



30 APR 1967

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, NEW JERSEY
EE.UU.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DE-
RIVADOS DE ACIDO 1-AROILINDOL-3-ACETICO".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense
No. 635.690 del 3 de Mayo de 1.967.



1 Antecedentes del invento

5 El descubrimiento de que los ácidos 1-aroilindol-3-acéticos son agentes antiinflamatorios enérgicos condujo a su síntesis a escala industrial, lo que dio lugar a dificultades prácticas. Anteriormente para acilar los ácidos indolacéticos era necesario proteger la cadena lateral ácida y luego acilar el nitrógeno del anillo. Este nitrógeno solamente podía acilarse activándolo previamente con bases fuertes tales como el hidruro sódico. La activación de este nitrógeno cíclico activaba la cadena lateral ácida por lo que se acilaba también esta cadena lateral. Para evitar esta acilación indeseable se situaban grupos protectores tales como t-butilo y bencilo sobre la cadena lateral ácida antes de efectuar la acilación, que más tarde se eliminaban. Surgió así la necesidad de métodos en los que se pudiera efectuar la acilación sin el concurso de bases fuertes necesarias para activar el nitrógeno con lo que al propio tiempo se podía eliminar la necesidad de introducir grupos protectores.

10

15

20

20 Resumen del invento

25 Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de ácidos 1-aroilindol-3-acéticos que pueden emplearse como agentes antiinflamatorios o transformarse en otros derivados utilizables también como



30 ABR 1968

1 agentes antiinflamatorios. Específicamente este invento
se refiere a la preparación de ácidos 1-arcoil-2-alkil-
(inferior)-5-nitro-3-indolilacéticos y sus ésteres por aci-
lación de los correspondientes compuestos no sustituidos
5 en posición 1, en presencia de una base orgánica terciaria.

Más concretamente este invento se refiere a un procedimiento para la preparación del ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-nitro-3-indolilacético o su éster por acilación del correspondiente ácido 2-metil-5-nitro-3-indolilacético o su éster con cloruro de p-clorobenzoilo en presencia de trietilamina.

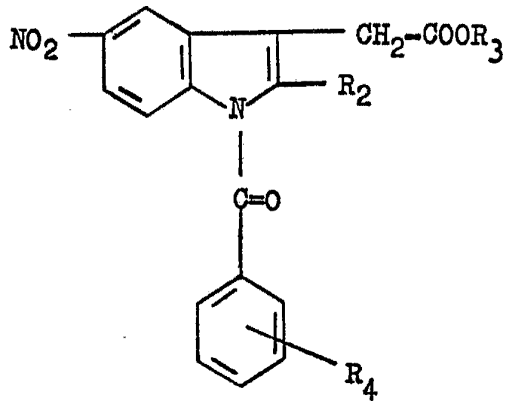
Hemos comprobado que los ácidos 5-nitro-indol-acéticos o sus ésteres pueden acilarse fácilmente por reacción en presencia de una base orgánica terciaria tal como la trietilamina sin recurrir al procedimiento del hidruro sódico como se venía haciendo hasta ahora. Por otra parte hemos comprobado también que el ácido indol-3-acético puede acilarse en estas condiciones sin necesidad de proteger la cadena lateral ácida, si bien es preferida la utilización de un grupo protector para obtener rendimientos más elevados.

Descripción detallada

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación del ácido 1-arcoil-2-alkil(inferior)-5-



1 nitro-3-indolilacético y sus ésteres de fórmula general



en donde

R_2 es un alquilo inferior (tal como metilo, etilo, butilo, pentilo y análogos);

15 R_3 es hidrógeno, un alquilo inferior terciario (tal como t-butilo), bencilo, alquenilo inferior (tal como alilo) o tetrahidro-2-pirani-
lo; y

R_4 es un halógeno (tal como cloro, bromo, flúor) o un ticalquilo inferior (tal como metiltio, propiltio, pentiltio y análogos).

20 Los compuestos preferidos preparados mediante el procedimiento de este invento son aquellos en los que R_2 es metilo, R_3 es t-butilo y R_4 es cloro o metiltio y se encuentra unido a la posición 4 del anillo de fenilo.

