



112 FEB

411535

411535

C07D/AG1K

MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a una Patente de Invención por 20 años, para todo el territorio español, a favor de FARMABION, S.A., entidad española, residente en - Madrid, Carretera de Alcobendas, Km. 6'400, siendo los inventores D. Francisco Armijo Castro y D. Fermín Vázquez López, por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DEL 1-(p-CLOROBENZOLIL) -5-METOXI-2 METILINDOL-3-ACETICO, CON FENOLES.

--- === : oOo : === ---

Esta invención consiste en un procedimiento para la preparación de ésteres fenílicos de 1-(p-cloroben-



5.- zoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acético, con fenoles, dando productos con actividad antirreumatica y bajos efectos secundarios sobre la mucosa gastrointestinal.

10.- La bibliografía clínica indica que el 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acético es eficaz en el ataque agudo de gota, en la espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y osteoartritis de la cadera. También resulta eficaz en un 40-60 % de los casos de artritis reumatoide y se emplea como medicamento de apoyo de la corticoterapia, de la que permite reducir la posología.

15.- Los efectos indeseables del 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acético parecen limitarse al sistema nervioso central y al tracto gastrointestinal.

Las acciones secundarias sobre el aparato gastrointestinal van desde las pérdidas hemáticas sin úlcera visible, a las úlceras de estómago, duodeno, e intestino delgado.

20.- Las manifestaciones más frecuentes de intolerancia a este producto son náuseas, vómitos, molestias epigástricas, dolor abdominal, diarrea y anorexia.

25.- Según la experiencia de algunos reumatólogos, un tercio de los pacientes que han tomado 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acético, no lo toleran.

Por tanto, son contraindicaciones formales de este producto: la úlcera péptica, la gastritis, la enteritis regional y la colitis ulcerosa.

30.- Se deduce de la exposición antecedente que los efectos secundarios limitan el uso de este producto, em-



- 3 - 411535

pleándose a dosis muy pequeñas y siempre con riesgo de acciones perjudiciales sobre el aparato gastrointestinal.

35.- De todos estos datos se infiere la efectividad que tendría un medicamento que manteniendo o mejorando la actividad terapéutica positiva del 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acético, careciera de los efectos perjudiciales de esta droga.

40.- Son muchos los medios que se emplean para paliar los efectos secundarios de las drogas, quizá el más utilizado sea la creación de formas latentes. Este método consiste en modificar químicamente una molécula, de tal manera que resulte una estructura atóxica, sin reacciones secundarias, pero capaz de activarse por acción metabólica.

45.- Nuestra experiencia con productos que también presentaban intolerancias gástricas como efectos secundarios, y que fueron superadas mediante la creación por esterificación de formas latentes adecuadas, nos llevó a emplear este artificio para evitar los efectos secundarios del 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acético.

50.- Este tipo de ésteres se han obtenido generalmente convirtiendo el ácido en su correspondiente cloruro de acilo por la acción del cloruro de tionilo en solución benecénica. El éster propiamente dicho se obtiene por tratamiento del cloruro de acilo con el fenol en presencia de piridina.

Nosotros reivindicamos un procedimiento para la



60.-

preparación de este tipo de ésteres, directamente, sin necesidad de formar el cloruro de acilo, partiendo del fenol y del 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acético, como únicas materias primas.

65.-

El 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acético se hace reaccionar con el fenol a esterificar, en solución bencénica y en presencia de pentóxido de fósforo y ácido sulfúrico.

