

406031

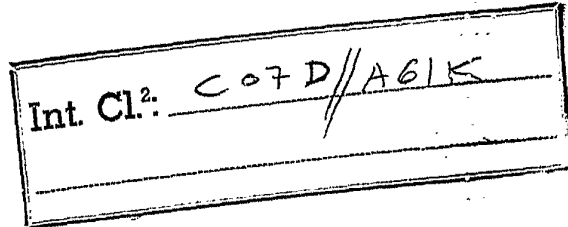
P.- 51.701

AHR Case 225

28 A



MEMORIA DESCRIPTIVA



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de A.H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED

entidad norteamericana

establecida en 1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia
23220, Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE
ACIDOS INDOL-2-ILFENILACETICOS"
(Clase Internacional C07d, A61k)

23.8.72

- 1 -

**POOR
QUALITY**

406031

51701

28



ACIDOS INDOL-2-ILFENILACETICOS Y ESTERES

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención describe ácidos indol-2-ilfenilacéticos y ésteres, en los que el radical indol-2-ilo está unido al radical fenilo de la mitad del ácido fenilacético en las posiciones meta y para. Los ácidos indol-2-ilfenilacéticos son útiles para aminorar las molestias causadas por tejido inflamado en los animales. Los ésteres de los ácidos indol-2-ilfenilacético son precursores útiles. Los compuestos novedosos se preparan reaccionando fenilhidrazina y fenilhidrazinas monosustituidas con m- y p-acetilfenilace-

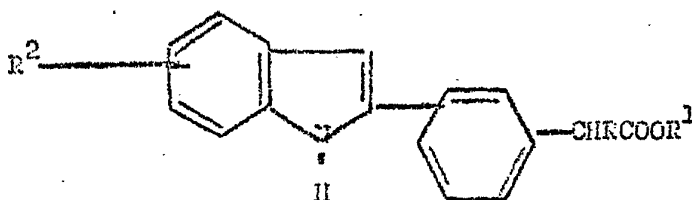
POOR
QUALITY



tatos de alquilo inferior para dar las hidrazonas correspondientes. Estas últimas se ciclan en ácido polifosfórico o en un medio alcohólico ácido a los indol-2-ilfenilacetatos que se hidrolizan para convertirlos en ácidos. Las hidrazonas precursoras que tienen la mitad del ácido carboxílico libre también son útiles para aliviar al tejido inflamado.

La presente invención se relaciona a compuestos heterocíclicos útiles para aminorar las molestias originadas por la inflamación, y más particularmente se relaciona a ácidos indol-2-ilfenilacéticos y ésteres, las hidrazonas intermediarias de los mismos, y a los métodos para preparar y utilizar los mismos.

Los compuestos novedosos de la presente invención pueden estar representados por medio de la fórmula siguiente:



Fórmula I

en la que R es hidrógeno y alquilo inferior, R¹ es hidrógeno y alquilo inferior y R² es hidrógeno, halógeno, trifluometilo, alquilo inferior y alcoxi inferior.

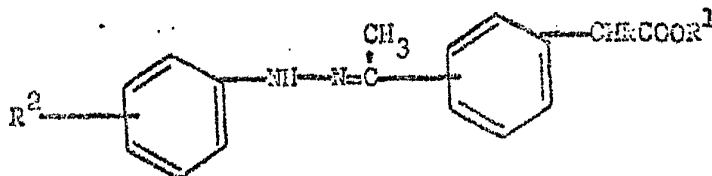
406031

28



- 3 -

La presente invención también se relaciona a hidrazonas precursoras que pueden estar representadas por medio de la fórmula II en la que R, R¹ y R² son como se definen anteriormente. Los compuestos de la fórmula II en los que R¹ es hidrógeno también poseen propiedades antiinflamatorias.



Fórmula II

Los ésteres de las hidrazonas de la fórmula II no tienen propiedades antiinflamatorias. Son especialmente útiles como precursores intermediarios de los compuestos de indol. Los compuestos de la fórmula I en su forma de éster son útiles para procedimientos de purificación y como intermediarios para los ácidos fisiológicamente activos.

Los compuestos novedosos descritos en lo que sigue y representados por las fórmulas I y II anteriores han sido probados in vivo, de acuerdo con el método de Sancilio, L. F., J. Pharm. y Exptl. Therap. 163, 199-204 (1969). Los compuestos de las fórmulas I y II en los que R¹ es hidrógeno han sido encontrado útiles para mejorar las molestias causadas por el tejido inflamado.

En una modalidad preferida de la presente invención, el radical indolilo está ligado al radical fenilo de

**POOR
QUALITY**



la mitad del ácido fenilacético en la posición para. Otra modalidad incluye los ácidos m-(indol-2-il)fenilacéticos.

