



F. e. 4-3-75

Int. Cl.². C 07D//A61K

410934

410934

M E M O R I A D E S C R I P T I V A
de una Patente de Invención a nombre de :
BOEHRINGER MANNHEIM GmbH, de nacionalidad
alemana, domiciliada en Mannheim-Waldhof,
(Alemania); por : "PROCEDIMIENTO PARA LA
PREPARACION DE ACIDOS INDOLCARBOXILICOS".

Es sabido que el ácido indol-2-carboxílico y algunos
ácidos indol-2-carboxílicos mono-sustituídos manifiestan en ra-
tas y en ratones aloxan diabéticos un efecto de disminución del
azúcar en la sangre [Bauman y otros, Biochemical Pharmacology 18,
5 1241-1243 (1969)]. Especialmente, el ácido 5-metoxi-indol-2-
carboxílico (AMIC) ha sido investigado adicionalmente hasta aho-
ra por varios grupos de trabajo de investigación por razón de
su pronunciado efecto. Por otro lado, del trabajo citado se des-
prende que compuestos muy similares, que se diferencian unos de
10 otros sólo por la posición del sustituyente o por el cambio de
un grupo por otro, pueden ser inactivos.

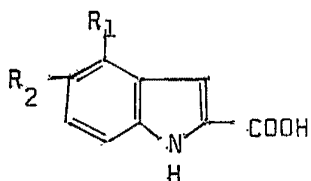
Se ha encontrado ahora que un grupo de ácidos indol
-2-carboxílicos disustituídos en las posiciones 4 y 5, hasta
ahora desconocidos, así como algunos ácidos indol-2-carboxílicos
15 mono sustituídos en posición 4, en parte conocidos de trabajos

410934



químicos, tienen sorprendentemente un efecto de disminución del azúcar en la sangre más intenso que el conocido ácido 5-metoxi-indol-2-carboxílico.

Objeto del presente invento es por consiguiente un procedimiento para la preparación de derivados de ácido indol-carboxílico de la fórmula general I



(I)

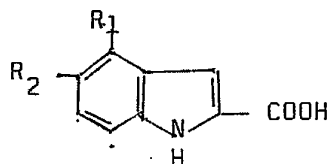
en la que

R_1 significa un radical alcohilo o alcoxi inferior o un átomo de halógeno;

R_2 significa un radical alcohilo o alcoxi inferior o un átomo de halógeno, pudiendo R_1 formar juntamente con R_2 también un puente alcohileno de 3 a 5 átomos de carbono, que eventualmente también puede contener dobles enlaces y, en el caso en que R_1 represente un radical alcohilo o alcoxi inferior, R_2 puede también ser hidrógeno,

así como de sus sales y ésteres fisiológicamente inocuos, para la preparación de medicamentos con efectos de disminución del azúcar en la sangre.

Objeto del presente invento es un procedimiento para la preparación de los nuevos ácidos indol-carboxílicos de la fórmula general Ia



(I a)



410934

en la que R_1 y R_2 significan un radical alcohilo o alcoxi inferior o un átomo de halógeno, siendo R_1 y R_2 iguales o diferentes y pudiendo R_1 formar juntamente con R_2 también un puente alcohileno con 3 a 5 átomos de carbono;

5 para preparados farmacéuticos con un contenido de compuestos de la fórmula general I o Ia y/o de sus sales o ésteres fisiológicamente inocuos.

10 Como grupo alcohilo inferior o alcoxi inferior se entiende dentro del marco de esta solicitud un grupo con 1 a 5, especialmente 1 a 2 átomos de carbono. El halógeno debe significar flúor, cloro y bromo, prefiriéndose el cloro.

Los compuestos arriba citados pueden ser preparados mediante los procedimientos habituales en la bibliografía para la preparación de ácidos indol-2-carboxílicos; preferiblemente:

15 a) tratando con agentes reductores, de acuerdo con el método de Reissert, sustancias de la fórmula general II



20 en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados y R representa hidrógeno o un grupo alcohilo inferior, en donde el grupo amino que resulta de modo intermedio a partir del grupo nitro es ciclizado inmediatamente con el grupo ceto formándose un derivado de indol, después de lo cual, en caso deseado, el éster es saponificado para formar el ácido carboxílico libre; o

b) tratando con agentes de condensación con reacción ácida, de acuerdo con el método de Fischer, sustancias de la

410934²



fórmula general III



en la que R, R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, en donde con separación de amoníaco se forma un derivado de indol, después de lo cual el éster se saponifica además eventualmente para formar el ácido carboxílico; o

c) se tratan con agentes oxidantes apropiados derivados de indol de la fórmula general IV



en la que R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados y X representa un radical fácilmente oxidable, para formar el grupo carboxilo; después de lo cual se esterifica además eventualmente de manera conocida el ácido carboxílico formado en primer término; y en caso deseado los ácidos carboxílicos se transforman en sales fisiológicamente inocuas.

