preferible usar un disolvente adecuado. En la reacción de formación de anillo se usan como disolventes ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido láctico, ácido butírico; disolventes orgánicos apolares, por ejemplo ciclohexano, n-hexano, benceno, tolueno; y otros disolventes orgánicos, tales como dio-
15 xano y N,N-dimetilformamida. Cuando se usa un alcohol como disolvente, en esta reacción, se produce el correspondiente éster de ácido indol-alifático. Por ejemplo:

20.11.67.

2 10



En general, la reacción transcurre a una temperatura comprendida entre 50 y 200°C, pero es preferible una temperatura comprendida entre 65 y 95°C. La reacción transcurre rápidamente, y generalmente se completa en un corto período de tiempo de reacción, principalmente en 1 ó 2 horas. En algunos casos no se necesita el agente de condensación, pero en general se consiguen resultados deseables usando un agente de condensación. Entre los agentes de condensación se incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; haluros metálicos tales como cloruro de cinc y cloruro de cobre; polvo de metal pesado, tal como polvo de cobre; reactivos de Grignard, fluoruros de boro, 20.11.67.



ácido polifosfórico, o resinas intercambiadoras de iones. El ácido clorhídrico o similar se requiere en cantidad equimolar o mayor, mientras que el polvo de cobre o similares pueden estar en pequeñas cantidades.

5 En el tratamiento posterior, la mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente o en un refrigerador (aproximadamente 5°C), y luego se obtiene gran cantidad de cristales del producto.

10 Cuando no se producen cristales, la mezcla de reacción es concentrada bajo presión reducida, o se añade a la mezcla agua, ácido acético-agua, o éter de petróleo, según sea adecuado. Entonces se pueden obtener bellos cristales. Para recristalizar el presente compues-
15 to se prefieren como disolventes, en general, el éter, acetona, acetona-agua, alcohol, alcohol-agua, benceno y ácido acético. Los cristales producidos son recogidos por filtración y, en general, son lavados con una solu-
20 ción acuosa de ácido acético, alcohol-agua, agua, o éter de petróleo, antes de ser secados. Los productos buscados son generalmente cristalinos, pero a veces se tienen compuestos aceitosos en los compuestos tipo és-
ter.

25 Los disolventes de reacción, condiciones de reacción, agentes de condensación y disolventes de re-
20.11.67. cristalización que se han mencionado antes son presenta

2 DIC 1967



dos solamente como ilustrativos de la presente invención,
y no son limitativos en forma alguna.

Los siguientes compuestos se obtienen con
buen rendimiento, en cantidad teórica o casi teórica, se
5 gún el procedimiento de la presente invención: ácido
1-piperonoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, 1-pipe-
ronoíl-2-metil-5-etoxi-3-indolilacético, ácido 1-pipero-
noíl-2-metil-5-cloro-3-indolilacético, ácido 1-pipero-
noíl-2-metil-5-fluoro-3-indolilacético, ácido 1-pipero-
10 noíl-2-metil-5-etil-3-indolilacético, ácido 1-pipero-
noíl-2,5-dimetil-3-indolilacético, ácido 1-piperonoíl-2-
metil-5-metiltio-3-indolilacético, 1-piperonoíl-2-metil-
-5-metoxi-3-indolilacetamida, 1-piperonoíl-2-metil-5-me-
toxi-3-indolilacetato de terc-butilo, 1-piperonoíl-2-me-
15 til-5-metoxi-3-indolilacetato de etilo, 1-piperonoíl-2-
metil-5-metoxi-3-indolilacetato de metilo, 1-piperonoíl-
-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de bencilo, 1-pipero-
noíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de tetrahidropi-
ranilo, ácido gamma-(1-piperonoíl-2-metil-5-metoxi-3-in-
20 dolil)-butírico, ácido alfa-(1-piperonoíl-2-metil-5-me-
toxi-3-indolil)-propiónico, ácido beta-(1-piperonoíl-2-
metil-5-metoxi-3-indolil)-propiónico, ácido gamma-(1-pi-
peronoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propiónico, ácido
1-(3',4'-metiléndioxycinnamoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indo-
25 lilacético, ácido 1-(3',4'-metiléndioxycinnamoíl)-2-me-

20.11.67.



til-5-etoxi-3-indolilacético, ácido 1-(3',4'-metilén-
 dioxycinnamoíl)-2-metil-5-cloro-3-indolilacético, ácido
 1-(3',4'-metiléndioxycinnamoíl)-2-metil-5-fluoro-3-indo-
 lilacético, ácido 1-(3',4'-metiléndioxycinnamoíl)-2-me-
 5 til-5-metiltio-3-indolilacético, ácido 1-(3',4'-metilén-
 dioxycinnamoíl)-2,5-dimetil-3-indolilacético, ácido
 1-(3',4'-metiléndioxycinnamoíl)-2-metil-5-etil-3-indo-
 lilacético, ácido 1-(3',4'-metiléndioxycinnamoíl)-2-me-
 til-3-indolilacético, 1-(3',4'-metiléndioxycinnamoíl)-
 10 2-metil-5-metoxi-3-indolilacetamida, 1-(3',4'-metilén-
 dioxycinnamoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de me-
 tilo, 1-(3',4'-metiléndioxycinnamoíl)-2-metil-5-metoxi-
 3-indolilacetato de etilo, 1-(3',4'-metiléndioxycinna-
 moíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de terc-butilo,
 15 1-(3',4'-metiléndioxycinnamoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indo-
 lilacetato de bencilo, 1-(3',4'-metiléndioxycinnamoíl)-
 2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de tetrahidropirani-
 lo, ácido gamma- γ -(3',4'-metiléndioxycinnamoíl)-2-metil-5-
 metoxi-3-indolil- γ -butírico, ácido alfa- α -(3',4'-meti-
 20 léndioxycinnamoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolil- α -propióni-
 co, ácido beta- β -(3',4'-metiléndioxycinnamoíl)-2-metil-
 5-metoxi-3-indolil- β -propiónico, y ácido gamma- γ -(3',4'-
 metiléndioxycinnamoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolil- γ -pro-
 piónico.