70.-

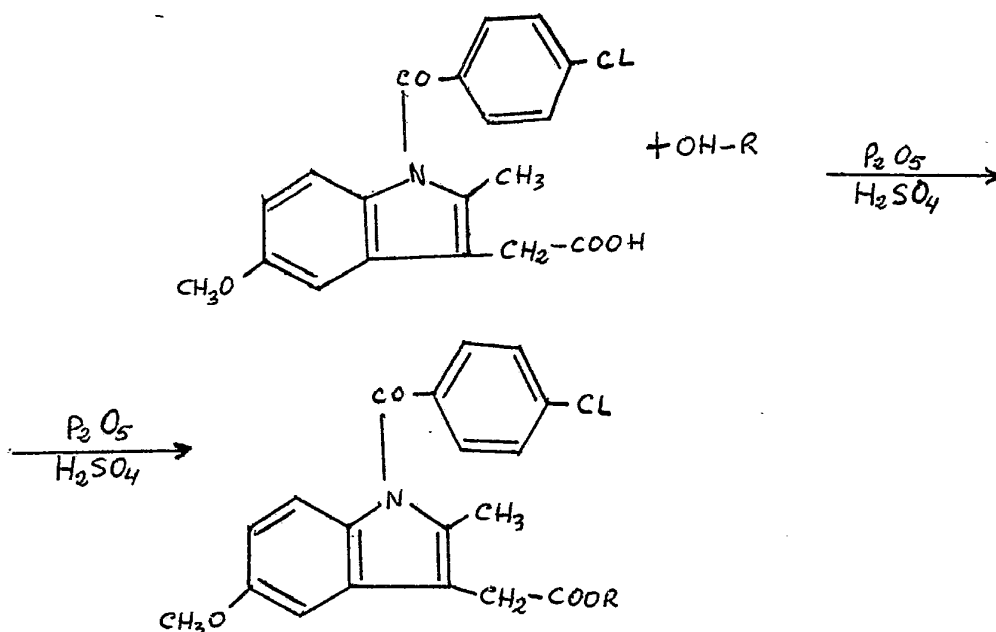
Después de 1 hora de reacción a reflujo, la solución bencénica se neutraliza con bicarbonato sódico y se lava con agua, secándose posteriormente sobre sulfato sódico anhidro y decolorándose.

Se evapora la solución bencénica a baja temperatura y vacío hasta quedar un líquido viscoso del que se precipita el éster con metanol.

El producto puede ser recristalizado en metanol.

75.-

ESQUEMA DE REACCION





411535

EJEMPLO 1

1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acetato de (sim)-(m)-dimetilfenilo.

80.- En un matraz con reflujo y agitación se colocan 9 g. de 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acético y 300 c.c. de benceno. Se calienta y agita la mezcla hasta que se forma una solución homogénea.

85.- En recipiente aparte se disuelven 10 g. de 3,5 dimetilfenol con 20 c.c. de benceno. Esta disolución se añade sobre la anterior, junto con 0,1 c.c. de ácido sulfúrico concentrado y 8,5 g. de P_2O_5 .

Se mantiene la mezcla a reflujo durante 1 hora, transcurrido este tiempo, se deja enfriar hasta la temperatura ambiente.

90.- La solución amarillo-verdosa formada se separa del resto sólido que queda en el matraz por decantación y se le añaden unos 50 c.c. de solución saturada de bicarbonato sódico, hasta que las aguas de loción resulten alcalinas.

95.- La capa bencénica se lava posteriormente con agua destilada hasta que estas aguas den reacción neutra.

100.- Posteriormente, la fase bencénica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se filtra. Al filtrado se le añade un 1 % de carbón activo, manteniéndose la mezcla a reflujo durante 10 minutos y se filtra, una vez enfriada, sobre tierra de diatoméas. La solución bencénica se evapora a baja temperatura (45-50° C.) y a vacío, hasta quedar reducida a un líquido muy viscoso que se añade sobre 75 -



c.c. de metanol frío para conseguir precipitar el éster.

105.-

El precipitado se deja envejecer durante dos horas a 0° C y se filtra a vacío, secándose posteriormente a 40-50° C. El rendimiento obtenido es de un 78 %.

Descripción del 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 - metilindol-3 acetato de (sim)-(m)-dimetilfenilo.

110.-

- FACIES.- Es un polvo cristalino, blanco-amarillento, inodoro.

- SOLUBILIDAD.- Soluble en benceno y tolueno y prácticamente insoluble en agua, metanol y etanol.

- PUNTO DE FUSION.- 142-143° C.

115.-

- REACCIONES DE IDENTIDAD.-

A): Se desuelven unos miligramos de producto en 1 c.c. de ácido sulfúrico: Aparece una coloración amarillo-naranja. Si se añade una gota de solución de formaldehido - al 36 % se forma una coloración persistente en rojo vino.

120.-

B): El espectro de absorción en el infrarrojo, - de una dispersión del 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acetato de (sim)-(m) dimetilfenilo, en bromuro potásico es el que se muestra en el diagrama de la hoja 8, dándose su interpretación en la tabla de la hoja 9.