Los compuestos de partida de la fórmula general II pueden obtenerse del modo más sencillo mediante condensación de éster a partir de un orto-nitrotolueno adecuadamente sustituido y éster dialcohólico de ácido oxálico, siendo especialmente apropiado como agente de condensación el correspondiente alcoholato de potasio. Por variación del tratamiento, las sustancias de la fórmula general II pueden ser aisladas en forma



410934

de ésteres (R = grupo alcohol inferior) o de ácidos libres (R = hidrógeno).

La reducción del grupo nitro de los compuestos II puede producirse con agentes reductores muy diferentes; especialmente apropiados son metales (por ejemplo polvo de zinc) con ácidos o compuestos metálicos en etapas de oxidación bajas, tales como por ejemplo sales de hierro divalente en presencia de álcalis, preferiblemente una solución de amoníaco, y además otros agentes reductores tales como, por ejemplo, ditionito de sodio o también hidrógeno en presencia de catalizadores.

Los compuestos de partida de la fórmula III pueden obtenerse de manera conocida o bien a partir de la fenilhidrazina adecuadamente sustituida y ácido pirúvico o sus ésteres o bien de acuerdo con el método, también conocido, de Japp-Klingemann, en el que una anilina adecuadamente sustituida es diazotada, después de lo cual se hace reaccionar la solución de la sal de diazonio con una solución alcalina de un éster alcohólico de ácido 2-metilacetoacético o un éster dialcohólico de ácido 2-oxalpropiónico [de acuerdo con J. Org. Chem. 34, 3002 (1969)].

La ciclización de las hidrazonas III puede llevarse a cabo con ácidos, por ejemplo ácidos halohídricos, ácido sulfúrico, ácidos sulfónicos e intercambiadores de iones fuertemente ácidos, en disolventes polares tales como por ejemplo alcohol, ácido acético glacial o agua, pero también pueden utilizarse ácido polifosfórico o catalizadores tales como trifluoruro de boro, sales metálicas (por ejemplo cloruro de cobre o cloruro de zinc) u óxidos metálicos, por ejemplo óxido de aluminio, a temperatura elevada.

410934

24



Como grupo X oxidable en sustancias de la fórmula IV entran en consideración preferiblemente grupos hidroximetilo, aminometilo, formilo y acetilo o sus derivados funcionales, que pueden ser oxidados con facilidad para formar el grupo carboxilo con los agentes oxidantes usuales, tales como por ejemplo perman-
5 ganatos o dicromatos, en el caso del grupo acetilo especialmente con solución de hipohalogenito ("reacción de haloformo"), y en el caso del grupo formilo también con oxígeno del aire.

En calidad de sales fisiológicamente inocuas entran
10 en consideración especialmente sales de metal alcalino, de metal alcalino-térreo y de amonio, así como sales con compuestos básicos que son activos disminuyendo el azúcar en la sangre, predominantemente biguanidas. La preparación de estas sales se efectúa de manera de por sí conocida, por ejemplo por reacción con las
15 correspondientes bases libres o carbonatos..

En calidad de preparados que disminuyen el azúcar en la sangre de acuerdo con el invento entran en consideración todas las formas de administración por vía oral y parenteral usuales, por ejemplo tabletas, cápsulas, grageas, jarabes, soluciones,
20 suspensiones, gotas, supositorios, etc. Para este fin se mezcla la sustancia activa con excipientes sólidos o líquidos y se la lleva a continuación a la forma deseada. Excipientes sólidos son por ejemplo almidón, lactosa, mannita, metilcelulosa, talco, ácido silícico muy disperso, ácidos grasos de elevado peso molecular (tales como ácido esteárico), gelatina, agar-agar, fosfato
25 de calcio, estearato de magnesio, grasas animales y vegetales, polímeros sólidos de elevado peso molecular (tales como polietilenglicoles). Preparados apropiados para la administración por



410934

vía oral pueden contener en caso deseado sustancias saporíferas y edulcorantes. Como medio para inyección entra en consideración preferiblemente agua, que contiene los aditivos usuales en el caso de soluciones para inyección, tales como agentes estabilizadores, agentes favorecedores de la disolución y/o tampones. Tales aditivos son por ejemplo tampones de acetato o tartrato, etanol, agentes formadores de complejos (tales como ácido etilén-diaminotetraacético y sus sales no tóxicas), polímeros de elevado peso molecular (tales como poli(óxido de etileno) líquido) con el fin de efectuar la regulación de la viscosidad.

