



- 1 -

414791

P.- 54.331

AHR. Case 241

F. e. 28-4-75

Int. Cl.: C07D/A61K

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,
Estados Unidos de América.

por: "UN METODO DE PRODUCIR UN ACIDO α -(2-METIL-3-FENIL
INDOL-7-IL)-ACETICO Y SUS ESTERES DE ALCOHILIO IN-
FERIOR"

(Clase Internacional C07d)

54331

414791

AHR-241
76

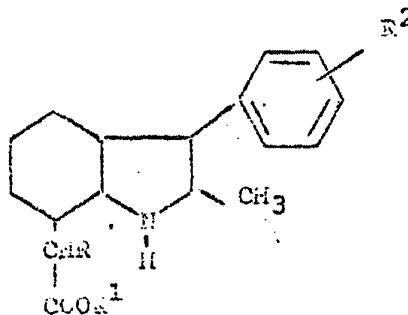


- 1 -

ACIDOS INDOL-7-ILACETICOS Y SUS ESTERES

CONTENIDO DE LA DESCRIPCION

Se describe la preparaci3n de 6cidos alfa-(2-metil-3-fenilindol-7-il)-ac3ticos y sus 3steres que tienen - la f3rmula:



en donde R es hidr3geno y alquilo inferior, R¹ es hidr3geno

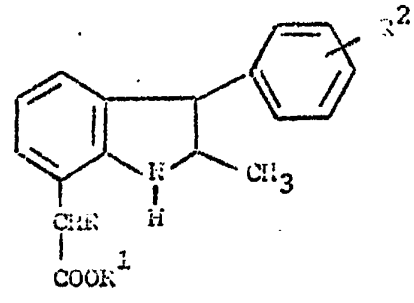
**POOR
QUALITY**



y alquilo inferior y R² es hidrógeno, alquilo inferior, ha-
lógeno, nitro y trifluorometilo. Los compuestos son efec-
tivos para evitar la respuesta inflamatoria a la irritación
pléurica.

5 La presente invención se refiere a ácidos indol-
7-ilacéticos novedosos y a sus ésteres, y se relaciona más
particularmente con ciertos ácidos alfa-(2-metil-3-fenilindol-
7-il)-acéticos y sus ésteres, con sus composiciones y -
con la producción y uso de las mismas.

10 La invención está relacionada especialmente con -
compuestos que tienen la fórmula:



(I)

15

en donde R es hidrógeno o alquilo inferior; R¹ es hidróge-
no y alquilo inferior, y R² es hidrógeno, alquilo inferior,
20 halógeno, nitro o trifluorometilo.

Los compuestos de la fórmula I son efectivos para
provenir la respuesta inflamatoria a la irritación pléurica
o pleuriana. La actividad fue demostrada usando una modifi-
cación de la prueba de difusión pleuriana con azul de carra-
genina, de Evans, de Cancilio, L. F., J. Pharmacol. Exp. --
25

414791

16



- 3 -

Ther. 163, 199-204 (1968).

Los ácidos indol-7-ilacéticos novedosos y los ésteres de la presente invención, también son valiosos intermediarios para la preparación de las 5-(y 7)-benzoilindolin-2-onas de la solicitud copendiente serie No. _____ presentada en la misma fecha que la presente, y para la preparación de ácidos 2-amino-3-(y 5)-benzoilfenilacéticos de la solicitud copendiente serie No. _____ presentada en la misma fecha que la presente.

Consecuentemente, es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos novedosos y útiles, sus composiciones, métodos para producirlos y métodos para su utilización. Otros objetos serán aparentes en lo que sigue, y otros más serán evidentes para quien sea experto en el arte.

En la definición de símbolos de las fórmulas de la presente, y dondequiera que aparezcan en toda la descripción, los términos tienen el siguiente significado:

El término "alquilo inferior" se usa aquí para incluir radicales de cadena recta y ramificada de hasta seis átomos de carbono inclusivo, preferentemente no más de cuatro átomos de carbono, y se ejemplifican mediante grupos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo; butilo; butilo secundario, butilo terciario, amilo, isonamilo, hexilo y similares.

Cuando se hace referencia aquí a halógeno, prefe-



rentemente, aunque no necesariamente, se emplea un halógeno de peso atómico no mayor de 80.