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar ácidos indol-2-ilfenilacéticos novedosos. Otro objeto es el de proporcionar ácidos indol-2-ilfenilacéticos novedosos útiles por sus propiedades antiinflamatorias. Aún otro objeto adicional es el de proporcionar hidrazonas novedosas útiles por sus propiedades antiinflamatorias. Los objetos adicionales quedarán aparentes de aquí en adelante, a las personas hábiles en el arte, por medio de la siguiente descripción, los ejemplos, y las cláusulas adjuntas.

El término "alquilo inferior" cuando se usa en la especificación y en las cláusulas, incluye radicales de cadena recta y ramificadas que tienen de 1 a 8 carbonos inclusive, y quedan ejemplificados por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, secbutilo, amilo, isoamilo, hexilo, heptilo, octilo y similares.

El término "alcoxí inferior" tiene la fórmula -O-alquilo inferior.

Cuando se hace referencia a halógeno en la presente, de preferencia, aun cuando no necesariamente, se emplea un halógeno con peso atómico no mayor de 80. Se prefieren los halógenos flúor y cloro.

Método de Preparación

406031

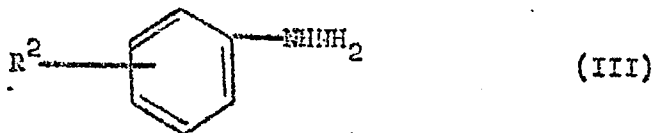
28



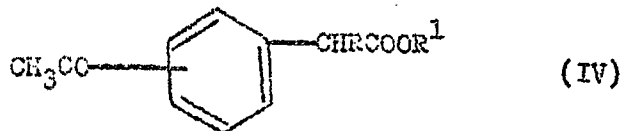
- 5 -

Los compuestos de la presente invención se preparan por medio de la secuencia de reacciones siguiente:

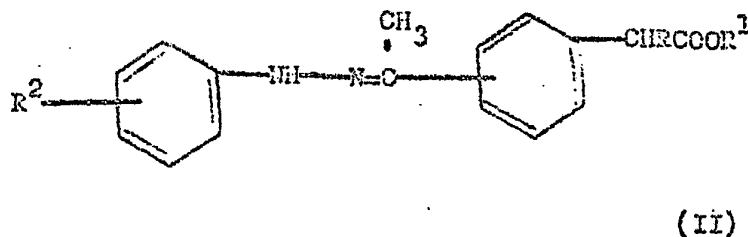
Una fenilhidrazina de la fórmula



en la que R^2 es como se define anteriormente, se reacciona con una cantidad equimolar de un para-(o meta)acetilfenilacetato de la fórmula



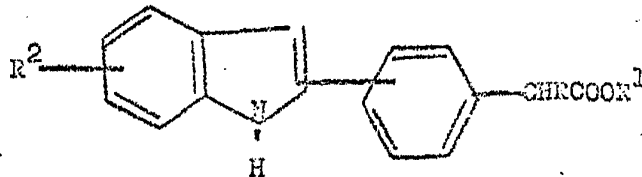
en la que R y R^1 son como se representan anteriormente, en un medio alcohólico que contiene una cantidad catalítica de ácido acético glacial para dar una hidrazona de la fórmula





406031

que se cicla en ácido polifosfórico o en un medio alcohólico ácido para dar indol-2-fenilacetatos de la fórmula:



(I)

En la secuencia de reacción anterior, R^1 puede ser hidrógeno así como alquilo inferior. Se prefiere la forma de éster para ciclación de la hidrazona II al indol I, ya que la forma de éster permite una separación más fácil de los isómeros.

En el método preferido para preparar los compuestos novedosos, los materiales y las condiciones de reacción para las reacciones identificadas anteriormente, por lo general, son las siguientes.

Una solución agitada de m- ó p-acetilacetato de alquilo inferior IV en un solvente orgánico apropiado, tal como etanol, que contiene una cantidad catalítica de ácido acético glacial, se trata con fenilhidrazina o una fenilhidrazina III sustituida apropiadamente. La mezcla se refluja durante un período de entre aproximadamente unos cuantos minutos hasta aproximadamente una hora. La fenilhidrazona II

28 AG



- 7 -

406031

por lo general se separa de la solución enfriada como un sólido cristalino y no requiere purificación adicional.

La ciclación de las fenilhidrazonas II para producir el indol-2-ilfenilacetato I por lo general se logra mezclando una parte de la fenilhidrazona con de 6 a 10 partes de ácido polifosfórico y calentando la mezcla a una temperatura de entre aproximadamente 75°C hasta aproximadamente 120°C lo que depende de la fenilhidrazona en particular. La ciclación es acompañada por una reacción exotérmica que eleva la temperatura del recipiente entre aproximadamente 15 y 40°C. Después de que termina la reacción exotérmica, la mezcla se trata con hielo y agua y el producto que generalmente se separa como un sólido, se recoge por filtración. También se ha observado que la ciclación puede efectuarse saturando una solución etanólica de fenilhidrazona con cloruro de hidrógeno (ácido clorhídrico) seco y permitiendo que la solución repose durante un periodo de tiempo a la temperatura ambiente.