Las nuevas sustancias, el procedimiento de acuerdo con el invento, los métodos de ensayo y los preparados farmacéuticos se explican seguidamente:

Protocolo de ensayo:

La actividad de disminución del azúcar en la sangre de los ácidos indolcarboxílicos de acuerdo con el invento se ensayó con diferentes especies de animales en comparación con el AMIC.

Ensayo A.

Las sustancias fueron administradas por vía intraperitoneal en forma de solución de la sal sódica a ratas Sprague-Dawley machos en ayunas, con un peso corporal de 200-220 g; se indica la dosis de umbral que disminuye significativamente el azúcar en la sangre. A partir de esto se calculó el efecto relativo (referido a AMIC = 1).

410934



S u s t a n c i a	Dosis de umbral	Efecto relativo
AMIC (=ácido 5-metoxiindol-2-carboxílico)	25 mg/kg	1
Acido 3H-benzo[e]indol-2-carboxílico	20 mg/kg	1,25
Acido 4-metilindol-2-carboxílico	5 mg/kg	5
Acido 4-metoxiindol-2-carboxílico	10 mg/kg	2,5
Acido 4,5-dimetilindol-2-carboxílico	5 mg/kg	5
Acido 5-metoxi-4-metilindol-2-carboxílico	10-20 mg/kg	aprox. 2
Acido 4,5-trimetilen-indol-2-carboxílico	20 mg/kg	1,25
Acido 4-etil-5-metilindol-2-carboxílico	20 mg/kg	1,25
Acido 4-metoxi-5-metilindol-2-carboxílico	20 mg/kg	1,25
Acido 4-cloro-5-metilindol-2-carboxílico	20 mg/kg	1,25
Acido 5-cloro-4-metilindol-2-carboxílico	5 mg/kg	5
Acido 5-cloro-4-metoxiindol-2-carboxílico	20 mg/kg	1,25
Acido 5-flúor-4-metilindol-2-carboxílico	10 mg/kg	2,5

Ensayo B.

Las sustancias fueron administradas por vía intravenosa en forma de solución de la sal sódica a conejos en ayunas de ambos sexos con un peso corporal de aproximadamente 2 kg; se indica la dosis de umbral que disminuye significativamente el azúcar en la sangre. A partir de esto se calculó el efecto relativo (referido a AMIC = 1).

410934

24-10-73



S u s t a n c i a	Dosis de umbral	Efecto relativo
AMIC (= ácido 5-metoxiindol-2-carboxílico)	50 mg/kg	1
Acido 3H-benzo [e]indol-2-carboxílico	25 mg/kg	2
Acido 4-metil-indol-2-carboxílico	20 mg/kg	2,5
Acido 4-metoxi-indol-2-carboxílico	10 mg/kg	5
Acido 4,5-dimetilindol-2-carboxílico	20-25 mg/kg	2-2,5
Acido 5-metoxi-4-metilindol-2-carboxílico	20 mg/kg	2,5
Acido 4,5-trimetilenindol-2-carboxílico	40 mg/kg	1,25
Acido 4-cloro-5-metilindol-2-carboxílico	30 mg/kg	1,7
Acido 4-cloro-5-metoxiindol-2-carboxílico	40 mg/kg	1,25
Acido 5-cloro-4-metilindol-2-carboxílico	20 mg/kg	2,5

Ensayo C.

Las sustancias fueron administradas por vía intraperitoneal en forma de solución de la sal sódica a cobayas macho en ayunas (con un peso corporal hasta de 400 g); se indica la dosis de umbral que disminuye significativamente el azúcar en la sangre. A partir de ésto se calculó el efecto relativo (referido a AMIC = 1).

2 410934 73

S u s t a n c i a	Dosis de umbral	Efecto relativo
AMIC (= ácido 5-metoxiindol-2-carboxílico)	75 mg/kg	1
Acido 3H-benzo [e]indol-2-carboxílico	40 mg/kg	aprox. 2
Acido 4-metilindol-2-carboxílico	30 mg/kg	2,5
Acido 4-metoxiindol-2-carboxílico	60 mg/kg	aprox. 1,2
Acido 4,5-dimetilindol-2-carboxílico	30 mg/kg	2,5
Acido 4,5-trimetilenindol-2-carboxílico	40 mg/kg	aprox. 2
Acido 4,5-tetrametilenindol-2-carboxílico	40 mg/kg	aprox. 2
Acido 5-metoxi-4-metilindol-2-carboxílico	30 mg/kg	2,5
Acido 4-cloro-5-metilindol-2-carboxílico	30 mg/kg	2,5
Acido 4-cloro-5-metoxiindol-2-carboxílico	20 mg/kg	aprox. 4
Acido 5-cloro-4-metilindol-2-carboxílico	50 mg/kg	1,5

Ensayo D.