25
 20.11.67.

Así se pueden sintetizar otros muchos deriva



dos de ácido 1-acil-3-indolil-alifático.

Además, según la presente invención, se pre
para un derivado de ácido 1-acil-3-indolil-alifático,
representado por la fórmula (VIII), haciendo reaccionar
5 el derivado de ácido 3-indolil-alifático de fórmula
(IX) con el compuesto de fórmula (VI), en presencia o
ausencia de un disolvente adecuado, y en presencia o
ausencia de un agente de condensación.

La presente reacción puede transcurrir sin
10 disolvente, ocasionalmente, pero en general transcurre
más suavemente en presencia de un disolvente adecuado.
Se usan como disolvente los disolventes orgánicos comu-
nes, tales como benceno, tolueno, xileno, éter, tetrahi
drofurano y N,N-dimetilformamida. En presencia de com-
15 puestos de metal alcalino, tales como sodio metálico, po
tasio metálico, amida sódica, amida potásica, hidruro
sódico e hidruro de litio, como agente de condensación,
la reacción transcurre suavemente, dando el compuesto
buscado, con gran rendimiento.

20 La temperatura de reacción difiere con la
composición de los materiales de partida. Generalmente
transcurre en el intervalo de temperatura de -10 a 200°C,
pero para que se complete suavemente la reacción se efec
túa preferiblemente en el intervalo de temperaturas de
25 20 a 150°C. La reacción se completa en de 4 a 48 horas.
20.11.67.



Una vez completada la reacción, se deja enfriar la mezcla de reacción, y generalmente se separa como precipitado gran cantidad de cristales. Incluso en el caso de que no se produzcan cristales, se puede obtener gran cantidad de cristales si se separa el disolvente por destilación, o se añade a la mezcla de reacción agua o éter de petróleo. Los cristales crudos son recogidos por filtración, lavados con agua, y luego recristalizados con un disolvente adecuado, para obtener el producto puro buscado. En algunos casos, la mezcla de reacción es vertida en agua y sometida a extracción con un disolvente orgánico adecuado, y luego la capa orgánica separada es secada y concentrada hasta obtener una sustancia cruda, cristalina o aceitosa, que es purificada por cromatografía en columna. Los productos crudos son recristalizados con un disolvente adecuado.

Además, los ácidos libres pueden ser obtenidos por hidrólisis, descomposición térmica o reducción del éster de ácido de los derivados de ácido 1-acil- β -indolil-alifático, representados por la fórmula (VIII).

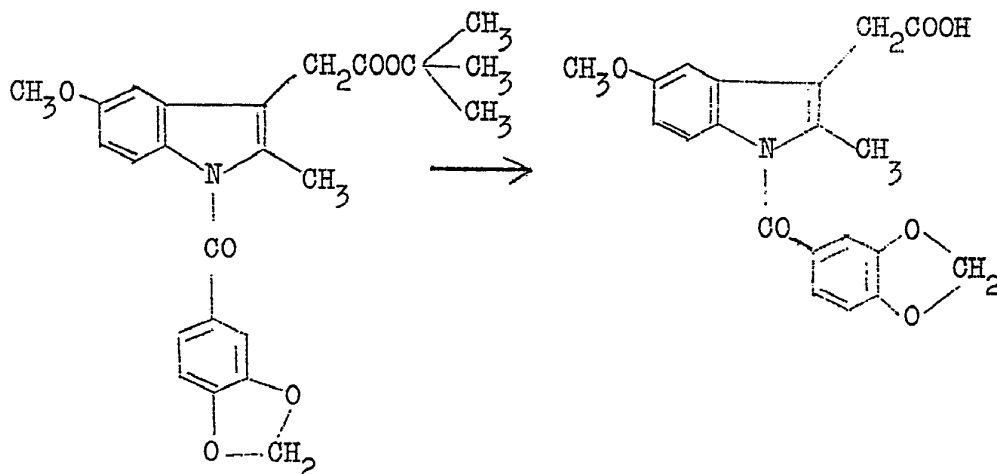
Por ejemplo, en el caso de que el éster de ácido sea el éster terc-butílico o éster tetrahidropiridínico, el compuesto buscado se puede obtener por tratamiento en presencia de ácido arilsulfónico, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, a hidrolizar.

20.11.67.

2 DIC



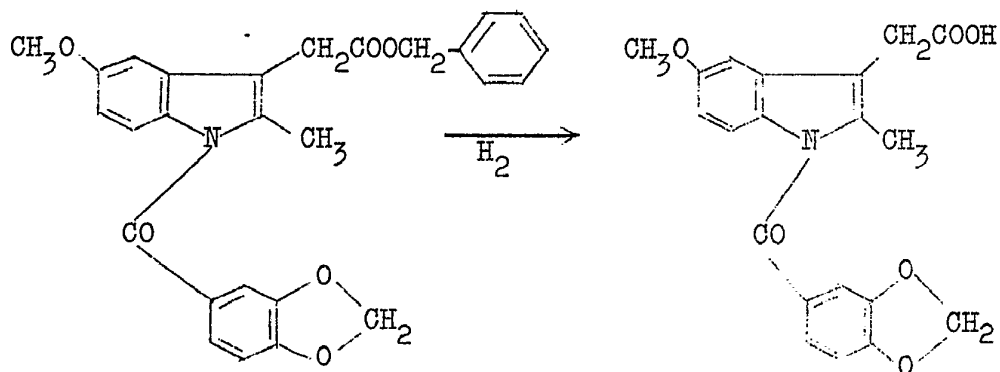
El compuesto buscado se puede obtener simplemente por descomposición, es decir, por calentamiento, del éster terc-butílico. Por ejemplo:



5 Sus ésteres bencílicos o tetrahidropiranílicos son descompuestos en presencia de catalizadores metálicos adecuados, tal como paladio, por hidrogenación, para obtener su ácido libre. En este caso, cuando existe un enlace no saturado en el grupo l-acilo, puede ser saturado por hidrogenación.