Cuando la fenilhidrazona II no tiene sustituyente en el anillo de fenilo de la mitad de fenilhidrazina o cuando el sustituyente está en la posición orto ó para, sólo se forma un indol que se purifica por cristalización de un solvente apropiado. Un sustituyente orto produce un indol y 7-sustituido y un sustituyente para da un indol 5-sustituido. Cuando el sustituyente está en la posición meta de la mitad de fenilhidrazina, el producto es una mezcla de indoles 4- y



406031

6-sustituidos, que se separan por cromatografía de columna o por cristalización fraccionada.

Los ácidos indol-2-ilfenilacéticos se obtienen a partir de precursores de éster por hidrólisis acídica o básica, como queda más totalmente demostrado en los ejemplos que siguen.

Los ejemplos siguientes ilustran los métodos por medio de los cuales se preparan los compuestos novedosos de las fórmulas I y II.

Ejemplo 1

o-Trifluometilfenilhidrazona de (p-acetilfenil)acetato de etilo

Una mezcla de 8.3 gramos (0.05 mol) de o-trifluometilfenilhidrazina, 10.3 gramos (0.05 mol) de p-acetilfenilacetato de etilo y un mililitro de ácido acético glacial en aproximadamente 75 mililitros de etanol absoluto, se refluja durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se deja enfriar a la temperatura ambiente, y el producto se cristaliza con semilla. El producto sólido se recoge por filtración y se seca al aire para dar 13.4 gramos (74%). El producto cristalino blanco funde a 70-71.5°C. Después de la recristalización de éter de petróleo (30-60°C), el sólido cristalino blanco funde a 71-72°C.

Análisis: Calculado para $C_{12}H_{19}F_3H_2O_2$: C, 62.63;



406031

H, 5.26; N, 7.69.

Encontrado: C, 62.63; H, 5.22; N, 7.67.

Ejemplo 2

Fenilhidrazona del ácido 4-acetilfenilacético

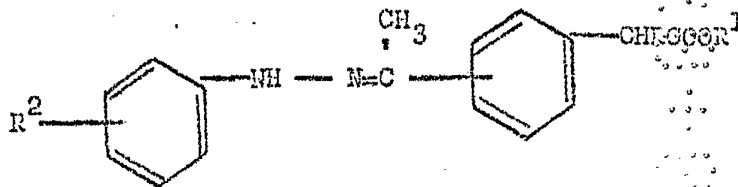
A una solución agitada de 6.0 gramos (0.034 mol) de ácido 4-acetilfenilacético en 50 mililitros de etanol absoluto y una cantidad catalítica de ácido acético glacial, se añaden lentamente 3.67 gramos (0.034 mol) de fenilhidrazina. La mezcla se calienta a reflujo y se deja enfriar. La fenilhidrazona que cristalina de la solución se recoge por filtración. Se añade un exceso de agua al filtrado y esta mezcla se filtra. Los sólidos combinados se recrystalizan de metanol. El sólido recogido se tritura con éter isopropílico y se filtra. Después de secar, el sólido pesa 6.0 gramos (66%) y funde a 168-171°C).

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{16}N_2O_2$: C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44.

Encontrado: C, 71.30; H, 5.99; N, 10.19.

Los datos físicos de fenilhidrazonas adicionales (ejemplos de 3 a 15) preparados como se describen en el ejemplo 1, aparecen listados en la Tabla I.

TABLA I



Ejcm plo.	R	R ¹	R ²	p.f. °C	Susti- taido ^a
3	H	H	H	144-146	meta
4	H	C ₂ H ₅	H	99.5-99	para
5	H	C ₂ H ₅	o-Cl	59-61	para
6	H	C ₂ H ₅	p-Cl	-	para
7	H	C ₂ H ₅	m-Cl	114-115	para
8	H	C ₂ H ₅	o-F	85-87	para
9	H	C ₂ H ₅	p-F	133-135	para
10	H	C ₂ H ₅	m-F	114.5-116.5	para
11	H	C ₂ H ₅	m-CF ₃	128.5-129.5	para
12	H	H	m-CF ₃	160.5-162.5	para
13	H	C ₂ H ₅	p-CH ₃	130	para
14	H	C ₂ H ₅	p-CH ₃ O	-	para
15	H	H	p-F	157-159	para

^aRelación con el sustituyente de acetato (ácido acético).