Ratones hembras aloxandiabéticos con un peso de al menos 20 g con una cantidad media de azúcar en la sangre en ayunas de 500 mg % recibieron las sustancias en una dosificación de 25 5 mg/kg inyectadas por vía intraperitoneal en forma de las sales sódicas. El azúcar en la sangre fué investigada 0, 2 y 4 horas después de la administración, tomándose 0,1 ml de sangre y determinándose el contenido de glucosa de acuerdo con el método de la hexoquinasa en forma de la técnica de producto hemolizado.



410934

Los resultados están recopilados en la siguiente Tabla, correspondiendo cada valor o índice al valor promedio con 10 a 20 animales. Se manifiesta que la sustancia de acuerdo con el invento posee un efecto significativamente más intenso y más largamente duradero que el del compuesto comparativo conocido AMIC.

T A B L A

Indices de azúcar en la sangre en mg % y en % de los testigos

Tiempo en horas	0		2		4	
	mg%	%T	mg%	%T	mg%	%T
Acido 5-metoxiindol-carboxílico (AMIC)	500	100	310	76	315	97
Acido 4,5-dimetil-indol-2-carboxílico	500	100	165	40	260	80
Testigos	500	-	410	-	325	-

* %T = % de los testigos

Ejemplo 1.

Acido 4,5-dimetil-indol-2-carboxílico

20 g de 2,3,4-trimetilnitrobenceno son hechos reaccionar en las condiciones de una condensación de éster con 38 g de éster dietílico de ácido oxálico y etilato de potasio recientemente preparado (a partir de 9,5 g de potasio y 36 g de etanol) en éter. Después de reposar durante dos días se filtra con succión la papilla cristalina resultante, se disuelve en agua, la solución se extrae con éter (se desechan los extractos en éter) y se acidifica. El ácido 3-(2,3-dimetil-6-nitro-fenil)-pirúvico



410934

precipitado de este modo es purificado mediante extracción por
ebullición con tolueno y cloruro de metileno y luego funde a
144-146°C; rendimiento : 20 g = 73% de la teoría. (Este ácido
es suficientemente puro para el tratamiento ulterior; después
5 de la recristalización en tolueno funde a 151-153°C).

19,3 g de ácido 3-(2,3-dimetil-6-nitro-fenil)-pirúvico
son disueltos en 400 ml de etanol e hidrogenados en presencia
de paladio/carbón a la temperatura ambiente y a la presión nor-
mal. Una vez terminada la absorción de hidrógeno (6,1 litros) se
10 separa por filtración del catalizador, se concentra por evapora-
ción hasta sequedad, a partir del residuo se prepara con lejía
de potasa la sal potásica y se recristaliza ésta en un poco de
agua. Después de esto la sal es disuelta en mucha cantidad de
agua; por acidificación con ácido clorhídrico se obtiene el ácido
15 4,5-dimetil-indol-2-carboxílico puro con un rendimiento de 57%;
p. de f. 248°C (con descomposición).

De manera análoga se obtienen los siguientes compues-
tos:

Acido 4-metoxi-5-metil-indol-2-carboxílico

20 P. de f. 222-224°C (con descomposición) (en acetato de etilo).

La preparación se efectúa a través de 2,6-dimetil-3-nitro-anisol,
p. de eb._{0,4} : 94-98°C y ácido 3-(2-metoxi-3-metil-6-nitro-fenil)
-pirúvico, p. de f. 140-142°C.

Acido 4,5-dimetoxi-indol-2-carboxílico

25 P. de f. 245-247°C (con descomposición) (en etanol/agua).

La preparación se efectúa a través de ácido 3-(2,3-dimetoxi-
6-nitro-fenil)-pirúvico, p. de f. 131-133°C.

410934²



Acido 4-etil-5-metil-indol-2-carboxílico

P. de f. 244-246°C (con descomposición) (en etanol/agua).

5 La preparación se efectúa a través de 3-etil-2,4-dimetil-nitro-
benceno, p. de eb.₁₁ : 141-145°C, y ácido 3-(2-etil-3-metil-6-
nitrofenil)-pirúvico, p. de f. 135°C (con descomposición)7.

Acido 4-butoxi-5-metil-indol-2-carboxílico

P. de f. 149-150°C.

10 La preparación se efectúa a través de 3-butoxi-2,4-
dimetil-nitrobenceno, p. de eb._{0,4} = 129 - 131°C y ácido 3-(2-
butoxi-3-metil-6-nitro-fenil)-pirúvico, p. de f. 90-91°C7.