20.11.67.

2 20.11.67



Según el procedimiento de la presente invención, se pueden obtener fácilmente los compuestos (VIII) y (IX) en los que R representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metiltio, etiltio o aliltio, o un átomo de cloro, bromo o fluor;

5 A representa un metileno, etileno, vinileno o el enlace (-CO-A- representa el grupo -CO-); R₁ y R₂ representan un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo, individualmente; R₄ representa un grupo hidroxilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, terc-butoxi, benciloxi o tetrahidropirani-

10 xi; R⁵ representa un grupo metoxi, etoxi, isopropoxi, terc-butoxi, benciloxi o tetrahidropirani-oxi; m es 0 o 1; y n es 0, 1, 2 ó 3.

Entre los nuevos derivados de ácido 3-indolil-alifático de la presente invención, hay muchos compuestos útiles que presentan una actividad anti-inflam-

15 toria excelente, pero también poseen una toxicidad ex-

17 20.11.67.



tremadamente baja.

5 En contraste con los hechos anteriores, los
muchos compuestos de la invención tienen una toxicidad
notablemente baja, e incluso cuando se administra más
de 500 mg/kg de estos compuestos, por vía oral, respec-
tivamente a una rata y un ratón, apenas muestran sínto-
mas de toxicidad, y la hemorragia oculta es negativa
en sus heces. De todas formas, las actividades de estos
compuestos son mucho mayores que las de la 1,2-difenil-
10 3,5-dioxo-4-n-butilpirazolidina (fenilbutazona) y oxi-
fenbutazona. Por tanto, las relaciones terapéuticas de
los compuestos de la presente invención son mucho mayores
que las de cualquier otra droga. Por tanto, estos compues-
tos son notablemente valiosos en el uso práctico.

15 En la tabla siguiente se indican las relacio-
nes terapéuticas de estos compuestos de la presente in-
vención, ácido 1-(p-clorobenzóil)-2-metil-5-metoxi-3-in-
dolilacético (indometacina) y 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-
butilpirazolidina (fenilbutazona).

20.11.67.

Tabla

| Compuesto | Dosis inhibidora del 50% del edema de carra-geenina en los cuartos traseros de ratas, por vía oral, mg/kg | Dosis letal al 50% en ratas, por vía oral, mg/kg | Relación terapéutica (dosis letal al 50%/dosis inhibidora del 50% del edema de carra-geenina) |
|---|---|--|---|
| Acido 1-(p-clorobenzofil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético (indometacina) | 7,5 | 15 | 2,0 |
| 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butilpirazolidina (fenilbutazona) | 320 | aprox. 600 | aprox. 1,9 |
| Acido 1-piperonofil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético (de la presente invención) | 40 | >1.000 | >25 |
| Acido 1-piperonofil-2-metil-5-cloro-3-indolilacético (de la presente invención) | 25 | >1.000 | >40 |
| Acido beta-1-piperonofil-2-metil-5-metoxi-3-indolil-7-propiónico (de la presente invención) | 250 | >1.500 | >6,0 |

20.11.67.

201



2 DIC.



Los autores de la presente invención prepararon otros muchos derivados de ácido 1-acil-3-indolil-alifático, aparte de los compuestos que se muestran en la anterior tabla, y evaluaron sus efectos farmacéuticos mediante ensayos en animales.

Los autores de la presente invención han hallado que muchos derivados (I) de ácido 1-acil-3-indolil-alifático, que son preparados por la presente invención, son superiores al ácido 1-(p-clorobenzóil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético (indometacina) y 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butilpirazolidina (fenilbutazona), en cuanto a su relación terapéutica, y que tienen gran valor práctico.

Se ha hallado que estos compuestos tienen también actividades analgésicas relativamente potentes, como se muestra por el método de Haffner, y actividades antipiréticas según un ensayo pirógeno.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar la presente invención de forma más particular, pero no se pretende limitar a ellos la presente invención.

Ejemplo 1

A una suspensión de 5,0 g de acetaldehído-p-metoxifenilhidrazona en 56 ml de éter seco se añadieron 6,7 g de cloruro de piperonilo en 40 ml de éter, a una

25
20.11.67.



temperatura menor de 5°C. Una vez terminada la adición, la mezcla fue agitada con enfriamiento mediante hielo, durante 4 horas. Los cristales separados fueron separados por filtración, lavados con agua y secados, dando
5 5,0 g de cristales crudos de N¹-(piperonoíl)-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazona de acetaldehído, p.f. de 122,5 a 133,5°C.

Ejemplo 2

Según el método del ejemplo 1, se obtuvieron
10 cristales crudos de acetaldehído-N¹-(piperonoíl)-N¹-(p-clorofenil)-hidrazona. Su punto de fusión fue de 127,0 a 137,0°C.

Ejemplo 3

A una suspensión de 26,8 g de acetaldehído-p-metoxifenilhidrazona en 100 ml de tetrahidrofurano se
15 añadieron 41,2 g de cloruro de 3,4-metiléndioxycinnamoíllo en 250 ml de tetrahidrofurano, a una temperatura menor de 5°C. Una vez terminada la adición, la mezcla fue agitada durante 4 horas, enfriando con hielo, y los
20 cristales separados fueron separados por filtración y secados, dando 36,2 g de acetaldehído-N¹-(3',4'-metiléndioxycinnamoíl)-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazona, que tenía un punto de fusión de 171,5 a 175,5°C.

