



-9 01

377421

P.- 44.188
Case 338

377421

Memoria descriptiva

CLASIFICACION:	
CLASE C.07	A.61
SUBCLASE D	K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de CHINOIN GYÓGSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK
GYÁRA RT.

entidad / ~~nacionalidad~~ húngara

con domicilio en Tó-utca 1-5, Budapest, Hungría.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LOS N-ACIL-INDOL-
DERIVADOS SUSTITUIDOS EN POSICION 3"
(Clase Internacional C07d)

Prioridad: Hungría 3 de Abril de 1969 N° CI - 877



JUN. 1971

377421

5

Essabido que los N-acil-indol-derivados sustituidos en posición 3 con ácido carboxílico alifático son - compuestos muy valiosos, los cuales a causa de sus efectos inhibidores de la inflamación, reductores de la fiebre y - antidolorosos, pueden ser utilizados en farmacia.

10

De acuerdo con uno de los métodos conocidos, - como primera etapa de la preparación de estos derivados, - se sintetiza el anillo indol(sustituído en posición 3 con un grupo de ácido carboxílico), y a continuación se acila en el átomo de nitrógeno.

Durante la acilación, el grupo carboxilo en posición 3 debe ser protegido por esterificación (predominantemente en forma de éster ter-butílico) o de otro modo.

15

Para la preparación del correspondiente éster ter-butílico, se prepara el anhídrido del ácido indólicico con dicitclohexil-carbodiimida y se le hace reaccionar con ter-butanol (memoria de patente belga 615.395).

20

Además, es conocido también un procedimiento en el cual el derivado de indolilo se prepara haciendo reaccionar éster ter-butílico de ácido ceto-carboxílico y el - correspondiente derivado del clorhidrato de fenilhidrazina. A partir de los ésteres butílicos obtenidos de tal manera se forman sales de sodio, que son aciladas, después de lo cual se separa el grupo ter-butilo. De acuerdo con otro modo conocido de preparación de este grupo de compuestos, se

25



9 JUN. 1971

377421

5 forman derivados de fenilhidrazina con aldehidos y cetonas. A continuación se acila en N¹ y se desdobra con ácidos, - después de lo cual las N¹-acil-fenil-hidrazinas obtenidas son hechas reaccionar con ácidos ceto-carboxílicos alifá-
5 ticos.

En este modo de preparación se hace resaltar especialmente la importancia de la formación de hidrazina. La acilación correspondiente a esta meta debe tener lugar solo en el caso de derivados de fenilhidrazina, que están
10 protegidos con cetonas o aldehidos.

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I, (en que R¹ significa hidrógeno, halógeno, un grupo alcohol o alcoxi; R² significa un grupo alcohol; R³ significa hidró-
15 geno o un grupo alcohol; R⁴ significa hidrógeno, un grupo alcoxi, alcohol o alcohol amino), caracterizado porque se acilan compuestos de la fórmula general II, (en que R⁴ tiene el mismo significado que se indica anteriormente y R representa hidrógeno o un grupo alcohol) o sus sales, y a
20 continuación se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula III así obtenidos, (en que R¹, R⁴ y R tienen los mismos significados que se indican anteriormente) o sales de los mismos, con compuestos de la fórmula IV, (en que R² y R³ tienen los mismos significados que se indican anterior-
25 mente) y, a partir de los compuestos de la fórmula V (en

9 JUN.



377421

que R^1 , R , R^2 , R^3 y R^4 tienen los mismos significados que se indican anteriormente) así obtenidos, se elimina el grupo $-NH-CO-R$ y, en el caso en que en los compuestos de la fórmula I obtenidos R^3 significa un grupo alcohol, se reemplaza este grupo alcohol en caso deseado por hidrógeno mediante saponificación.

El método de síntesis de la presente solicitud de patente se puede llevar a cabo en caso deseado sin aislamiento de un producto intermedio. Las sustancias de partida de la fórmula II son parcialmente conocidas, son preparadas a partir de la base de fenilhidrazina eventualmente sustituida o ventajosamente a partir de sus sales por acilación como primera etapa del presente invento, se acila el derivado de beta-acilfenilhidrazina. Como agente de acilación se pueden utilizar halogenuros de ácido, anhídridos de ácido, ácidos libres y ésteres activos. La acilación con un halogenuro de ácido se puede llevar a cabo ventajosamente en medio básico (tal como por ejemplo trialcoholamina, dialcoholamina, piridina, etc.)