Ejemplo 2.

Ester etílico de ácido 4,5-dimetil-indol-2-carboxílico y ácido
4,5-dimetilindol-2-carboxílico.

15 20 g de 2,3,4-trimetilnitrobenceno son hechos reaccio-
nar en las condiciones de una condensación de éster con 19,8 g
de éster dietílico de ácido oxálico y etilato de potasio recién
preparado (a partir de 7,4 g de potasio y 28 g de etanol)
en éter. Después de reposar durante dos días la papilla cristali-
na resultante es disuelta en etanol absoluto y la solución es
20 neutralizada con ácido acético glacial. A continuación se concen-
tra por evaporación, se recoge el residuo en agua, el éster oleo-
so es extraído con éter, la solución en éter es secada y concen-
trada. El éster (18 g) es disuelto, sin purificación adicional,
en 100 ml de etanol y es hidrogenado en presencia de paladio/car-
25 bón a la temperatura ambiente y a la presión normal (absorción
de hidrógeno 4,9 litros). Una vez terminada la absorción de hi-
drógeno se separa por filtración del catalizador y se concentra
la solución hasta la cristalización. El éster etílico de ácido

410934²



4,5-dimetil-indol-2-carboxílico funde a 143-145°C; rendimiento 9,0 g = 61% de la teoría.

Después de saponificación de 19 g de este éster etílico con 15 g de hidróxido de potasio en 120 ml de metanol, de recristalización de la sal potásica en un poco de agua y de acidificación de la solución acuosa diluida con ácido clorhídrico se obtienen 14,0 g (= 85% de la teoría) de ácido 4,5-dimetil-indol-2-carboxílico; p. de f.: 250°C (con descomposición).

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos :

Ester etílico de ácido 5-metoxi-4-metil-indol-2-carboxílico y ácido 5-metoxi-4-metil-indol-2-carboxílico.

Ester etílico : p. de f. 158°C (en tolueno)

Acido : p. de f. 233°C (con descomposición) (en 2-nitropropano).

La preparación se efectúa a través de éster etílico de ácido 3-(3-metoxi-2-metil-6-nitro-fenil)-pirúvico, p. de f. 80°C.

Ester etílico de ácido 4-metoxi-5-metil-indol-2-carboxílico y ácido 4-metoxi-5-metil-indol-2-carboxílico.

Ester etílico : P. de f. 117-120°C (en etanol)

Acido : P. de f. 222-224°C (con descomposición) (en acetato de etilo).

La preparación se efectúa a través de éster etílico de ácido 3-(2-metoxi-3-metil-6-nitro-fenil)-pirúvico, oleoso).

Ejemplo 3.

Acido 4-cloro-5-metil-indol-2-carboxílico

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 1, por condensación de éster a partir de 78,1 g de 3-cloro-2,4-dimetilnitrobenzoceno \bar{p} . de eb. ₆ : 115°C; p. de f. 42-43°C; preparado

410934



a partir de 2,6-dimetil-3-nitro-anilina por reacción de Sandmeyer con un rendimiento de 85% con 170,5 ml de éster dietílico de ácido oxálico y etilato de potasio (obtenido a partir de 31,8 g de potasio y 143 ml de etanol) en éter, se prepara el ácido 3-(2-
5 cloro-3-metil-6-nitro-fenil)-pirúvico de punto de fusión 120-122°C; rendimiento: 39,7 g = 36,6% de la teoría. 35,0 g de esta sustancia son disueltos en 470 ml de agua y 63 ml de lejía de sosa 2 N y se incorporan en pequeñas porciones con vigorosa agitación aproximadamente 60 g de ditionito de sodio hasta que la
10 solución de reacción ya no muestra ningún aumento de temperatura. La reacción está terminada cuando después de añadir más cantidad de lejía de sosa no aparece una coloración de rojo ni con más cantidad de ditionito se produce ningún aumento de la temperatura. Por acidificación con ácido clorhídrico concentrado se precipita el ácido 4-cloro-5-metil-indol-2-carboxílico, que después
15 de la filtración con succión es transformado de nuevo en la sal sódica, que puede ser recristalizada en un poco de agua. Finalmente se precipita de nuevo el ácido libre y se recristaliza éste en acetato de etilo. P. de f. 279-281°C (con descomposición);
20 rendimiento : 17,4 g (= 61% de la teoría).