Ejemplo 4

25 Según el método del ejemplo 3, se obtuvieron
20.11.67.



cristales crudos de acetaldehído- N^1 -(3',4'-metiléndioxi-cinnamoíl)- N^1 -(p-tolil)-hidrazona. Punto de fusión de 140,5 a 143°C.

Ejemplo 5

5 Una suspensión de 49,4 g de acetaldehído- N^1 -piperonoíl- N^1 -(p-metoxifenil)-hidrazona en 200 ml de etanol del 99% fue saturada de ácido clorhídrico seco, enfriando con hielo, y se dejó reposar un rato. Luego se separaron los materiales insolubles, y se añadieron
10 400 ml de éter, y los cristales separados fueron separados por filtración y secados, dando 39,0 g de clorhidrato de N^1 -piperonoíl- N^1 -(p-metoxifenil)-hidrazina, p. f. igual a 175°C (desc.). Además, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y se le volvió a añadir
15 éter, dando 7,7 g de una segunda recolección de clorhidrato de N^1 -piperonoíl- N^1 -(p-metoxifenil)-hidrazina, p. f. igual a 172,5°C (desc.). Por tanto, el rendimiento total del compuesto fue 46,7 g (92,3%). Por recristalización con éter-etanol, el punto de fusión fue elevado
20 hasta 176,5°C (desc.).

Análisis elemental para $C_{15}H_{15}N_2O_4Cl$:

Calculado: C, 55,82; H, 4,68; N, 8,68; Cl, 10,99%

Hallado : C, 55,95; H, 5,27; N, 8,51; Cl, 10,94%

Espectro de absorción infrarroja. - ν max. (cm⁻¹):

25 2700, 2570, 1680, 1610.

20.11.67.



Según el método del ejemplo 5 se pueden obtener los siguientes compuestos.

Ejemplo 6

5 Clorhidrato de N^1 -(3',4'-metiléndioxycinnamoíl)- N^1 -(p-metoxifenil)-hidrazina. Rendimiento, 77,7%.
Varillas de color amarillo claro, p.f. igual a 181°C (desc.).

Análisis elemental para $C_{17}H_{17}N_2O_4Cl$:

Calculado: C, 58,53; H, 4,91; N, 8,03; Cl, 10,17%

10 Hallado: C, 58,69; H, 5,27; N, 7,92; Cl, 9,97%

Espectro de absorción infrarroja.- $\sqrt{\text{nujol}} \text{ (cm}^{-1}\text{):}$
máx.
2600, 1680, 1625, 1600.

Ejemplo 7

15 Clorhidrato de N^1 -piperonoíl- N^1 -(p-clorofenil)-hidrazina. Rendimiento, 64,1%. Agujas incoloras, p.f. de 175 a 175,5°C.

Análisis elemental para $C_{14}H_{12}N_2O_3Cl_2$:

Calculado: C, 51,39; H, 3,70; N, 8,56; Cl, 21,68%

Hallado: C, 51,38; H, 3,59; N, 8,54; Cl, 22,05%

20 Espectro de absorción infrarroja.- $\sqrt{\text{nujol}} \text{ (cm}^{-1}\text{):}$
máx.
2700, 1613, 1605.

Ejemplo 8

25 Clorhidrato de N^1 -(3',4'-metiléndioxycinnamoíl)- N^1 -(p-tolil)-hidrazina. Rendimiento, 94,2%. Agujas incoloras, p.f. de 187,5 a 188°C. (desc.).

20.11.67.

2 DIC. 1967



Análisis elemental para $C_{17}H_{17}N_2O_3Cl$:

Calculado: C, 61,35; H, 5,15; N, 8,42; Cl, 10,65%

Hallado: C, 60,78; H, 5,31; N, 8,30; Cl, 10,53%

Espectro de absorción infrarroja. - $\nu_{\text{max.}}^{\text{nujol}} (\text{cm}^{-1})$:

5 2750, 2600, 1670, 1640, 1630, 1605, 1595.

Ejemplo 9

A una suspensión de 3,5 g de clorhidrato de p-metoxifenilhidrazina en 25 ml de éter absoluto se añadieron 2,3 g de trietilamina, y se hizo reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego se añadieron gota a gota 4,4 g de cloruro de piperonilo en 10 ml de tetrahidrofurano, enfriando con hielo a una temperatura menor de 5°C, y se dejó reposar durante 3 horas bajo el enfriamiento con hielo, y luego se siguió dejando en reposo a temperatura ambiente durante 1 hora acidional, con agitación. Una vez completada la reacción, los cristales separados fueron separados por filtración, y el filtrado fue sometido a extracción con cloruro de metileno. Se destiló el disolvente de la capa orgánica, dando 3,8 g de una sustancia aceitosa marrón.

La recrystalización con etanol proporcionó agujas incoloras de N^1 -(piperonoil)- N^1 -(p-metoxifenil)-hidrazina, p.f. de 86 a 88°C.

20.11.67.



Análisis elemental para $C_{15}H_{14}N_2O_4$:

Calculado: C, 62,93; H, 4,93; N, 9,79%

Hallado: C, 63,52; H, 4,76; N, 9,63%

Espectro de absorción infrarroja.- \checkmark nujol
max.

5 (cm⁻¹): 3350, 3200, 1640, 1600.

Ejemplo 10

Según el método del ejemplo 9, se obtuvo

N¹-(3',4'-metiléndioxycinnamóil)-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazina, en forma de escamas de color amarillo claro;

10 p.f. de 181,5 a 182,5°C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{16}N_2O_4$:

Calculado: C, 65,37; H, 5,16; N, 8,97%

Hallado: C, 66,00; H, 4,81; N, 9,17%

Espectro de absorción infrarroja.- \checkmark nujol
max.

15 (cm⁻¹): 3350, 3200, 1640, 1605, 1580.

Ejemplo 11

N¹-(piperonoil)-N¹-(p-clorofenil)-hidrazina, p.f. de 109,5 a 112°C. Agujas incoloras.