El agente básico se puede utilizar también en exceso, actuando también en calidad de disolvente. Sin embargo, la reacción se puede realizar también en un disolvente inerte para la reacción. La temperatura de reacción es de -10 a $80^{\circ}C$ y el tiempo de reacción es de 0,5 a 24 horas.



377421

Los derivados de alfa,beta-diacil-fenilhidra-
zina así obtenidos pueden ser aislados vertiendo el produc-
to sobre agua, extrayendo después de esto desde el agua
con un disolvente orgánico, y concentrando a continuación
5 el disolvente por evaporación. Para la reacción es muy -
ventajoso regenerar, después de la terminación de la aci-
lación, el disolvente utilizado o la base orgánica utili-
zada a presión reducida por destilación, y hacer reaccio-
nar el residuo directamente con los correspondientes deri-
10 vados de ácido ceto-carboxílico.

Como segunda etapa del procedimiento según -
el invento, los nuevos compuestos de la fórmula III, así
preparados, son hechos reaccionar con derivados de ácido
ceto-carboxílico. Para la reacción se utilizan ventajosa-
15 mente ácidos libres o ésteres.

De acuerdo con una forma de realización venta-
josa del procedimiento de acuerdo con el invento, se uti-
lizan en calidad de catalizador cloruro de hidrógeno anhi-
dro, ácidos de Lewis, cloruro de zinc anhidro, ácido po-
20 lifosfórico, etc.

Los derivados de ácido ceto-carboxílico ali-
fático pueden servir también en calidad de disolvente, o
la reacción se puede llevar a cabo también, junto con una
menor cantidad de derivado de ácido cetocarboxílico, en
25 un disolvente orgánico apropiado. Si se utiliza ácido acé



377421

tico en calidad de disolvente, la reacción transcurre tam-
bién en ausencia de un catalizador. La reacción puede lle-
varse a cabo ventajosamente a 20-120° C durante 1-24 ho-
ras.

5 Después de terminado el cierre de anillo, se
vierte la mezcla de reacción sobre agua. El producto bru-
to es aislado por filtración o extracción.

10 Los derivados de ácido ceto-carboxílico uti-
lizados en calidad de disolvente son regenerados por des-
tilación en vacío, o son recuperados eventualmente desde
las aguas madres acuosas (por ejemplo por fijación sobre
una resina intercambiadora de iones).

15 En otra forma de realización del procedimien-
to de acuerdo con el invento se utilizan ventajosamente,
en calidad de sustancia de partida, sales alcalinas (por
ejemplo sales de sodio, potasio), sales alcalinotérreas,
o sales formadas con otros compuestos básicos (tales como
sales de trialcohilamina, dialcohilamina, piridina, picro-
lina) de ácido fenil-hidrazino-sulfónico sustituido. En
20 el aspecto tecnológico, es más ventajoso utilizar ácido
fenil-hidrazino-sulfónico en calidad de sustancia de par-
tida que emplear la base de fenil-hidrazina similar, uti-
lizada anteriormente para la síntesis más larga, dado que
la base es un compuesto especialmente inestable, especial-
25 mente cuando el anillo fenílico contiene en posición para



377421

un sustituyente nucleófilo (repelente de electrones). / J. Pr. / 2/ 96, 2/ 1917//. Además de por su estabilidad, el ácido sulfónico es también económicamente más ventajoso - que la base de fenilhidrazina, cuya preparación, la ma-
5 yor parte de las veces usual, se lleva a cabo por desdo- blamiento con ácido clorhídrico de la sal de sodio del - ácido fenil-hidrazínico y por tratamiento alcalino de la sal de ácido clorhídrico así obtenida. /J. Org. Chem. 24, 1056/1959//.

10 Como primera etapa del presente procedimien- to, se acila la sal de ácido fenil-hidrazino-sulfónico. El agente de acilación puede ser elegido dependiendo de los sustituyentes utilizados, y la acilación se puede lle-
var a cabo con agentes de acilación aromáticos de por si
15 conocidos. Así, se pueden utilizar halogenuros de ácido, anhídridos de ácido, ácidos libres, ésteres activos u - otros agentes de acilación, que son apropiados para lle- var a cabo la N¹-acilación sin influencia significativa sobre el grupo N²-ácido sulfónico. Utilizando un agente -
20 de acilación más agresivo, las condiciones de reacción se deben escoger de modo que pueda entrar en acción el efec- to protector del grupo de ácido sulfónico. Así, con uti- lización de halogenuros de ácido, se puede trabajar venta-
25 josamente en medio básico (por ejemplo trialcoholamina, dialcoholamina, piridina). El agente básico puede utili-



377421

zarse también en exceso, actuando también en calidad de disolvente. Sin embargo, también se puede llevar a cabo la reacción en un disolvente orgánico inerte para la reacción. La reacción puede llevarse a cabo a -10 hasta
5 80°C y con un tiempo de reacción de 0,5 a 8 horas.