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos :

Acido 5-bromo-4-metil-indol-2-carboxílico

25 La preparación se efectúa a través de ácido 3-(3-bromo-2-metil-6-nitro-fenil)-pirúvico.

Acido 4-cloro-5-metoxi-indol-2-carboxílico

P. de f. 273-274°C (con descomposición) (en metanol/agua).

La preparación se efectúa a través de ácido 3-(2-cloro-3-metoxi-6-nitrofenil)-pirúvico, p. de f. 210-215°C.

410934



1973

Acido 5-cloro-4-metoxi-indol-2-carboxílico

P. de f. 253-255°C (con descomposición) (en acetato de etilo).

La preparación se efectúa a través de ácido 3-(3-cloro-2-metoxi-6-nitrofenil)-pirúvico; p. de f. 85-87°C.

5

Acido 5-cloro-4-metil-indol-2-carboxílico

P. de f. 256°C (en acetato de etilo/benceno).

La preparación se efectúa a través de 4-cloro-2,3-dimetil-nitrobenceno, p. de f. 57-58°C, y ácido 3-(3-cloro-2-metil-6-nitro-fenil)-pirúvico, oleoso.

10

Acido 5-flúor-4-metil-indol-2-carboxílico

P. de f. 220-222°C (con descomposición) (en etanol/agua).

La preparación se efectúa a través de ácido 3-(3-flúor-2-metil-6-nitro-fenil)-pirúvico, p. de f. 126-128°C.

Acido 4-bromo-5-metil-indol-2-carboxílico

15

P. de f. 278-279°C (en acetato de etilo).

La preparación se efectúa a través de 3-bromo-2,4-dimetil-nitrobenceno (p. de f. 52°C) y ácido 3-(2-bromo-3-metil-6-nitrofenil)-pirúvico (p. de f. 196°C).

Ejemplo 4.

20

Ester etílico de ácido 4,5-tetrametilen-indol-2-carboxílico y ácido 4,5-tetrametilen-indol-2-carboxílico.

25

6,4 g de clorhidrato de 6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno son diazotados con 2,65 g de nitrito de sodio en solución en ácido clorhídrico y la solución de sal de diazonio es añadida en porciones a una solución de 5,0 g de éster etílico de ácido 2-metilacetoacético en lejía de potasa (8,5 g de hidróxido de potasio en 21 ml de agua). Después de esto se acidifica con una mezcla de 21 ml de ácido clorhídrico concentrado y 100 g

410934



de hielo y la hidrazona separada es recogida en éter, la solución es secada sobre sulfato de sodio y el éter es evaporado en vacío. La hidrazona no cristaliza. Es disuelta en 90 ml de etanol y se introduce cloruro de hidrógeno con enfriamiento con hielo hasta la saturación. Luego se calienta durante 7 minutos a reflujo introduciendo adicionalmente cloruro de hidrógeno, se enfría y se vierte la mezcla de reacción sobre hielo. El producto es extraído con éter, la solución en éter es secada, es concentrada y el residuo es hecho cristalizar con tolueno o ciclohexano. El éster etílico de ácido 4,5-tetrametilen-indol-2-carboxílico funde a 130-132°C; rendimiento: 4,5 g (= 53% de la teoría).

Para la saponificación se calienta a reflujo el éster etílico (4,5 g) con 3,8 g de hidróxido de potasio en 50 ml de metanol durante 1,5 horas, de este modo precipita la sal potásica del ácido 4,5-tetrametilen-indol-2-carboxílico, que puede ser recristalizada en un poco de agua. La solución de la sal potásica en agua es mezclada con ácido clorhídrico y de este modo se precipita el ácido 4,5-tetrametilen-indol-2-carboxílico libre, que puede ser recristalizado en etanol. P. de f.: 236°C (con descomposición); rendimiento : 3,2 g (= 80% de la teoría).

De manera análoga, se obtiene:

Acido 4,5-dicloroindol-2-carboxílico

P. de f. 249-253°C (con descomposición) (en acetato de etilo).

La preparación se efectúa a través de 3,4-diclorofenil-hidrazina y (3,4-diclorofenil)-hidrazona de éster etílico de ácido pirúvico (p. de f. 108-111°C) mediante cierre de anillo con ácido polifosfórico y saponificación del éster resultante.



21
410934

Ejemplo 5.