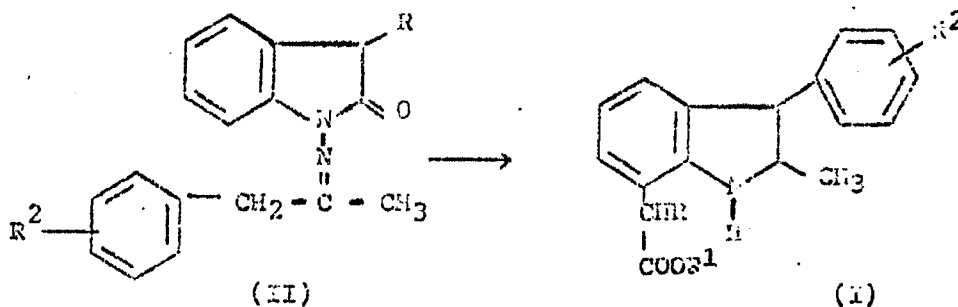
Método de Preparación

5

10

La preparación de los ácidos alfa-(2-metil-3-fenilindol-7-il)-acéticos novedosos y los ésteres (I) pueda obtenerse mezclando y haciendo reaccionar 1-(alfa-metilfenetilidenimino)-indolin-2-onas (II) con una solución alcohólica de cloruro de hidrógeno, para formar el éster (I) y, mediante saponificación del éster, el ácido (I). La secuencia de reacción se ilustra mediante lo siguiente:

15



20

en donde R, R¹ y R² son como se definió anteriormente.

Los materiales de partida para el proceso de la presente invención son las 1-(alfa-metilfenetilidenimino)-indolin-2-onas (II) que son preparadas a partir de 1-aminoindolin-2-onas (III) o de ácidos 2-hidrazinofenilacéticos (IV).

414791

16 MAR



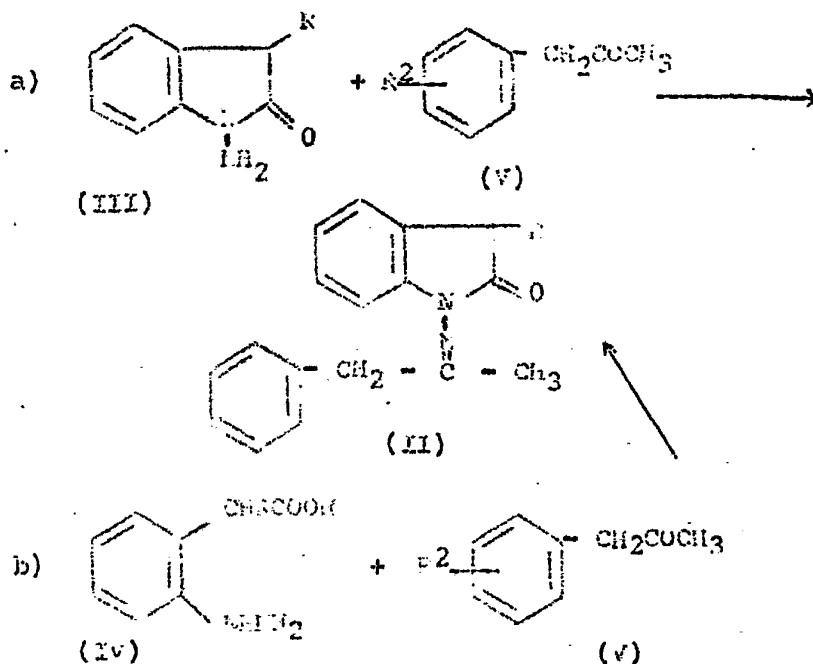
- 5 -

Estos últimos compuestos son preparados mediante el método de Baumgarten y otros, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 3977-3982, - (1960). Las 1-(alfa-metilfenetilidenimino)-indolin-2-onas son preparadas de acuerdo con la secuencia de reacción a)

5

o b):

10



15

20

en donde K y R^2 tienen los valores asignados anteriormente. como un procedimiento general para preparar el material de partida (II), se mezcla entre sí una 1-aminoindolin-2-ona y una fenilacetona adecuadamente sustituida, en un alcohol inferior, preferentemente etanol, y se calienta la mezcla hasta que ocurra la disolución. se añade una cantidad catalítica de ácido acético a la solución tibia, que se ca--



414791

- 6 -

5 luenta durante un período adicional de alrededor de 0.5 hora. Se enfría la mezcla y la 1-(alfa-metilfenetilidenimino)indolin-2-ona se separa de la solución enfriada. Como se muestra en la secuencia de reacción anterior, se puede usar un ácido 2-hidrazinofenilacético en lugar de una 1-aminoindolin-2-ona.

Las preparaciones y ejemplos que siguen se dan con el propósito de ilustrar solamente y, de ninguna manera, limitar la presente invención.