Como segunda etapa del procedimiento de acuerdo con el invento, los nuevos compuestos de la fórmula III así preparados son hechos reaccionar con derivados de ácido ceto-carboxílico. Para la reacción, se utilizan
10 ventajosamente los ácidos libres o los ésteres. En el caso del ácido levulínico, se utiliza ventajosamente el ácido libre, al que se puede hacer reaccionar con el compuesto de la fórmula III sin ser aislado.

De acuerdo con una forma de realización ventajosa del procedimiento de acuerdo con el invento, después de terminada la acilación se elimina por destilación en vacío el disolvente utilizado o la base orgánica empleada en exceso, y se hace reaccionar el residuo directamente con ácido levulínico. Los derivados de ácido ceto-carboxílico pueden servir también como disolventes, o se puede
20 utilizar una menor cantidad del derivado de ácido ceto-carboxílico en presencia o en ausencia de un disolvente orgánico apropiado, cuando el cierre de anillo se lleva a cabo en presencia de catalizadores. En calidad de catalizadores
25 se pueden utilizar ácidos de Lewis, cloruro de zinc,



JUN. 1971

377421

ácido polifosfórico, etc. La reacción se puede llevar a cabo ventajosamente a una temperatura de 20-120°C y durante 1 a 8 horas.

5 Como producto inmediato de la reacción resulta el correspondiente derivado de indolina de la fórmula V, el cual -ventajosamente sin aislamiento- es transformado en el correspondiente derivado de indol por calentamiento con separación de la amida de ácido.

10 Después de terminado el cierre de anillo, la mezcla de reacción es vertida sobre agua. El producto bruto es filtrado para su aislamiento o es extraído con un disolvente orgánico apropiado.

15 Los derivados de ácido ceto-carboxílico son regenerados por destilación en vacío o son recuperados eventualmente desde las aguas madres acuosas (por ejemplo por fijación sobre una resina intercambiadora de iones).

20 Caso de que R^3 represente alcohol el producto obtenido puede ser transformado por saponificación en el correspondiente compuesto de la fórmula I, en el cual R^3 significa hidrógeno.

25 El producto obtenido de acuerdo con el procedimiento según el invento puede ser purificado adicionalmente, en caso deseado, por disolución en una solución de carbonato de sodio y por precipitación fraccionada subsiguiente, por cromatografía sobre una columna intercambia-



JUN. 1971

377421

dora de iones, por recristalización, o por una combinación de los métodos anteriores.

5 Los nuevos compuestos de la fórmula III obtenidos en la primera etapa del procedimiento según el invento pueden ser aislados en caso deseado desde la mezcla de reacción.

Los nuevos compuestos pueden ser utilizados en farmacia o en la industria química y son también objeto de la protección de patente.

10

Ejemplos:

15 1.- 3,04 g de alfa-para-cloro-benzoil-beta-formil-para-metoxi-fenil-hidrazina son disueltos en una mezcla de 30 ml de cloroformo anhidro y 4 ml de ácido levulínico. En la mezcla de reacción se introduce, en el espacio de 5 horas a la temperatura ambiente y en el espacio de 2 horas a 80°C, cloruro de hidrógeno anhidro. El calentamiento favorece la eliminación de la acetamida desde el ácido N-para-clorobenzoil-2-acetamido-2-metil-5-metoxi-indolin-3-il-acético resultante como producto intermedio.

20 Después de reposar durante 16 horas, la pequeña porción no disuelta es filtrada y las aguas madres son concentradas hasta sequedad. El residuo es disuelto en 240 ml de una solución al 20% de carbonato de sodio y la solución es acidificada con ácido acético. El precipitado es filtrado y es lavado con agua. Después de recristalización

25

21.5.71



377421

en ter-butanol, se obtiene ácido N-para-cloro-benzoil-2-metil-5-metoxi-indolil-ácético. (Punto de fusión 156-158°C).