25 Estos compuestos del ácido N-1-aril-2-alquil (in-



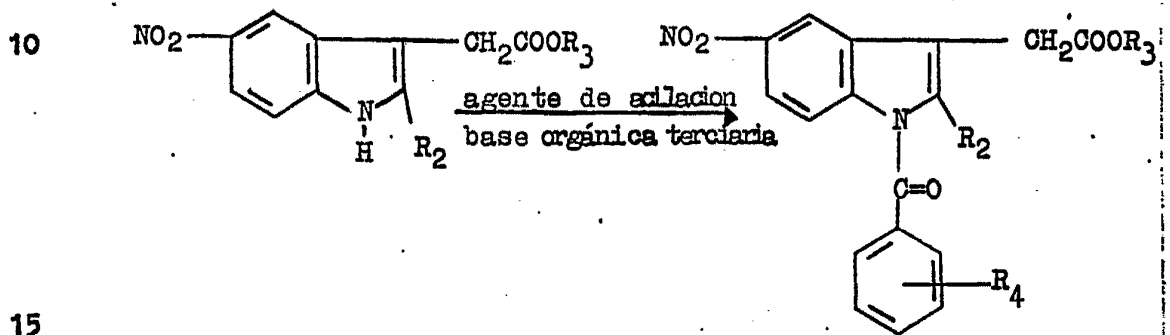
1 inferior)-5-nitro-3-indol son útiles como agentes anti-
inflamatorios y se emplean también como productos in-
termedios en la preparación de agentes antiinflamato-
rios más activos tales como los correspondientes com-
5 puestos 5-dimetilamino. Estos últimos compuestos pue-
den prepararse reduciendo el correspondiente compuesto
5-nitro que dará el correspondiente compuesto 5-amino
y por reacción de este último con haluros de alquilo
inferior se formarán compuestos 5-dialquil(inferior)-
10 amino. Si se desea obtener directamente el compuesto
5-dimetilamino, se puede reducir el compuesto 5-nitro
con níquel Raney en presencia de formaldehído en un
medio disolvente de metanol-agua-ácido acético a 50°C
y 40 libras de presión (2,8 kg/cm²). Si se desea, al
15 preparar compuestos del éster 5-dialquil(inferior)-amino-
dólico puede obtenerse el correspondiente ácido libre
por pirolisis del éster t-butílico o por reducción del
éster bencílico.

Los compuestos que se emplean en este invento
20 como sustancias de partida son los ácidos 2-alquil-
(inferior)-5-nitro-3-indolilacéticos o sus ésteres. Es-
tos compuestos se pueden preparar por diversos caminos
perfectamente conocidos, por ejemplo, por reacción de
la p-nitrofenil-hidrazina con ácido levulínico o su
25 correspondiente éster para formar una fenilhidrazona



1 intermedia que se cicla en condiciones de reacción ade-
cuadas para formar el derivado del indol (síntesis de
índoles de Fisher). Esta reacción se realiza normalmente
en solución acuosa de un ácido mineral, como el ácido
5 clorhídrico al 35-45. %.

La síntesis de los diversos compuestos de este
invento, que parte del ácido 2-alkil (inferior)-5-nitro-
3-indolilacético o su éster puede describirse así:



en donde los grupos R_2 , R_3 y R_4 son los grupos defini-
dos con anterioridad.

El procedimiento de este invento se realiza ha-
ciendo reaccionar los compuestos indólicos de partida
20 con un agente acilante en presencia de una base orgánica
terciaria, en un disolvente inerte.

El agente acilante empleado puede ser el haluro
del ácido benzoico convenientemente sustituido, el an-
hídrido, el éster nitrofenílico o la azida, pero es pre-
25 ferible el empleo del haluro del ácido benzoico y espe-



80 APR

1 cialmente el cloruro de p-clorobenzoilo.

Las bases orgánicas terciarias, una de las ca-
racterísticas esenciales de este invento, pueden ser
cualquiera de las bases orgánicas terciarias. Su carac-
5 terística crítica es que no posean hidrógeno activo. Co-
mo ejemplos de estas bases citaremos la piridina, N-al-
quil-piperidinas, dialquilanilinas, trialquilaminas,
1,4-diazabicyclo-[2,2,2]-octano y análogos. Sin embargo
se prefiere utilizar las trialquilaminas, especialmente
10 trialquilaminas inferiores tales como la trietilamina,
tributilamina y análogos.