10

Preparación 1

1-(alfa-metilfenetilidenimino)-indolin-2-ona

15 Una mezcla de 10 g. (0.07 mol) de 1-aminoindolin-2-ona y 9.05 g. (0.07 mol) de fenilacetona en 65 ml. de etanol absoluto, se calentó hasta que se disolvió toda la 1-aminoindolin-2-ona. Se trató la solución con 0.5 ml. de ácido acético y se calentó en un baño de vapor durante 15 minutos más. Después de enfriar, se filtró el producto y se trató el filtrado con agua. El producto adicional que precipitó del filtrado fue combinado con el material original y recristalizado en alcohol absoluto; rendimiento: 16 g. (90 por ciento); p. f. 102-104 °C.

20

Análisis calculado para $C_{17}H_{16}N_2O$:

25

414791

16



- 7 -

C, 77.25; H, 6.10; N, 10.60;
Encontrado: C, 77.26; H, 6.16; N, 10.58.

Preparación 2

5

Se prepara otras 1-(alfa-metilfenetilidenimino)-indolin-2-onas: 1-(alfa-metil-p-clorofenetilidenimino)-indolin-2-ona, 1-(alfa-metil-o-fluorfenetilidenimino)-indolin-2-ona, 1-(alfa-metil-p-metoxi-fenetilidenimino)-indolin-2-ona, y 1-(alfa-metil-m-trifluorometilfenetilidenimino)-indolin-2-ona, de la misma manera que en la preparación 1, a partir de las fenilacetonas correspondientes.

10

Preparación 3

15

1-(alfa-metilfenetilidenimino)-3-metilindolin-2-ona

De la misma manera que en la preparación 1, se hace reaccionar 1-amino-3-metilindolin-2-ona con fenilacetona para dar 1-(alfa-metilfenetilidenimino)-3-metilindolin-2-ona.

20

Preparación 4

1-(alfa-metilfenetilidenimino)-3-(n-butil)-indolin-2-ona.

De la misma manera que en la preparación 1, se hace reaccionar 1-amino-3-(n-butil)-indolin-2-ona con fe--



414791

- 8 -

nilacetona para dar 1-(alfa-metilfenetilidenimino)-3-(n-butil)-indolin-2-ona.

EJEMPLO 1

5

alfa-(2-metil-3-fenilindol-7-il)-acetato de etilo

10

Se preparó una solución de cloruro de hidrógeno - etanólico, burbujeando cloruro de hidrógeno seco en 100 ml. de etanol absoluto, hasta que la solución comenzó a hervir. En este punto, se añadió 10 g. (0.04 mol) de 1-(alfa-metil-fenetilidenimino)-indolin-2-ona, y se agitó durante 30 minutos. Se burbujeó cloruro de hidrógeno adicional dentro de la mezcla caliente, hasta que la cromatografía en capa delgada no mostró material de partida restante. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara y el sólido que se separó fue filtrado. Se identificó el sólido como 1-aminoindolin-2-ona. El licor madre fue concentrado y el aceite café residual fue mostrado en espectro de resonancia magnética nuclear como una mezcla de fenilacetona y producto. Se -- destiló el aceite a 165-175°C. (0.5 mm.). El destilado solidificado por enfriamiento fue recriсталizado en ligroína para dar el producto del título (2.2 g.; 21 por ciento) que fundió a 103-109°C.

15

20

Análisis calculado para $C_{19}H_{19}NO_2$:

C, 77.79; H, 6.53; N, 4.77;

**POOR
QUALITY**

414791

16 MAY



- 9 -

Encontrdo: C, 77.60; H, 6.54; N, 4.77;

EJEMPLO 2

Acido alfa-(2-metil-3-fenilindol-7-il)-acético

5 A una solución de 8.0 g. de hidróxido de potasio
en 100 ml. de agua, se añadió 6.0 g. (0.02 mol) de alfa-(2
-metil-3-fenilindol-7-il)-acetato de etilo. Se puso al re
flujo la mezcla durante dos horas, se enfrió, se filtró y
se diluyó el filtrado con un volumen igual de agua. Se a
10 cidificó la solución básica con ácido clorhídrico 3N. El
producto cristalino que se separó fue recolectado, secado y
recristalizado en benceno. El producto pesó 3.7 g. (67 --
por ciento) y fundió a 165°C. (descomposición).

Análisis calculado para $C_{17}H_{15}NO_2$:

15 C, 76.96; H, 5.70; N, 5.28;

Encontrado: C, 77.09; H, 5.70; N, 5.22.