125.-

C): Una solución etanólico del 1-(p-clorobenzoil) -5-metoxi-2-metilindol-3 acetato de (sim)-(m) dimetilfenilo, presenta máximos de absorción en el ultravioleta, alrededor de los 219 nm. ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 499$) y alrededor de los 318 nm. ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 132$), y un mínimo hacia los 305 nm. El espectro, -

130.-

que puede observarse en el diagrama de la hoja 10, presenta analogías con el del indol.

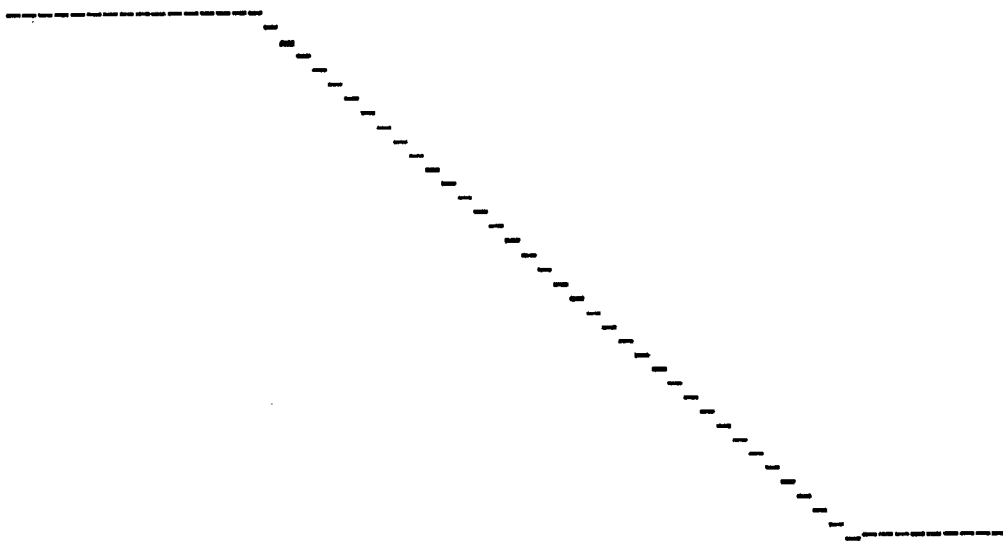


411535

- TOXICIDAD AGUDA POR VIA INTRAPERITONEAL EN RA-

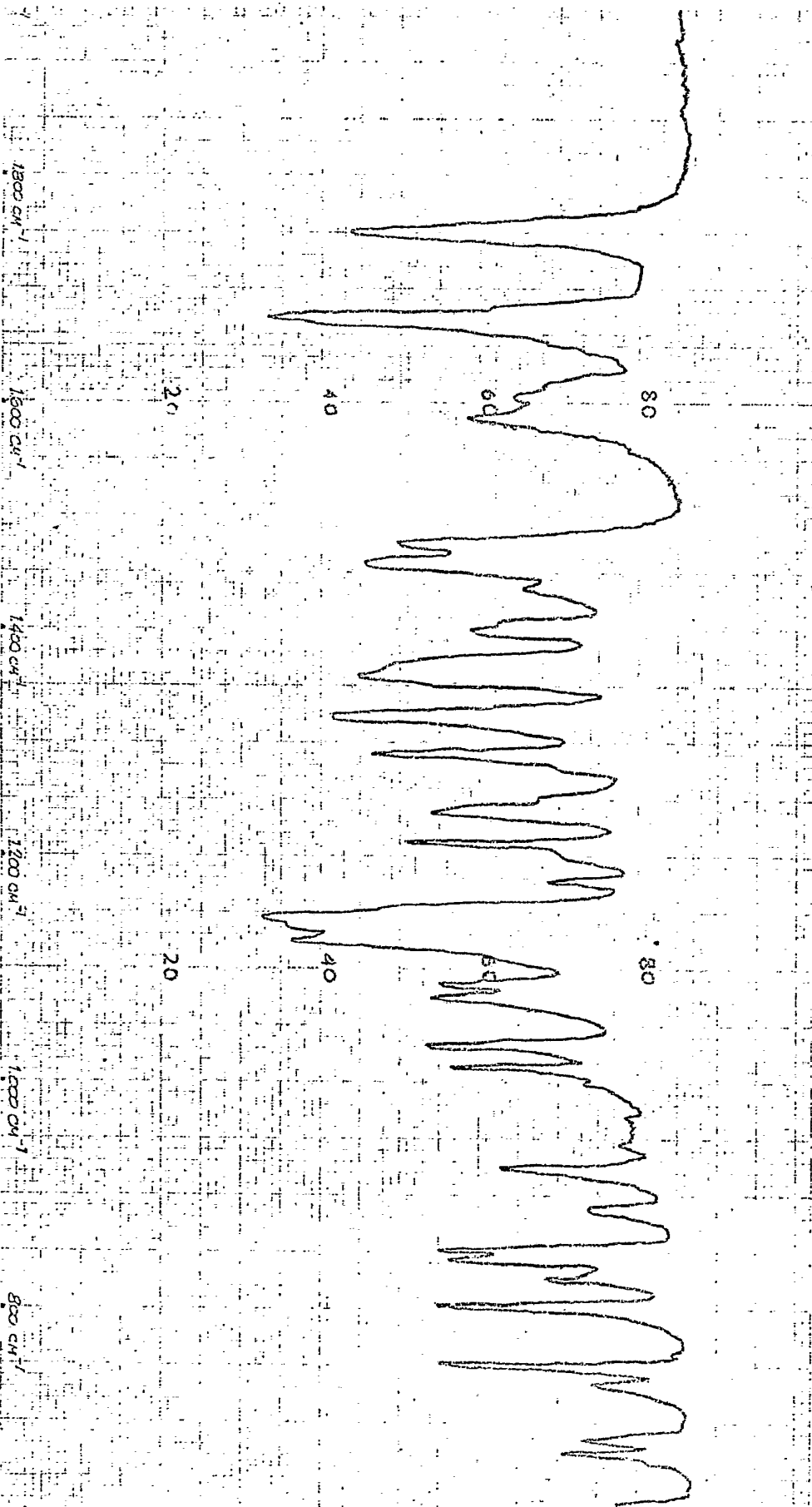
135.- TON.- En diferentes pruebas realizadas, y de acuerdo con la bibliografía, el 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acético, presenta una DL_{50} comprendida entre 12 y 40 mg./Kg., siendo el valor más repetido el de 20 mg./Kg.

140.- A continuación se acompaña diagrama del espectro infrarrojo del 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acetato de (sim)-(m) dimetilfenilo, en disco de bromuro potásico, tabla de las principales bandas características del anterior espectro infrarrojo y diagrama del espectro ultravioleta del 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acetato de (sim)-(m) dimetilfenilo, en etanol absoluto (32,27 mg./1.)





Espectro infrarrojo del 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acetato de (sim)-(m) dime-
tilfenilo, en disco de bromuro potásico.