Análisis elemental para $C_{14}H_{11}N_2O_3Cl$:

20 Calculado: C, 57,84; H, 3,81; N, 9,64; Cl, 12,20%

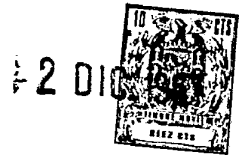
Hallado: C, 58,21; H, 3,72; N, 9,91; Cl, 12,32%

Espectro de absorción infrarroja.- \checkmark nujol (cm⁻¹):
max.

3360, 3230, 1645, 1608, 1590.

Ejemplo 12

25 N¹-(3',4'-metiléndioxycinnamóil)-N¹-(p-tolil)-
20.11.67.



hidrazina, p.f. de 169,5 a 171°C. Agujas de color amarillo claro.

Análisis elemental para $C_{17}H_{16}N_2O_3$:

Calculado: C, 68,90; H, 5,44; N, 9,45%

5 Hallado: C, 69,24; H, 5,45; N, 9,71%

Espectro de absorción infrarroja. - \checkmark nujol max.

(cm^{-1}): 3330, 3200, 1650, 1640, 1603, 1590.

Ejemplo 13

10 A una solución de 1,6 g de clorhidrato de N^1 -(piperonoíl)- N^1 -(p-metoxifenil)-hidrazina en 15 ml de ácido acético glacial se añadieron 0,7 g de ácido levulínico, y se calentó a de 70 a 75°C durante 5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción fue condensada bajo presión reducida, y se añadió agua al re-
15 siduo, y los cristales separados fueron recogidos por filtración, obteniéndose 1,7 g de ácido 1-piperonoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético crudo (rendimiento, 93%).

La recristalización con etanol del 99% dió 1,5 g de agujas amarillas del producto puro (rendimiento, 82%); p.f. de 160,5 a 162°C.
20

Análisis elemental para $C_{20}H_{17}NO_6$:

Calculado: C, 65,39; H, 4,66; N, 3,81%

Hallado: C, 64,88; H, 4,77; N, 3,53%

Espectro de absorción infrarroja. - \checkmark nujol max.

25 (cm^{-1}): 1725, 1643, 1612.
20.11.67.



Ejemplo 14

A una solución de 1,6 g de clorhidrato de N¹-(piperonoil)-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazina en 15 ml de ácido acético glacial se añadieron 0,7 g de ácido gamma-acetilbutírico, y se calentó a de 70 a 75°C duran

5 te 3 horas, con agitación. Luego se dejó reposar la mezcla en un refrigerador. Los cristales separados fueron filtrados, lavados con agua y secados, dando 2,1 g de ácido 1-piperonoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilpropión-

10 nico, cuantitativamente; p.f. de 164 a 165°C. La recristalización con etanol del 70% dió 1,6 g de producto puro, en forma de agujas incoloras (rendimiento, 85%). El punto de fusión fue elevado a de 165 a 166°C.

Análisis elemental para C₂₁H₁₉NO₆:

15 Calculado: C, 66,13; H, 5,02; N, 3,67%

 Hallado: C, 66,16; H, 5,09; N, 3,81%

Espectro de absorción infrarroja. - √ nujol max.

(cm⁻¹): 1712, 1639, 1632, 1600.

Ejemplo 15

20 Una suspensión de 1,8 g de clorhidrato de N¹-(3',4'-metiléndioxycinnamoil)-N¹-(p-metoxifenil)-hidrazina en 6,4 g de ácido levulínico fue calentada a de 75 a 80°C durante 3 horas, con agitación. Una vez com

pletada la reacción, la mezcla de reacción fue vertida

25 en agua, y las sustancias aceitosas insolubles en agua

20.11.67.

2 DIC.



fueron purificadas por cromatografía en columna de gel
de sílice, revelada con cloruro de metileno, dando 1,7
g de cristales crudos de ácido 1-(3',4'-metiléndioxycinna
moíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, p.f. de 195 a
5 201°C (rendimiento, 84,1%). La recristalización con eta
nol dió agujas amarillas, p.f. de 201 a 203°C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{19}NO_6$:

Calculado: C, 67,17; H, 4,87; N, 3,56%

Hallado: C, 67,07; H, 4,73; N, 3,27%

10 Espectro de absorción infrarroja.- \checkmark nujol
max.
(cm^{-1}): 1740, 1648, 1616, 1608.

Ejemplo 16

Una suspensión de 1,6 g de clorhidrato de
 N^1 -(piperonoíl)- N^1 -(p-clorofenil)-hidrazina en 6,4 g de
15 ácido levulínico fue calentada a de 75 a 80°C durante 7
horas, con agitación. Una vez completada la reacción,
la mezcla de reacción fue vertida en agua y sometida a
extracción con éter, que fue destilado bajo presión re-
ducida, dando 2,0 g de un residuo de color aceitoso ama-
20 rillo-naranja. Fue purificado por cromatografía en co-
lumna de gel de sílice, revelada con cloruro de metile-
no, dando 1,5 g de cristales crudos de ácido 1-(piperono-
noíl)-2-metil-5-cloro-3-indolilacético, p.f. de 174 a
176,5°C (rendimiento, 81%). La recristalización con eta
25 nol dió prismas incoloros, p.f. de 178,5 a 180°C.

20.11.67.



Análisis elemental para $C_{19}H_{14}NO_5Cl$:

Calculado: C, 61,38; H, 3,80; N, 3,77; Cl, 9,54%

Hallado: C, 61,07; H, 3,91; N, 3,77; Cl, 9,60%

Espectro de absorción infrarroja.- \checkmark nujol
max.

5 (cm^{-1}) : 1710, 1683, 1613.