Acido 4,5-dimetil-indol-2-carboxílico

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 4 se diazotan 60,6 g de 3,4-dimetilanilina con 370 g de nitrito de sodio y se hace reaccionar con 73,0 g de éster etílico de ácido 2-metilacetoacético para formar la (3,4-dimetil-fenilhidrazona) de éster etílico de ácido pirúvico, que no cristaliza. Una gran parte de las impurezas de color pardo oscuro puede ser eliminada por tratamiento de la solución de la hidrazona en ligroína con gel de sílice. Después de evaporación de la ligroína se disuelve la hidrazona (81,1 g = 49% de la teoría) en etanol y se introduce cloruro de hidrógeno con enfriamiento con hielo hasta la saturación. Luego se calienta durante 15 minutos a reflujo introduciendo más cantidad de cloruro de hidrógeno, se enfría la mezcla de reacción y se filtra con succión. El producto filtrado es concentrado por evaporación hasta sequedad y el residuo es digerido varias veces con ligroína moderadamente caliente. La ligroína es concentrada algo y es enfriada, el éster que se separa en este caso por cristalización (31,6 g = 42% de la teoría) es filtrado con succión y, para la saponificación, es calentada a reflujo durante una hora con 27 g de hidróxido de potasio en 230 ml de metanol. Después de ello se enfría, se filtra con succión, se trata el producto filtrado con carbón activo y se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo es recogido en agua, es clarificado nuevamente con carbón activo y acidificado con ácido clorhídrico. El producto es filtrado con succión y recristalizado dos veces en isopropanol; el ácido 4,5-dimetil-indol-2-carboxílico (3,6 g = 13% de la teoría) manifiesta entonces un punto de fusión de 247-250°C (con descomposición).

410934



De manera análoga, a partir de 5-amino-indano se obtiene el

Acido 4,5-trimetilen-indol-2-carboxílico

P. de f. 230-233°C (con descomposición) (en etanol/agua)

5 a través del éster etílico de ácido 4,5-trimetilen-indol-2-carboxílico,

p. de f. 169-170°C.

Ejemplo 6.

Sal de 1-fenetilbiquanida del ácido 3H-benceno /e /indol-2-carboxílico

10

Acido 3H-benzo/e /indol-2-carboxílico es disuelto en la cantidad calculada de lejía de sosa 2 N y mediante incorporación con agitación de cloruro de sodio sólido se precipita la sal sódica del ácido 3H-benzo/e /indol-2-carboxílico, que es filtrada con succión, lavada con un poco de agua y secada.

15

11,7 g de esta sal sódica y 11,4 g de clorhidrato de 1-fenetilbiquanida son calentados a reflujo durante 3 horas en 500 ml de etanol. El cloruro de sodio formado es filtrado con succión, el producto filtrado es concentrado y el residuo es re-

20 cristalizado en agua. (El compuesto cristaliza con 1 mol de agua de cristalización). Rendimiento : 17,2 g (= 80% de la teoría); p. de f. 149-152°C.

20

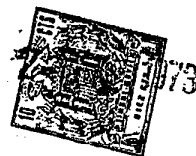
El ácido 3H-benzo/e /indol-2-carboxílico puede ser preparado por ejemplo de acuerdo con Goldsmith y otros J. Org. Chem. 18, 507 (1953). De manera análoga, se obtienen los siguientes compuestos :

25

Sal de 1-butilbiquanida del ácido 3H-benzo/e /indol-2-carboxílico

P. de f. 145-148°C (en agua).

410934



Sal de l-fenetilbiquanida del ácido 4,5-dimetilindol-2-carboxílico

P. de f. 147-149°C (en agua).

Ejemplo 7

Preparado farmacéutico en forma de tabletas.

5 Por cada tableta se tamizan y mezclan
200 mg de ácido 4-metilindol-2-carboxílico, finamente molido,
50 mg de lactosa pulverizada, y
65,5 mg de fécula de maíz.

10 A partir de 10 mg de fécula de maíz se prepara un en-
grudo al 15%. Con este engrudo se granula en el amasador la an-
terior mezcla. El granulado húmedo es hecho pasar a través de
un tamiz de 1,9 mm y es secado. El granulado seco es hecho pasar
a través de un tamiz de 1,4 mm, y luego es mezclado con 10 mg de
15 carboximetilamilopectina sódica, 12 mg de talco y 2,5 mg de estea-
rato de magnesio. La masa terminada es moldeada por compresión
para formar tabletas oblongas con entalladura de rotura; éstas pe-
san 350 mg y tienen un diámetro de 6 mm y una longitud de 13 mm.

20 El ácido 4-metilindol-2-carboxílico puede ser prepara-
do por ejemplo de acuerdo con Andrisano y otros Gazz. chim. ital.
87, 949 (1957)7.

Ejemplo 8.

Preparado farmacéutico en cápsulas de gelatina

25 Se cargan 167,5 mg de sal sódica de ácido 4,5-dimetil-
indol-2-carboxílico (correspondiente a 150 mg de ácido carboxí-
lico libre) en envoltentes de gelatina especial de la firma Sche-
rer, cuya composición es la siguiente:
aproximadamente 70% de gelatina USP
aproximadamente 15% de glicerina

410934



- aproximadamente 10% de sorbita
- aproximadamente 1,5% de mannita
- aproximadamente 3% de oligosacáridos
- aproximadamente 0,7% de dióxido de titanio
- 5 aproximadamente 0,2-3% de colorante permitido para alimentos.