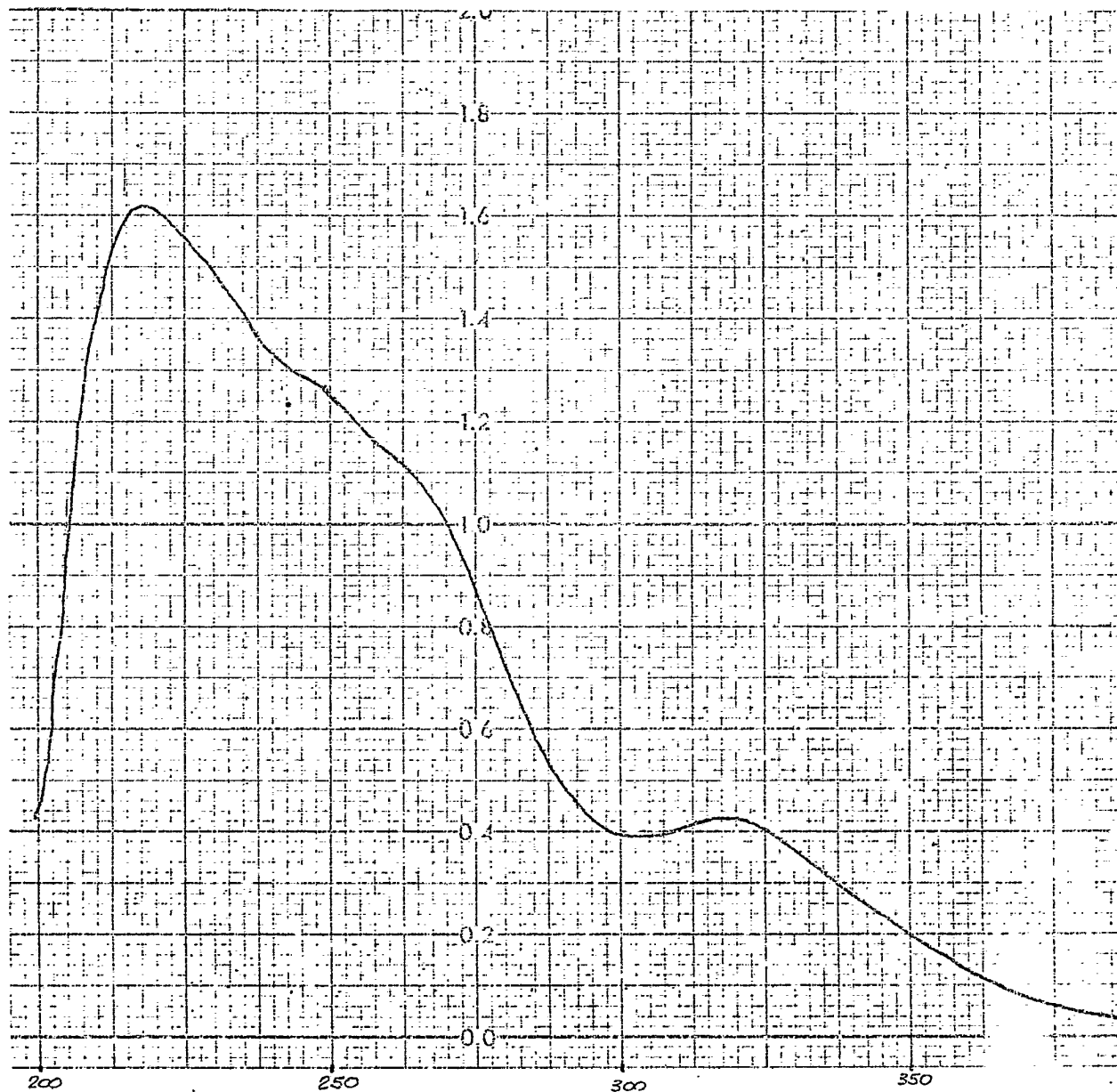
T A B L A I

Principales bandas características del espectro infrarrojo del 1-(p-clorobenzil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acetato de (sim)-(m) dimetilfenilo

Longitud de onda de absorción micrones	Intensidad de absorción	Grupo absorbente	Tipo de vibración
3,24	3.080	C-H aromático	Tensión
3,40	2.940	C-H alifático	Tensión
5,71	1.750	C=O ésteres	Tensión
5,98	1.670	C=O amidas tero.	Tensión
6,30	1.585	C=C aromático	Tensión en el plano
6,80	1.471	C=C aromático	Tensión en el plano
6,89	1.450	--CH ₃	Flexión antisimetr.
7,35	1.360	--CH ₃	Flexión simétrica
7,57	1.320	C-N aminas aromat. terciarias	Tensión
8,13	1.230	C-O éteres	Tensión
11,29	885	C-H aromático sus- titución 1,3,5	Flexión fuera del plano
11,76	850	C-H aromático sus- titución 1,3,5	Flexión fuera del plano
12,50	800	C-H aromático sus- titución 1,4	Flexión fuera del plano
13,33	751	C-Cl	Tensión
14,81	675	C-H aromático sus- titución 1,3,5	Flexión fuera del plano

411535





Espectro ultravioleta del 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acetato de (sim)-(m) dimetilfenilo, en etanol absoluto (32,27 mg./l.)



145.- En pruebas paralelas, el 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acetato de (sim)-(m) dimetilfenilo, presenta una DL_{50} media de 516 mg./kg., encontrándose valores extremos de 412 y 619 mg./kg.

- ACCION INHIBITORIA DE LA INFLAMACION.-

150.- Sobre granuloma inducido por cilindros de celulosa introducidos en el dorso de ratas, y extraídos a los 9 días, el 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acetato de (sim)-(m) dimetilfenilo, presenta la misma acción inhibidora que el 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acético, para dosis equivalentes; en éste último de 5 mg./Kg.