Ejemplo 17

Bajo una corriente de nitrógeno gaseoso, 0,9 g de hidruro sódico del 50% de pureza fueron lavados con n-hexano tres veces, y se añadieron 30 ml de N,N-dimetilformamida, y luego se añadieron gota a gota 3 g de éster etílico del ácido 2-metil-5-metoxi-3-indolilacético en 10 ml de N,N-dimetilformamida, a temperatura menor de 10°C, enfriando con hielo, y se hicieron reaccionar con 15 sal sódica del éster etílico del ácido 2-metil-5-metoxi-3-indolilacético. Luego, el producto de reacción fue enfriado con hielo, y se añadió gota a gota, a una temperatura menor de 10°C, una solución de 2,7 g de cloruro de piperonilo en 5 ml de tetrahidrofurano, y se hizo 20 reaccionar durante 24 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción fue vertida en 150 ml de agua de hielo, sometida a extracción con éter, y el disolvente de la capa orgánica fue destilado, dando 4,2 g de una sustancia aceitosa naranja. 25 El producto fue sometido a cromatografía en columna, y 20.11.67.

2 DIC. 1967



5 eluido con benceno, dando 1,3 g de una sustancia aceito
sa amarilla, éster etílico del ácido 1-piperonoil-2-me-
til-5-metoxi-3-indolilacético. La cristalización con
éter dió el compuesto, p.f. de 111 a 115°C, que fue re-
cristalizado con etanol, dando agujas de color amarillo
claro, p.f. de 115,5 a 116,5°C.

Análisis elemental para $C_{22}H_{21}NO_6$:

Calculado: C, 66,82; H, 5,35; N, 3,54%

Hallado: C, 67,20; H, 5,20; N, 3,48%

10 Espectro de absorción infrarroja.- \checkmark nujol
max.
(cm^{-1}): 1740, 1680, 1607.

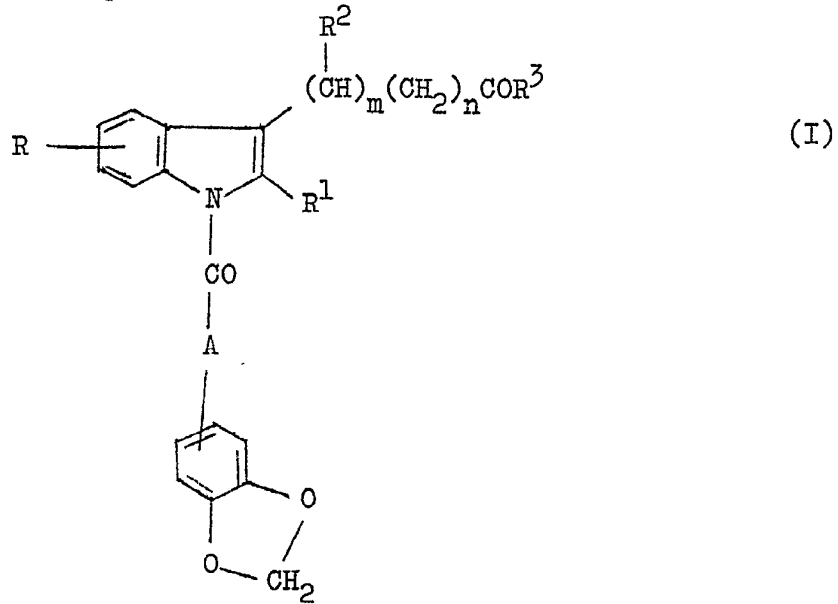
15 La presente solicitud que corresponde a la
presentada en Japón el 7 de Diciembre de 1.966, bajo
los números 80587/66, 80588/66 y 80589/66, se acoge a
los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto so-
bre Propiedad Industrial.

20.11.67.



REIVINDICACIONES

1.- Nuevos derivados de ácido 1-acil-3-indolil-alifático, de fórmula:



donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo inferior, alcoxi inferior o alcoholtilio inferior, o un átomo de halógeno; A representa una cadena hidrocarbonada que tiene de 0 a 2 átomos de carbono; R¹ y R² representan un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior, individualmente; R³ representa un grupo hidroxilo, alcoxi, aminobenciloxi o tetrahidropiranioloxi; m es 0 o

5

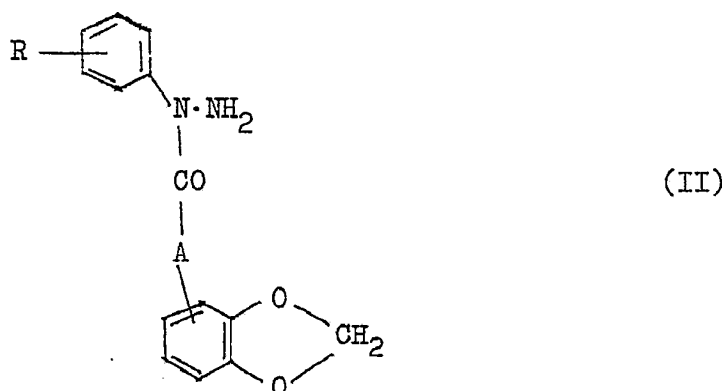
9

20.11.67.

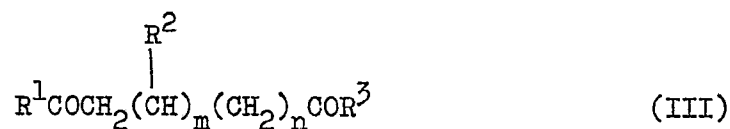


1; y n es 0, 1, 2 ó 3.