Ejemplo 16

406031

28 AGO.



- 11 -

p-(indol-2-il)-fenilacetato de etilo

Una mezcla de 1.5 gramos (0.005 mol) de fenilhidrazona de 4-acetilfenilacetato de etilo en 20 gramos de ácido polifosfórico, se calentó a 100°C. El calor de reacción se mantuvo a la temperatura de entre 100 y 120°C durante 15 minutos. Se agitaron hielo y agua dentro de la mezcla de reacción y el producto se separó de la solución. La mezcla se extrajo con éter. Los extractos de éter combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrato se concentró bajo presión reducida y el sólido residual pasó 1.3 gramos (93%). El sólido se recristalizó de benceno-isooctano y funde a 116-118°C.

Análisis: Calculado para C, 77.40; H, 6.13; N, 5.01.

Encontrado: C, 77.81; H, 6.15; N, 5.06.

Ejemplo 17

Acido o-(indol-2-il)fenilacético

Una mezcla agitada de 44.9 gramos (0.152 mol) de fenilhidrazona de 4-acetilfenilacetato de etilo en 310 gramos de ácido polifosfórico, se calentó lentamente a 90°C. La mezcla comenzó a perder viscosidad y se tornó oscura. La fuente de calor se removió y la agitación se continuó a medida que la temperatura se elevaba a 115°C. Cuando la temperatura comenzó a decaer, se añadió un gran exceso de

POOR
QUALITY



hielo con agitación rápida. La mezcla de reacción se diluyó con agua hasta un volumen de aproximadamente 1 litro. La mezcla se filtró y el sólido separado se recogió. El éster se agitó en 800 mililitros de ácido sulfúrico al 50% durante 16 horas. La mezcla acídica se diluyó con agua hasta aproximadamente 4 litros y se filtró. El sólido recogido se re-cristaliza de isopropanol para dar 21 gramos (55%) del producto que funde a 243-250°C. Análisis: Calculado para C, 76.48; H, 5.22; N, 5.57.

Encontrado: C, 76.57; H, 5.22; N, 5.68.

Ejemplo 18

Acido p-(5-cloroindol-2-il)fenilacético

Una mezcla agitada de 12.5 gramos (0.038 mol) de p-clorofenilhidrazona de 4-acetilfenilacetato de etilo y 100 gramos de ácido polifosfórico se calienta hasta que la temperatura de la mezcla llega a 75-80°C. La reacción exotérmica en este punto eleva la temperatura a 95-100°C. La mezcla se agita a 95-100°C durante 15 minutos, y luego se enfría y se añade un exceso de agua. El sólido que se separa se recoge por filtración. El sólido se disuelve en éter anhidro y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar la mezcla, el éter se remueve bajo presión reducida y el éster sólido que queda es a 7.6 gramos y se recristaliza de etanol. Una solución agitada de 7.0 gramos de éster en

406031

28



- 13 -

100 mililitros de etanol y 10 mililitros de hipoclorito de potasio acuoso al 50% se calienta hasta que ocurre la completa solución de los sólidos y luego se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se hace ácida con ácido clorhídrico y se filtra. El sólido pesa 5.2 gramos. Después de recristalización de isopropanol se obtienen 3 gramos (34%) del producto que funde a 220°C. (Descomposición).

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{12}ClNO_2$: C, 67.26; H, 4.23; N, 4.90.

Encontrado: C, 67.45; H, 4.43; N, 4.61.

Ejemplo 19

Acido p-(6-cloroindol-2-il)fenilacético

Una mezcla agitada de 13.2 gramos (0.04 mol) de m-clorofenilhidrazona de 4-acetilfenilacetato de etilo y 130 gramos de ácido polifosfórico se calienta a 110°C. Una reacción exotérmica en este punto eleva la temperatura a 130°C. A temperatura se mantiene a entre 125 y 130°C durante 15 minutos, después de cuyo tiempo se añade un exceso de hielo picado y agua y se separan 12.7 gramos de sólido que se recoge por filtración. El sólido que es una mezcla de p-(6-cloroindol-2-il)fenilacetato de etilo y p-(4-cloroindol-2-il)fenilacetato de etilo se disuelve en benceno y se coloca en una columna de silicato de magnesio. Una elusión de gra-

**POOR
QUALITY**



diente utilizando benceno-acetona no da una separación completa. Sin embargo, se cristalizan 3.7 gramos de p-(6-cloroindol-2-il)fenilacetato de etilo puro del eluado. El éster se hidroliza al ácido en 100 mililitros de etanol y 100 mililitros de hidróxido de sodio 6N durante toda la noche. La solución se vuelve acidica con ácido clorhídrico y el ácido libre se extrae en éter. Los extractos de éter combinados se secan y se concentran bajo presión reducida. El sólido residual pesa 2.6 gramos (22.7%) al recristalizarse de isopropanol y agua para dar 2.0 gramos del producto que funde a 242-244°C.