EJEMPLO 3

20 De la misma manera que se dió en el ejemplo 1, -
se preparó:

alfa-[2-metil-3-(p-clorofenil)-indol-7-il]-acetato de etilo,

alfa-[2-metil-3-(o-fluorofenil)-indol-7-il]acetato de etilo,

alfa-[2-metil-3-(p-metoxifenil)-indol-7-il]-acetato de eti-

414791



- 10 -

lo; y

alfa-[2-metil-3-(m-trifluorometilfenil)-indol-7-il]-aceta--
to de etilo, a partir de:

1-(alfa-metil-p-clorofenetilidenimino)-indolin-2-ona,
5 1-(alfa-metil-o-fluorofenetilidenimino)-indolin-2-ona,
1-(alfa-metil-p-metoxifenetilidenimino)-indolin-2-ona, y
1-(alfa-metil-m-trifluorometilfenetilidenimino)-indolin-2-ona.

EJEMPLO 4

10 Acido alfa-[2-metil-3-(m-trifluorometilfenil)-indol-7-il]-
acético.

Cuando, en el procedimiento del ejemplo 2, se usa
una cantidad equimolar de alfa-[2-metil-3-(m-trifluorometil
15 fenil)-indol-7-il]-acetato de etilo, en lugar de alfa-(2-me
til-3-fenilindol-7-il)-acetato de etilo, se obtiene ácido -
alfa-[2-metil-3-(m-trifluorometilfenil)-indol-7-il]-acético.

EJEMPLO 5

20 Alfa-metil-alfa-(2-metil-3-fenilindol-7-il)-acetato de etilo

Cuando, en el procedimiento del ejemplo 1, se usa
una cantidad equimolar de 1-(alfa-metilfenetilidenimino)-3-
metilindolin-2-ona en lugar de 1-(alfa-metilfenetilidenimino)
-indolin-2-ona, se obtiene alfa-metil-alfa-(2-metil-3-fe--

414791

16



- 11 -

nilindol-7-il)-acetato de etilo.

EJEMPLO 6

Alfa-butil-alfa-(2-metil-3-fenilindol-7-il)-acetato de etilo

5 Cuando, en el procedimiento del ejemplo 1, se usa
una cantidad equimolar de 1-(alfa-metilfeneilidenimino)-3-
butilindolin-2-ona, en lugar de 1-(alfa-metilfenetilidenimi
no)-indolin-2-ona, se obtiene alfa-butil-alfa-(2-metil-3- -
fenilindol-7-il)-acetato de etilo.

10 Formulación y Administración

La presente invención contempla también composicio
nes novedosas que contienen los compuestos de la invención,
como ingredientes activos. Al formar las composiciones no-
vedosas de esta invención, se incorpora el ingrediente acti
vo en un vehículo adecuado, ilustrativamente un vehículo --
farmacéutico. Los vehículos farmacéuticos adecuados que --
son útiles para formular las composiciones de esta invención
incluyen: almidón, gelatina, glucosa, carbonato de magnesio,
15 lactosa, malta y similares. Las composiciones líquidas tam-
bién están dentro de la provisión de esta invención, y los -
vehículos líquidos farmacéuticos adecuados incluyen: alcohol
20 etílico, propilenglicol, glicerina, jarabe de glucosa y si-

414791

16 M



- 12 -

milares.

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

1.- Cápsulas.

5 Se prepara cápsulas de 50 mg. y 100 mg. de ingrediente activo por cápsula.

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

Otras formulaciones de cápsula preferentemente contienen una dosis mayor de ingrediente activo y son como sigue:

	<u>Ingredientes</u>	<u>mg. por cpápsula</u>
	Ingrediente activo	100.0
	Lactosa	231.5
	Almidón	99.2
20	Estearato de magnesio	<u>4.3</u>
	Total	435.0

En cada caso, se mezcla uniformemente los ingredientes activos seleccionados con la lactosa, el almidón y el estearato de magnesio, y se encapsula la mezcla.

414791

75



- 13 -

2.- Tabletas.

Una formulación típica para una tableta que contiene 50.0 mg. de ingrediente activo por tableta, se da a continuación. La formulación puede ser usada para otras concentraciones de ingrediente activo, mediante el ajuste ponderal del fosfato dicálcico.

5

10

	<u>Por tableta, mg.</u>
1.- Ingrediente activo	50.0
2.- Almidón de mijo	20.0
3.- Almidón de maíz (pasta)	38.0
4.- Lactosa	90.0
5.- Estearato de calcio	<u>2.0</u>
Total	200.0 mg.