2. Procedimiento para producir nuevos derivados de ácido l-acil-3-indolil-alifático representados por la fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un
5 derivado de fenilhidrazina N¹-acilada, de fórmula (II):



donde R y A tienen los mismos significados que en la fórmula (I), con un compuesto cetónico representado por la fórmula (III):

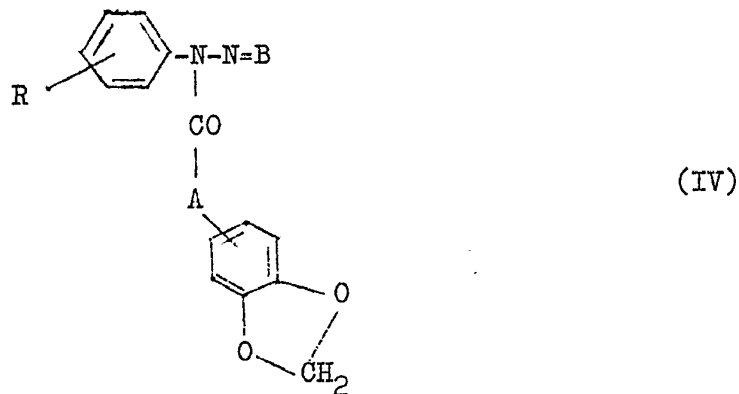


10 donde R¹, R², R³, m y n tienen los mismos significados que en la fórmula (I).

3.- Procedimiento para producir nuevos derivados de ácido l-acil-3-indolil-alifático representados por la fórmula (I), que comprende descomponer un deriva
13
20.11.67.



do de fenilhidrazona N^1 -acilada, de fórmula (IV):

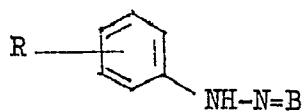


donde R y A tienen los mismos significados que antes, y B representa un grupo residual cetónico o un grupo residual aldehídico, mediante un ácido, dando un derivado de fenilhidrazina N^1 -acilada representado por la fórmula (II) y una sal del mismo, y hacer reaccionar el derivado resultante de fenilhidrazina N^1 -acilada con un derivado de ácido alifático representado por la fórmula (III), dando el derivado (I) de ácido 1-acil-3-indolil-alifático.

4.- Procedimiento para producir nuevos derivados de ácido 1-acil-3-indolil-alifático, representados por la fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un derivado de fenilhidrazona, de fórmula (V):

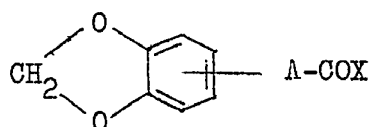
20.11.67.

2 LIC.



(V)

donde R y B tienen el mismo significado que antes, con un haluro de ácido representado por la fórmula (VI):



(VI)

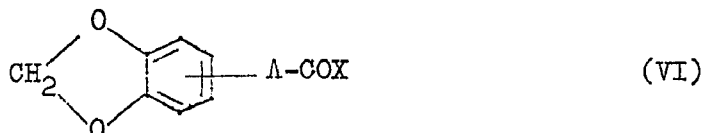
5 donde A tiene el mismo significado que antes, y X representa un átomo de halógeno, dando el derivado de fenilhidrazona N^1 -acilado, y descomponer el derivado resultante de fenilhidrazona N^1 -acilada, con un agente de descomposición, para dar un derivado de fenilhidrazina N^1 -acilada, representado por la fórmula (II), y hacer
 10 reaccionar el derivado resultante de fenilhidrazina N^1 -acilada con un derivado alifático representado por la fórmula (III), para dar el derivado (I) de ácido 1-acil-3-indolil-alifático.

5.- Procedimiento para producir nuevos derivados de ácido 1-acil-3-indolil-alifático, representados por la fórmula (I), que comprende hacer reaccionar
 16 un derivado de fenilhidrazina, de fórmula (VII):

20.11.67.

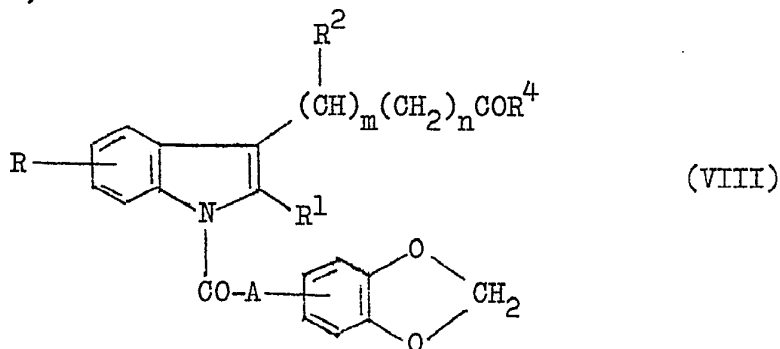


donde R tiene el mismo significado que antes, con un haluro de ácido representado por la fórmula (VI):



5 donde A y X tienen el mismo significado que antes, dando un derivado de fenilhidrazina N¹-acilada representado por la fórmula (II) y una sal del mismo, y hacer reaccionar el derivado resultante de fenilhidrazina N¹-acilada, de fórmula (II), con un compuesto ácido alifático de fórmula (III), para producir el compuesto (I) de ácido 1-acil-3-indolil-alifático.

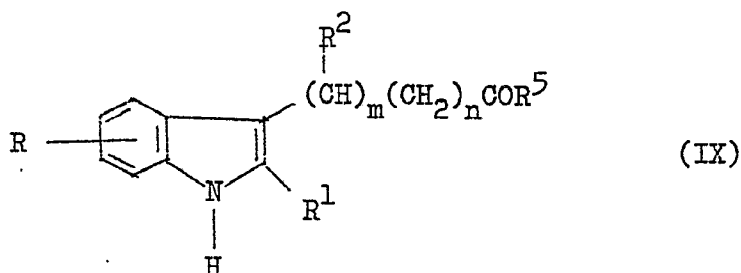
10 6.- Procedimiento para producir nuevos derivados de ácido 1-acil-3-indolil-alifático, de fórmula (VIII):



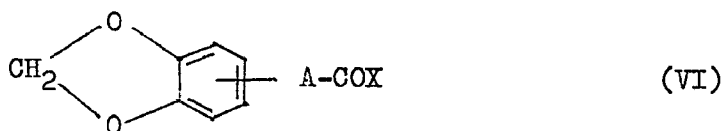
20.11.67.