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{12}ClNO_2$: C, 67.26; H, 4.23; N, 4.90.

Encontrado: C, 67.34; H, 4.23; N, 4.91.

Ejemplo 20

Acido p-(4-cloroindol-2-il)fenilacético

Se concentran bajo presión reducida los filtrados de columna combinados del ejemplo 19 para dar aproximadamente 2 gramos de un sólido amarillo que contiene una porción principal de p-(4-cloroindol-2-il)fenilacetato de etilo. El sólido se calienta durante toda la noche en una solución de hidróxido de sodio etanólica. La solución básica se acidifica y la solución acidica se extrae con éter de lo cual se obtienen 1.1 gramos (9.7%) de ácido p-(4-cloroindol-2-il)fe-

406031

20



- 15 -

nilacético. El ácido funde a 165-167°C después de cristalización de benceno.

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{12}ClMO_2$: C, 67.26;
H, 4.23; N, 4.90.

Encontrado: C, 67.65; H, 4.30; N, 4.88.

Ejemplo 21

p-(5-fluoroindol-2-il)fenilacetato de etilo

Una mezcla agitada de 12.5 gramos (0.04 mcl) de p-fluofenilhidrazona de 4-acetilfenilacetato de etilo y 100 gramos de ácido polifosfórico se calientan a 90°C. Una reacción de exotérmica en este punto eleva la temperatura a 130-135°C. La mezcla se agita hasta que la temperatura cae por debajo de 100°C, en cuyo momento se añade un exceso de hielo picado. El sólido crudo separado se agita en aproximadamente 400 mililitros de cloroformo y se filtra para remover el material insoluble en el cloroformo. El filtrado se concentra bajo presión reducida para dar 10.0 gramos (85%) de un sólido verde claro. El sólido se recrystaliza de isopropanol para dar 7.0 gramos de cristales amarillos claros que funden a 150.5-152°C.

Análisis: Calculado para $C_{15}H_{16}FNO_2$: C, 72.71;
H, 5.42; N, 4.71.

Encontrado: C, 72.35; H, 5.47; N, 4.47.



406031

Ejemplo 22

Acido p-(5-fluoroindol-2-il)fenilacético

Una mezcla de 5.0 gramos (0.017 mol) de p-(5-fluoroindol-2-il)fenilacetato de etilo en 250 mililitros de etanol y 50 mililitros de hidróxido de sodio 6N, se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se hace acidica con ácido clorhídrico 6N y se diluye con agua hasta aproximadamente 1.5 litros. La solución ácida acuosa se extrae con éter y los extractos de éter combinados se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se filtra y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo sólido (4.2 gramos; 93%) funde a 233-243°C, y se recristaliza de isopropanol para dar 3.2 gramos del producto que funde a 241-242°C.

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{12}FNO_2$: C, 71.37; H, 4.49; N, 5.20.

Encontrado: C, 71.39; H, 4.54; N, 5.08.

Ejemplo 23

Acido p-(6-fluoroindol-2-il)fenilacético

Se agita y se calienta hasta aproximadamente 120°C, una mezcla de 14.9 gramos (0.0475 mol) de m-fluorfenilhidrazona de 4-acetilfenilacetato de etilo y 140 gramos de ácido polifosfórico. La reacción se hace exotérmica y la temperatura se eleva a entre aproximadamente 130 y 135°C. La tempe-

POOR
QUALITY

406031

28



- 17 -

ratura de reacción se mantiene a 125-135°C durante aproximadamente 15 minutos. Después de que la mezcla se ha enfriado por debajo de 100°C, se añade un exceso de hielo picado a la mezcla. La mezcla acuosa se extrae con éter y los extractos de éter combinados se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se filtra y el filtrado de éter se concentra bajo presión reducida para dar 12.2 gramos de sólido. El sólido se recrystaliza dos veces de benceno para dar un punto de fusión de 165-168°C. El espectro de resonancia magnética nuclear mostró que el sólido es p-(6-fluoroindol-2-il)fenilacetato de etilo. Después de una tercer recrystalización de benceno, el punto de fusión es de 167-171°C. El sólido pesa 2.6 gramos (13.5%) y se hidroliza en 50 mililitros de etanol y 25 mililitros de hidróxido de sodio 6N a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla básica se diluye hasta aproximadamente 500 mililitros con agua, y se hace acídica con ácido clorhídrico 6N. La solución acídica acuosa se extrae con éter y los extractos de éter combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtran. El filtrado se concentra bajo presión reducida para dar 2.2 gramos del producto. La recrystalización de etanol y agua da 1.0 gramos que funde a 240-242°C.