5 2.- 16,6 g de beta-formil-para-metoxi-fenilhidrazina son disueltos, bajo continua agitación, en 340 ml de piridina anhidra. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta -50°C, se añaden gota a gota 17,5 g de cloruro de para-clorobenzoilo, de tal modo que la temperatura no sube hasta 0°C. La mezcla de reacción es agitada durante una hora a -5 hasta 0°C, y después es dejada reposar durante 10 4 horas a la temperatura ambiente. A continuación, se vierte sobre 1500 g de hielo y se extrae con tres veces 500 ml de éter. Las fases etéreas totales son extraídas con tres veces 300 ml de solución al 10% de ácido clorhídrico, después con tres veces 300 ml de solución saturada 15 de bicarbonato de sodio, y finalmente con tres veces 300 ml de agua destilada. El extracto es secado sobre MgSO₄, después de lo cual se concentra el disolvente orgánico. El producto es alfa-para-cloro-benzoil-beta-formil-para-metoxi-fenilhidrazina. P. de F.: 92-96°C (con descomposición). 20 El producto obtenido a partir de benceno contiene, según mediciones termogravimétricas, 0,3-0,5 moles de benceno. Recristalizado en etanol, el punto de fusión sube a 125-127°C.

25 3.- 1,2 g de alfa-para-cloro-benzoil-beta-formil-para-metoxi-fenilhidrazina son disueltos bajo ca-



377421

5 lentamiento en 24 ml de ácido levulínico. En la mezcla de
reacción se introduce, durante 3 horas a 80°C, cloruro de
hidrógeno anhidro. Después de esto, la solución es verti-
da sobre agua. Se separa en primer lugar una resina, la
cual posteriormente cristaliza. Los cristales son filtra-
dos, son lavados con agua y son recristalizados en ter-butanol.
El producto es ácido N-para-cloro-benzoil-2-metil-5-metoxi-indolil-3-acético. P. de F.: 156-157°C.

10 4.- 0,6 g de alfa-para-cloro-benzoil-beta-formil-para-metoxi-fenilhidrazina son disueltos bajo agitación
en 5 ml de ácido acético. Después de añadir 1,2 ml de ácido levulínico, se calienta la mezcla de reacción durante
3 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción es tratada
tal como se describió en el Ejemplo 3.

15 5.- 1,66 g de beta-formil-para-metoxi-fenilhidrazina son disueltos en 34 ml de piridina anhidra. La solución
es enfriada hasta -5°C, después de lo cual se añaden
1,75 g de cloruro de para-cloro-benzoilo. La mezcla de reacción es agitada durante una hora a -5°C y es dejada reposar
20 durante la noche en nevera. La piridina en exceso es expulsada bajo presión reducida (1-5 mm de Hg). Queda como residuo un aceite amarillo, que es disuelto bajo calentamiento
en 15 ml de ácido levulínico. En la mezcla de
reacción se introduce a 80°C, bajo agitación, cloruro de
25 hidrógeno anhidro, después de lo cual, después de 3 horas,



JUN. 1971

377421

se vierte la mezcla sobre agua. El producto resinoso separado es inoculado. Los cristales obtenidos son filtrados, son lavados con agua y son recristalizados en ter-butanol. Se obtiene de esta manera ácido N-para-cloro-benzoil-2-metil-5-metoxi-indolil-3-acético. P. de F.: 156-157°C.

5

6.- 1,8 g de beta-acetil-para-metoxi-fenilhidrazina son disueltos en 36 ml de piridina anhidra. A la mezcla de reacción, enfriada a -5°C, se añaden gota a gota bajo agitación 1,75 g de cloruro de para-clorobenzoilo. La mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a -5 hasta 0°C y es tratada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 2. El producto es: alfa-para-cloro-benzoil-beta-acetil-para-metoxi-fenil-hidrazina. P. de F.: 158-160°C.

10

7.- 0,6 g de alfa-para-cloro-benzoil-beta-acetil-para-metoxi-fenilhidrazina son disueltos en 10 ml de ácido levulínico. En la mezcla de reacción se introduce a la temperatura ambiente cloruro de hidrógeno anhidro. Después de agitar durante 8 horas, la mezcla de reacción es vertida sobre agua, y después es tratada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3. De este modo, se obtiene ácido N-para-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-indolil-acético. P. de F.: 156-158°C.