El único requisito que limita el empleo de los
diversos disolventes en esta reacción es que deben ser
inertes frente a la misma. Por lo tanto puede emplearse
15 cualquier disolvente inerte como el tolueno, benceno,
dimetilformamida, las bases orgánicas antes señaladas,
dioxano, otros éteres y similares. Sin embargo se pre-
fiere emplear disolventes tales como el tolueno, benceno
o bases orgánicas terciarias.

20 No son críticas ni las cantidades de reactantes,
ni la temperatura, ni el tiempo de reacción por lo que
puede utilizarse cualquier combinación adecuada de canti-
dades, de tiempo y de temperatura. Las variaciones en
las condiciones y cantidades de reactantes influirán en
25 el rendimiento final. De aquí que en la práctica se pre-

30 APR 1954

1 valente de (2-metil-5-nitro-3-indolil)acetato de t-butilo
en lugar de (2-metil-5-nitro-3-indolil)acetato de bencilo
se obtiene el (1-p-clorobenzoil-2-metil-5-nitro-3-indo-
lil)acetato de t-butilo.

5 Análogamente, cuando en el ejemplo anterior se
utiliza benceno o dimetilformamida en lugar de tolueno
se obtiene (1-p-clorobenzoil-2-metil-5-nitro-3-indolil)-
acetato de bencilo.

10 Análogamente, cuando en el ejemplo anterior se
emplean temperaturas de 60°, 75° ó 90°C y el tiempo de
reacción se prolonga de 5 a 18 horas, se obtiene (1-p-
clorobenzoil-2-metil-5-nitro-3-indolil)acetato de ben-
cilo.

15 Análogamente, cuando en el ejemplo anterior se
emplean cantidades equivalentes del anhídrido del ácido
p-clorobenzoico, del p-clorobenzoato de p-nitrofenilo o
de la azida del ácido p-clorobenzoico en lugar del cloru-
ro de p-clorobenzoil se obtiene (1-p-clorobenzoil-2-
metil-5-nitro-3-indolil)acetato de bencilo.

20 Análogamente cuando en el ejemplo anterior se em-
plea una cantidad equivalente de cloruro de p-metiltio-
benzoilo en lugar de cloruro de p-clorobenzoil, se ob-
tiene el (1-p-metiltiobenzoil-2-metil-5-nitro-3-indolil)-
acetato de bencilo.

25

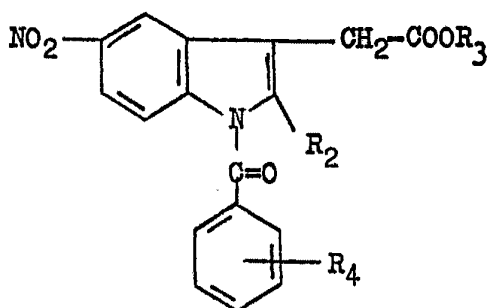


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 1-aróilindol-3-acético de fórmula:

5



10

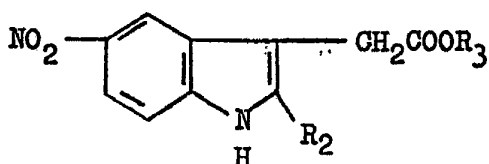
donde R₂ es un alquilo inferior;

R₃ es hidrógeno, alquilo terciario inferior, alqueno inferior, tetrahidro-2-pirano o bencilo; y

R₄ es halógeno o un alquil (inferior)tio;

15

que consiste en acilar un compuesto de fórmula:



20

con el haluro del ácido R₄-benzoico, el anhídrido del ácido R₄-benzoico, la azida del ácido R₄-benzoico o el R₄-benzoato de nitrofenilo, en presencia de una base orgánica terciaria, para formar el producto deseado.

25

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 donde R₂ es metilo, R₃ es t-butilo o bencilo y R₄ es



1 cloro.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1 donde el agente acilante es el cloruro de R₄-benzoilo.

5 4. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde de la base orgánica terciaria es trietilamina.

5. Un procedimiento para la preparación del ácido 1-aroilindol-3-acético(1-p-cloro-benzoil-2-metil-5-nitro-3-indolil) acetato de bencilo que consiste en acilar el 2-metil-5-nitro-3-indolilacetato de bencilo con cloruro de p-clorobenzoilo en un disolvente inerte, en presencia de trietilamina, a una temperatura superior a 50°C.

10 6. 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 DERIVADOS DE ACIDO 1-AROIL
15 INDOL-3-ACETICO ".

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

20

Madrid, 30 de Abril de 1.968

BERNARDO UNGRIA

P.D.