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{12}FNO_2$: C, 71.37;
H, 4.49; N, 5.20.

**POOR
QUALITY**



Encontrado: C, 70.97; H, 4.46; N, 5.05.

Ejemplo 24

Acido p-(4-fluoroindol-2-il)fenilacético

Los filtrados de benceno combinados de la cristalización del ejemplo 23 se evaporan bajo presión reducida para dar 3.6 gramos de sólido. El sólido se disuelve en 75 mililitros de etanol y 25 mililitros de hidróxido de sodio 6N y se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluye hasta aproximadamente 500 mililitros con agua, se hace acidica con ácido clorhídrico 6N y el producto se extrae con éter. Los extractos de éter se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtran. El filtrado se concentra bajo presión reducida para dar 3.3 gramos de sólido. El sólido se tritura en benceno y se filtra. El benceno se remueve bajo presión reducida y queda 0.8 gramos de sólido. El sólido se recristaliza de benceno para dar 0.6 gramos (4.7%) de ácido p-(4-fluoroindol-2-il)fenilacético, que funde a 175-177°C.

Análisis calculado para $C_{16}H_{12}FNO_2$: C, 71.37;
H, 4.49; N, 5.20.

Encontrado: C, 71.40; H, 4.56; N, 4.90.

Ejemplo 25

406031 28 AG



- 19 -

p-(5-metilindol-2-il)fenilacetato de etilo

Una mezcla agitada de 9.3 gramos (0.03 mol) de p-metilfenilhidrazona de 4-acetilfenilacetato de etilo y 95 gramos de ácido polifosfórico se calienta lentamente hasta 80°C. La mezcla de reacción se hace exotérmica y rápidamente eleva su temperatura a 105-108°C con evolución de gas. Después de que la mezcla se ha enfriado, la temperatura se eleva nuevamente a 105°C; no hay evidencia de evolución adicional de gas. La mezcla de reacción se enfría hasta aproximadamente 80°C y se vacía sobre hielo picado. La mezcla se diluye hasta aproximadamente 600 mililitros con agua, y se extrae con éter. Los extractos de éter combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El sólido crudo que queda pesa 7.4 gramos (84%) y funde a 146-150°C. La recristalización del sólido de etanol eleva el punto de fusión hasta 157-158°C.

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{19}NO_2$: C, 77.79; H, 6.53; N, 4.77.

Encontrado: C, 77.45; H, 6.54; N, 4.52.

Ejemplo 26

Acido p-(5-metilindol-2-il)fenilacético

Una pasta ligera de 5.0 gramos (0.017 mol) de p-(5-metilindol-2-il)fenilacetato de etilo en 50 mililitros de

POOR
QUALITY



- 20 - 406031

etanol y 25 mililitros de hidróxido de sodio 6N se agita a reflujo durante 15 minutos y luego se deja agitar durante toda la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se hace ácida con ácido clorhídrico 6N y se extrae con éter. Los extractos de éter se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtran. El filtrado se concentra bajo presión reducida para dar 2.0 gramos de un sólido verde grisáceo. La porción acuosa de la mezcla extraída se filtra y el sólido recogido pesa 0.5 gramos. Los sólidos recogidos pesan 2.5 gramos (95%) y funden a aproximadamente a 270°C. La recristalización de etanol da 1.6 gramos de un sólido cristalino blancusco que funde a 260-265°C* con descomposición.

Análisis calculado para $C_{17}H_{15}NO_2$: C, 78.96; H, 5.70; N, 5.28.

Encontrado: C, 76.57; H, 5.69; N, 4.96.

Ejemplo 27

p-(5-metoxiindol-2-il)fenilacetato de etilo

Se refluja durante aproximadamente media hora una mezcla de 9.4 gramos (0.054 mol) de clorhidrato de p-metoxifenilhidrazina, 11.1 gramos (0.054 mol) de 4-acetilfenilacetato de etilo y un mililitro de ácido acético glacial en 150 mililitros de etanol acuoso absoluto. Se hace burbujear gas cloruro de hidrógeno seco (ácido clorhídrico) en la mezcla de

28 AOB 1974

- 21 - 406031

reacción hasta que se satura. Después de reposar durante toda la noche, la mezcla de reacción se filtra para remover el cloruro de amonio que se precipita de la solución. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El aceite residual negro pesa 12.1 gramos. El aceite que se solidifica al reposarse se disuelve en benceno y se coloca en una columna de silicato de magnesio. A la elusión con un gradiente de benceno-acetona, se obtiene en la primer fracción el producto. El sólido pesa 5.4 gramos y se tritura con éter de petróleo y se filtra para dar 4.0 gramos de producto puro (24%). La recristalización de benceno-isooctano da 3.6 gramos del producto que funde a 122-124°C.