15

20

8.- 3,88 g de beta-propionil-para-metoxi-fenilhidrazina son sumergidos en 18 ml de cloroformo. A la mez-

35

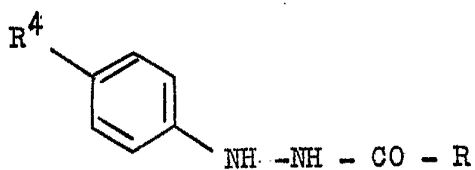
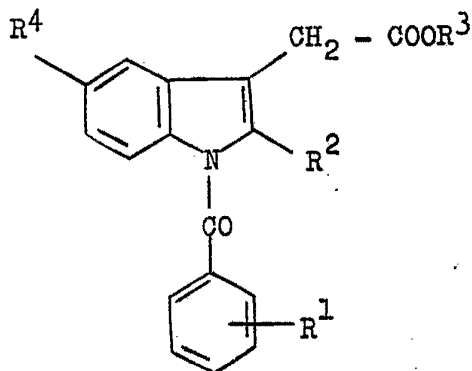


377421

5
 10
 15
 20
 25

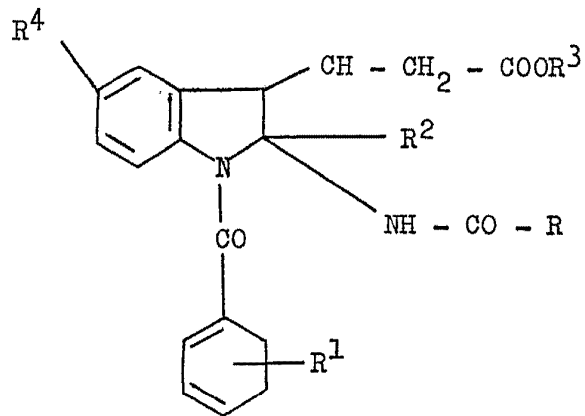
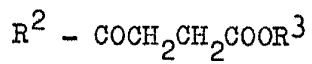
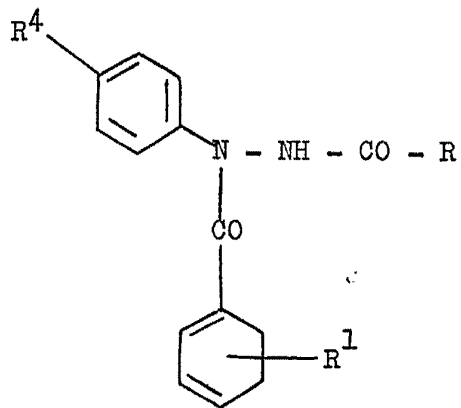
cla de reacción se añaden gota a gota 1,58 g de piridina y a continuación 3,5 g de cloruro de para-clorobenzoilo. La mezcla de reacción es calentada durante 5 horas bajo reflujo, y después es concentrada a presión reducida. En calidad de residuo se obtiene alfa-para-clorobenzoil-beta-propionil-para-metoxifenilhidrazina. P. de F.: 154-158°C. (recristalizado en etanol).

A continuación se transcriben las fórmulas citadas en esta memoria.





377421



377421



377421

REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1a.- Procedimiento para la preparación de los N-acil-indol-derivados sustituidos en posición 3 de fórmula general I, (donde R¹ significa hidrógeno, halógeno, un grupo alcohilo o alcoxi; R² significa un grupo alcohilo; R³ significa hidrógeno o un grupo alcohilo; R⁴ significa hidrógeno, un grupo alcoxi, alcohilo o alcoholamino), caracterizado por que se acilan com-
15 puestos de la fórmula general II (donde R⁴ tiene el mismo significado que se indica anteriormente y R representa hidrógeno o un grupo alcohilo) o sus sales, y a continuación se hacen reaccionar los compuestos de la

26-5-73

377421



fórmula III así obtenidos (donde R, R¹ y R⁴ tienen los mismos significados que se indicaron anteriormente) o sus sales, con compuestos de la fórmula IV (donde R² y R³ tienen los mismos significados que se indican anteriormente) y a partir de los compuestos de la fórmula V (donde R, R¹, R², R³ y R⁴ tienen los mismos significados que se han indicado anteriormente) así obtenidos, se elimina el grupo -NH-CO-R y, en el caso en que en los compuestos de la fórmula I obtenidos R³ signifique un grupo alcohol, se reemplaza este grupo alcohol en caso deseado por hidrógeno mediante saponificación.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en calidad de agentes de acilación se utilizan ésteres de ácido, anhídridos de ácido, ácidos libres, halogenuros de ácido o anhídridos mixtos.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado por que la acilación se lleva a cabo con un halogenuro de ácido en presencia de un agente básico fijador de ácidos.

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado por que no se aislan desde el medio de reacción los compuestos de las fórmulas III y V.

5ª.- Procedimiento para la preparación de los n-acil-indol-derivados sustituidos en posición 3.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que

26-5-73

0000000000

377421




antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, -5 JUN. 1973

P.A.

Alberto de Elizaburu
Per Pagar.



26-5-73
JAR.