160.- Sobre el edema inducido por la carragenina en la pata de ratas, el 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acetato de (sim)-(m) dimetilfenilo, presenta una acción inhibidora del mismo valor que la del 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acético, con dosis equivalente de 5 mg./Kg.

En ambos test, la inhibición de estos productos es del orden de un 25 %.

165.- - MEDIDAS DE UNIDADES ANTIINFLAMATORIAS.-

170.- Estudiado el plasma de los animales tratados con el 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acético de (sim)-(m)-dimetilfenilo y con el 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acético, durante 9 días, por el método turbidimétrico, después de calentar el plasma a 56° C, durante 30 minutos y 120 minutos, los resultados fueron:



Tiempo	Blanco	(1)	(2)
30'	42	48	32
120'	55	50	42

175.-

- (1) 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acético.
 (2) 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acetato de (sim)-(m) dimetilfenilo.

Los resultados están expresados en unidades nefelométricas y de ello se deduce que es superior la acción antiinflamatoria del 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 - acetato de (sim)-(m) dimetilfenilo.

180.-

- ACCION SOBRE LA MUCOSA GASTRICA.

Se ha estudiado esta acción por la observación macroscópica de los estómagos de la rata a los 6, 9 y 12 días de administrarles dosis equivalentes de 5 mg./Kg. de 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acético, y del 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acetato de (sim)-(m) dimetilfenilo, no encontrándose alteraciones en los estómagos correspondientes a animales tratados con el último producto.

185.-

190.-

Otro estudio de esta acción de fármacos, consistió en determinar cuantitativamente el contenido de sangre en las heces de animales tratados con dosis equivalentes a 300 mg./Kg. de 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acético, y del 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acetato de (sim)-(m) dimetilfenilo. Los resultados fueron:



195.-

d í a s

	1	2	3	4
(1)	4,09	62,38	63,24	-
(2)	0,66	0,39	0,44	0,96

200.-

- (1) 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acético.
- (2) 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acetato de (sim)-(m) dimetilfenilo.

Los resultados están expresados en mg. de sangre total por gramo de heces secas.

205.-

El 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acético produce hemorragia a partir del primer día de administración, alcanzando elevados niveles y produciendo la muerte de todos los animales de la experiencia, al cuarto día.

El 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acetato de (sim)-(m) dimetilfenilo no produjo hemorragia apreciable y no murió ningún animal.

210.-

= N O T A =

Se declaran de novedad y propia invención las siguientes

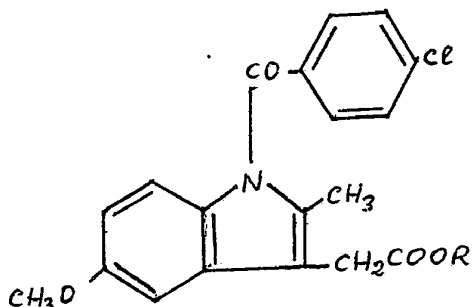
= REIVINDICACIONES =

215.-

1ª - Un procedimiento para la preparación de ésteres del 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acético, con fenoles, dando lugar a productos de fórmula:

411535

- 14 -



donde R puede ser un radical fenílico como 3,5 dimetilfenil; 4-aminofenil; 4-metoxifenil; 4-clorofenil; 4-nitrofenil; 4-metilfenil; fenil; 3,4,5-trimetoxifenil; etc.

220.-

2ª - Un procedimiento para la preparación de ésteres fenílicos del 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metilindol-3 acético, caracterizado por el hecho de llevar la reacción directamente a partir del ácido, a la temperatura de 80-110° C, en un medio orgánico.

225.-

3ª - Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el empleo de ácido sulfúrico concentrado y pentóxido de fósforo como sistema catalizador de la reacción, y al mismo tiempo, captador del agua producida en la reacción que nos ayuda a desplazar favorablemente el equilibrio de reacción.

230.-

4ª - UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE 1-(p-CLOROBENZOIL)-5-METOXI-2 METILINDOL-3 ACETICO, CON FENOLES.

Madrid, 12 de Febrero de 1.973

VICENTE OCHOA
P. P.