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{19}NO_3$: C, 73.77; H, 6.10; N, 4.53.
Encontrado: C, 73.77; H, 6.20; N, 4.28.

Ejemplo 28.

Acido p-(5-metoxiindol-2-il)fenilacético

Se calienta durante aproximadamente una hora una mezcla de 2.3 gramos (0.0075 mol) de p-(5-metoxiindol-2-il)fenilacetato de etilo en 60 mililitros de una solución de 1:1 de hidróxido de sodio 6N y alcohol etílico. La mezcla de reacción se diluye hasta aproximadamente 250 mililitros con agua y se hace acídica con ácido clorhídrico 6N. La solución acídica se extrae con éter. Los extractos de éter

POOR QUALITY



se combinan y se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra. El filtrado se concentra bajo presión reducida para dar 1.9 gramos de un sólido blanco. El sólido se recristaliza de etanol y agua para dar 1.6 gramos (90%) que funde a 204-206°C.

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{15}NO_3$: C, 72.58; H, 5.33; N, 4.93.

Encontrado: C, 72.71; H, 5.41; N, 5.02.

Ejemplo 29

p-Indol-2-il-alfa-metilfenilacetato de etilo

Usando el procedimiento del ejemplo 1, se mezcla y se cicla el 4-acetilfenil-alfa-metilfenilacetato de etilo en ácido polifosfórico para dar el p-indol-2-il-alfa-metilfenilacetato de etilo.

Ejemplo 30

p-Indol-2-il-alfa-etilmetilacetato de etilo

Utilizando el procedimiento del ejemplo 16, se mezcla y se cicla en ácido polifosfórico el 4-acetilfenil-alfa-etilmetilacetato de etilo para dar el p-indol-2-il-alfa-etilmetilacetato de etilo.

Ejemplo 31

Acido n-(indol-2-il)fenilacético



406031

Se agita y se calienta a una temperatura de entre 75 y 80°C, una mezcla de 50.0 gramos (0.186 mol) de fenilhidrazona del ácido 3-acetilfenilaceto y 300 gramos de ácido polifosfórico. La temperatura se eleva lentamente a 95°C y se mantiene a dicho punto durante 30 minutos. Después de que la temperatura regresa hasta aproximadamente 70°C, se añade hielo y agua hasta que haga un volumen aproximado de 1.5 litros. Después de reposar durante 16 horas, la mezcla se filtra y el sólido recogido se seca al aire. El sólido se disuelve en etanol caliente, se trata con carbón vegetal y se filtra. Se añade un exceso de agua al filtrado y el sólido que se separa se recoge por filtración. El producto crudo pesa 20 gramos (43%). La recristalización de acetona-cloroformo da 4.5 gramos del material puro que funde a 217-219°C.

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{13}NO_2$: C, 76.48;
H, 5.22; N, 5.57.

Encontrado: C, 76.21; H, 5.24; N, 5.53.

Formulación y Administración

La presente invención también comprende composiciones novedosas que contienen los compuestos de la invención como ingredientes activos. Al formar las composiciones novedosas de esta invención, el ingrediente activo se incorpora en un portador apropiado, ilustrativamente, un portador

**POOR
QUALITY**

406031

Farmacéutico. Los portadores farmacéuticos apropiados que son útiles para formular las composiciones de esta invención incluyen el almidón, la gelatina, la glucosa, el carbonato de magnesio, la lactosa, la malta y similares. Las composiciones líquidas también quedan comprendidas entre los alcances de esta invención y los portadores farmacéuticos líquidos apropiados incluyen el alcohol etílico, el propilenglicol, la glicerina, el jarabe de glucosa y similares.

Los siguientes son ejemplos de composiciones formadas de acuerdo con esta invención.

1. Cápsulas

Se preparan cápsulas de 50 miligramos y 100 miligramos del ingrediente activo por cápsula.

<u>Mezcla típica para Encapsulación</u>	<u>Por Cápsula, miligramo</u>
Ingrediente activo	50.0
Lactosa	251.7
Almidón	129.0
Estearato de magnesio	<u>4.3</u>
Total	435.0 mg.

Formulaciones de cápsulas adicionales de preferencia conteniendo una dosificación de ingrediente activo más elevada son las siguientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>100 miligramos por cápsula</u>
Ingrediente activo	100.0
Lactosa	231.5

- 25 - 406031



Almidón	99.2
Estearato de magnesio	<u>4.3</u>
Total	435.0

En cada caso, se mezcla uniformemente el ingrediente activo seleccionado con lactosa, almidón y estearato de magnesio, y la mezcla se encapsula.

2. Tabletas

Una formulación típica para tabletas conteniendo 50.0 miligramos de ingrediente activo por tableta, es la siguiente. La formulación puede utilizarse con otros reforzadores del ingrediente activo ajustando el peso del fosfato dicálcico.