donde R, R¹, R², A, m y n tienen el mismo significado que antes, y R⁴ representa un grupo hidroxilo, alcoxi, benciloxi o tetrahidropiranioloxi, el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un derivado de ácido 3-indolil-alifático, de fórmula (IX):



donde R, R¹, R², m y n tienen los mismos significados que antes, y R⁵ representa un grupo alcoxi, benciloxi o tetrahidropiranioloxi, con un haluro de ácido representado por la fórmula (VI):

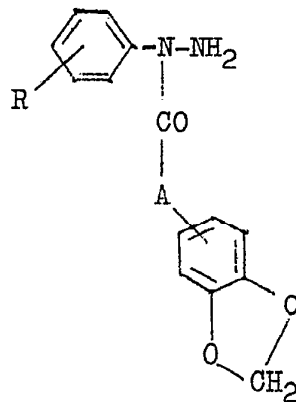


10 donde A y X tienen los mismos significados que antes, y, opcionalmente, efectuar una hidrólisis, descomposición térmica o reducción, dando derivados de ácido 1-acil-3-indolil-alifático, de fórmula (VIII).

14 7.- Procedimiento para producir derivados de
20.11.67.

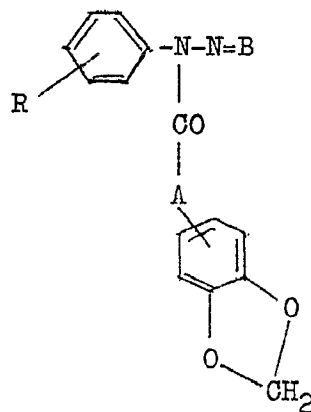


fenilhidrazina N^1 -acilada, representados por la fórmula general:



(II)

5 donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo inferior, alcoxi inferior o alcoholtilio inferior, o un átomo de halógeno; A representa una cadena hidrocarbonada que tiene de 0 a 2 átomos de carbono, caracterizado por descomponer un derivado de fenilhidrazona N^1 -acilada, representado por la fórmula general:



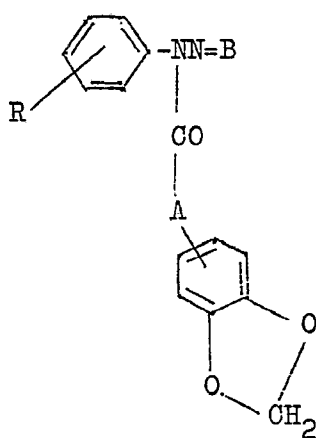
(IV)

20.11.67.



donde R y A tienen los mismos significados que antes, y B representa un grupo residual cetónico o un grupo residual aldehídico, con un ácido; y sales de los mismos.

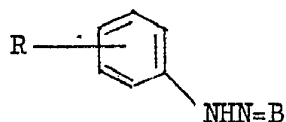
5 8.- Procedimiento para producir nuevos derivados de fenilhidrazona N¹-acilada, representados por la fórmula general:



(IV)

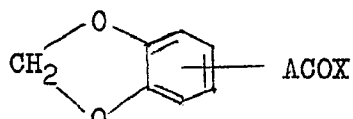
10 donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo inferior, alcoxi inferior o alcoholitio inferior, o un átomo de halógeno; A representa una cadena hidrocarbonada que tiene de 0 a 2 átomos de carbono; y B representa un grupo residual cetónico o un grupo residual aldehídico; caracterizado por hacer reaccionar un derivado de fenilhidrazona, representado por la fórmula general:

20.11.67.



(V)

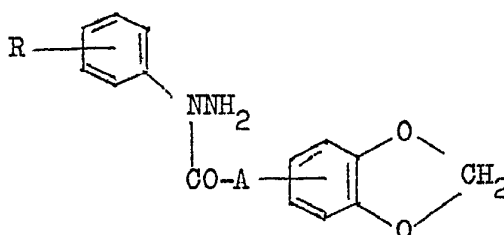
donde R y B tienen los mismos significados que antes,
con un haluro de ácido representado por la fórmula gene-
ral:



(VI)

5 donde A tiene el mismo significado que antes, y X repre-
senta un átomo de halógeno.

9.- Procedimiento para producir nuevos deri-
vados de fenilhidrazina N¹-acilada, representados por
la fórmula general:

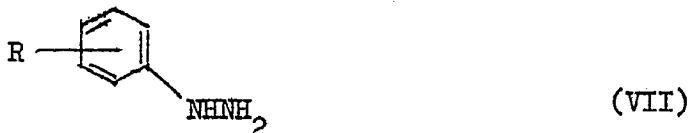


(II)

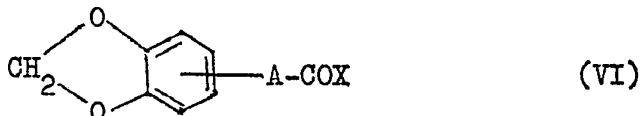
10 donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alco-
hilo inferior, alcoxi inferior o alcoholito inferior, o
un átomo de halógeno; A representa una cadena hidrocar-
12 bonada alifática que tiene de 0 a 2 átomos de carbono;
20.11.67.

2 DIC 1967

caracterizado por hacer reaccionar un derivado de fenil hidrazina, que tiene la fórmula general:



donde R tiene el mismo significado que antes, con un haluro de ácido representado por la fórmula general:



5 donde A tiene el mismo significado que antes, y X representa un átomo de halógeno; y sales de los mismos.

10.- Composición farmacéutica que comprende un vehículo inerte y, como ingrediente activo esencial, un compuesto según la reivindicación 1.

11.- Procedimiento para producir nuevos derivados de ácido l-acil-3-indolil-alifático.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

G.D.S.
20.11.67.

Madrid, 2 DIC. 1967

P.A.

- 48 -

Alfonso...