15

20

Se mezcla uniformemente los ingredientes activos, la lactosa, el almidón de mijo y el almidón de maíz. Se granula esta mezcla usando agua como medio de granulación. Los gránulos húmedos son pasados a través de un tamiz de malla 8, y secados a 60-71.1°C. durante la noche. Los gránulos secos son pasados a través de un tamiz de malla número 10 y mezclados con la cantidad apropiada de estearato de calcio, y esta mezcla es convertida entonces en tabletas en una prensa formadora de tabletas adecuada.

25

Varias modificaciones y equivalentes serán aparentes para quien sea experto en el arte, y pueden ser hechas en los compuestos, en las composiciones, en los métodos y en



414791

los procedimientos de la presente invención, sin apartarse de su espíritu o alcance; y por tanto, debe entenderse que la invención ha de estar limitada solamente por el alcance de las reivindicaciones anexas.

5 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 17 de Mayo de 1972, bajo el Nº 254.286, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

15

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:

20

25

1ª.- Un método de producir un ácido α -(2-metil-3-fenilindol-7-il)-acético y sus ésteres de alcohol inferior, eficaces para impedir la respuesta inflamatoria

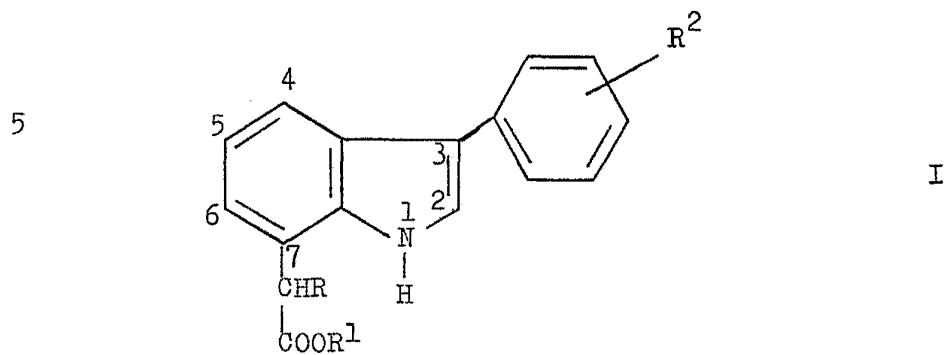
ME

414791



- 15 -

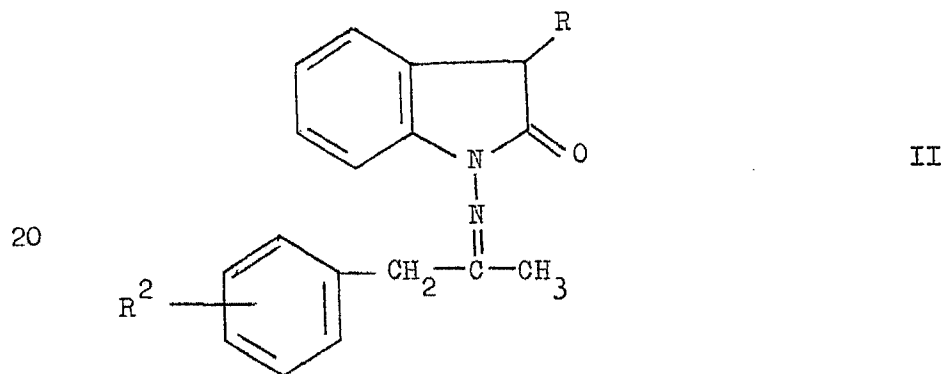
a la irritación pleural, que tiene la fórmula:



10

en donde R y R¹ son hidrógeno o alcoholo inferior y R² es hidrógeno, alcoholo inferior, halógeno o trifluorometilo, caracterizado por mezclar y hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

15



20

25

ME

414791

16 MAYO



- 16 -

en donde R y R² son como se ha definido anteriormente, con una solución alcohólica de cloruro de hidrógeno para formar el éster de fórmula I y opcionalmente saponificar dicho éster para obtener el ácido.

5 2ª.- Método según la reivindicación 1ª, en el cual R y R² son hidrógeno y R¹ es metilo.

3ª.- Método según la reivindicación 1ª, en el cual R, R¹ y R² son hidrógeno.

10 4ª.- Método según la reivindicación 1ª, en el cual R y R¹ son metilo y R² es hidrógeno.

5ª.- Un método de producir un ácido α -(2-metil-3-fenilindol-7-il)-acético y sus ésteres de alcohol inferior.

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

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

16 MAYO 1973

Madrid,

P.A.

Orden de Elsburu
por *[Signature]*

[Handwritten initials]

9-5-73
JAR.