Ejemplo 9.

Preparado farmacéutico en forma de zumo

	Sal sódica de ácido 4-metoxiindol-2-carboxílico	4,46 g
	Jarabe de almidón	65,00 g
10	Arcilla blanca	5,00 g
	Sacarina sódica	0,30 g
	Esencia dulce de naranja	0,10 ml
	Ester butílico de ácido para-hidroxibenzoico	0,03 g
	Agua destilada	hasta 100,00 ml

15 Una cucharadita de té (5 ml) de este zumo contiene 200 mg de ácido 4-metoxiindol-2-carboxílico.

El ácido 4-metoxiindol-2-carboxílico puede ser preparado de acuerdo con Pappalardo y otros [Gazz. chim.ital. 88, 574 (1958)].

20 Ejemplo 10.

Ampollas:

Por cada ampolla se disuelven en agua bidestilada 165,6 mg de sal sódica de ácido 3H-benzo[e]indol-2-carboxílico (correspondiente a 150 mg de ácido carboxílico libre) y 25 4,5 mg de cloruro de sodio, se completa hasta 5 ml, se filtra a través de un filtro de membrana Schleicher und Schuell N° 1.121, se carga en frascos de ampolla blancos y se esteriliza durante 20 minutos a 121°C

410934²⁴

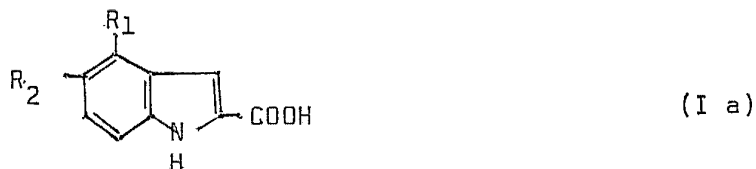


(el ácido puede ser preparado de acuerdo con E.A. Goldsmith y H.G. Lindwall, J. Org. Chem. 18, 507 (1953)).

--- N O T A ---

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

- 5 1. Procedimiento para la preparación de ácidos indolcarboxílicos de la fórmula general Ia



en la que R₁ y R₂ significan un radical alcoholo o alcoxi inferior o un átomo de halógeno, siendo R₁ y R₂ iguales o diferentes y pudiendo R₁ formar juntamente con R₂ también un puente alcoholeno con 3 a 5 átomos de carbono, caracterizado porque

10 a) se tratan con agentes reductores compuestos de la fórmula general II



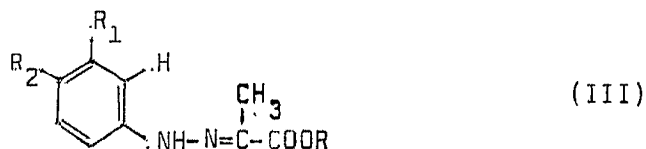
en la que R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados y R representa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, en donde el grupo amino que resulta de modo intermedio a partir del grupo nitro es ciclizado inmediatamente con el grupo ceto formándose

Re



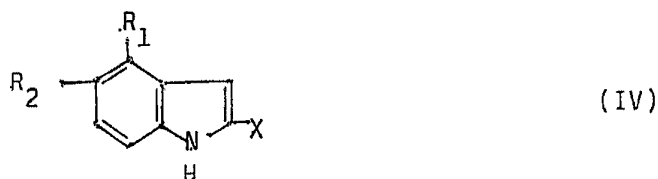
410934 2 73

un derivado de indol, después de lo cual, en caso deseado, el éster es saponificado para formar el ácido carboxílico libre; o b) se tratan con agentes de condensación con reacción ácida sustancias de la fórmula general III



5 en la que R, R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, en donde con separación de amoníaco se forma un derivado de indol, después de lo cual el éster se saponifica además eventualmente para formar el ácido carboxílico; o c) se tratan con agentes oxidantes apropiados derivados de indol de la fórmula general IV

10



en la que R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados y X representa un radical fácilmente oxidable, para formar el grupo carboxilo, después de lo cual se esterifica además eventualmente de manera conocida el ácido carboxílico formado en primer término, y en caso deseado los ácidos carboxílicos son transformados en sales fisiológicamente inocuas.

15

2. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS INDOLCARBOXILICOS.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de veintitres hojas escritas a máquina por una sola cara

kg

Madrid 24 ENE 1973
CARLOS FERRAZ Y GARDIOLA
P P