	<u>Por tableta, miligramo</u>
1. Ingrediente activo	50.0
2. Almidón de milo	20.0
3. Almidón de maiz (pasta)	33.0
4. Lactosa	90.0
5. Estearato de calcio	<u>2.0</u>
Total	200.0 mg.

Se mezcla uniformemente el ingrediente activo, la lactosa, el almidón de milo y el almidón de maiz. Esta mez-



5 cla se granula utilizando agua como medio de granulación. Los gránulos húmedos se hacen pasar a través de un tamiz de ocho mallas y se secan a entre 60 y 71°C durante toda la noche. Los gránulos secos se hacen pasar a través de un tamiz de 10 mallas y se mezclan con la cantidad apropiada de estearato de calcio y esta mezcla se convierte a tabletas en una prensa de tabletas apropiada.

10 Varias modificaciones y equivalentes serán aparentes a las personas hábiles en el arte y pueden hacerse en estos compuestos, composiciones, métodos y los procedimientos de la presente invención, sin apartarse del espíritu o el alcance de la misma, y por lo tanto debe entenderse que la invención está
15 limitada solamente al alcance de las reivindicaciones adjuntas.

20 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, con fecha 23 de Agosto de 1.971, bajo el número 174.144, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

406031

28

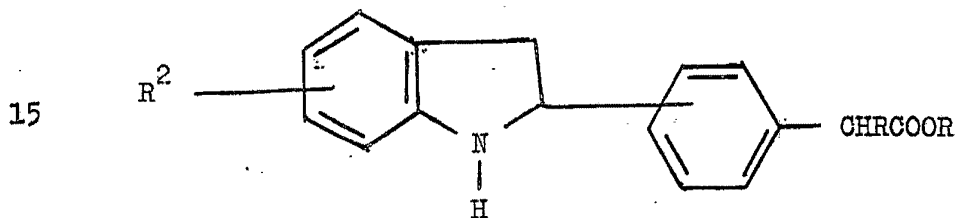


- 27 -

REIVINDICACIONES

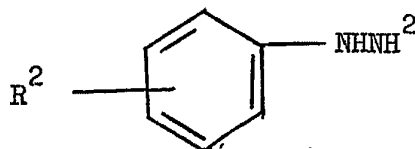
5 Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10 1.- Un procedimiento para preparar derivados de ácidos indol-2-ilfenilacéticos representados por la fórmula general:

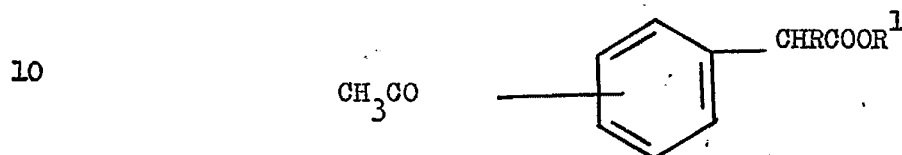


20 en donde R es hidrógeno o alquilo inferior, R¹ es hidrógeno y alquilo inferior y R² es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior y alcoxi inferior, caracterizado porque comprende las etapas de: mezclar y hacer reaccionar una fenilhidrazina de la fórmula:

23.8.72



5 en donde R^2 es como de ha definido anteriormente, con una cantidad equimolecular de un para-(o meta)acetilfenilacetato de la fórmula:



15 en donde R y R^1 son como se ha representado anteriormente, en un medio alcohólico que contiene una cantidad catalítica de ácido acético glacial, a reflujo durante un período de desde pocos minutos a aproximadamente una hora, para dar una hidrazona de la fórmula:

20

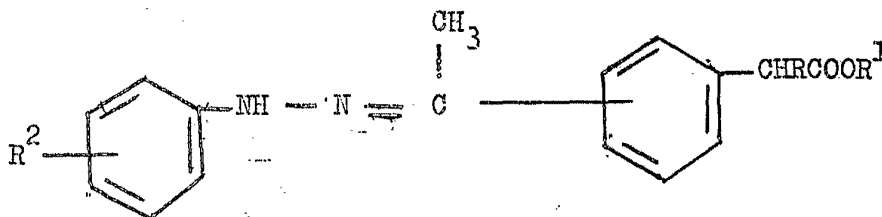
23.8.72

28 AGO



- 29 -

406031



5

en donde R, R¹ y R² son como se han definido anteriormente, la cual es luego ciclizada en ácido polifosfórico o en un medio alcohólico ácido para dar los compuestos de esta invención.

10

2.- Un procedimiento para preparar derivados de ácidos indol-2-ilfenilacéticos.

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

15

La presente Memoria consta de veintinueve hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 28 AGO. 1972

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder

23.8.72

JGM/.