

414802



F.C. 27-V-75

P.- 54.375

AHR Case 240

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.:	C07D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A1 414.802 760201 C07D 20/939

A nombre de A.H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED

entidad norteamericana

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

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 5-(y 7-)-BENZOI LINDOLIN-2-ONAS"

(Clase Internacional C07d)

22.6.73

**POOR
QUALITY**

85437520



414802

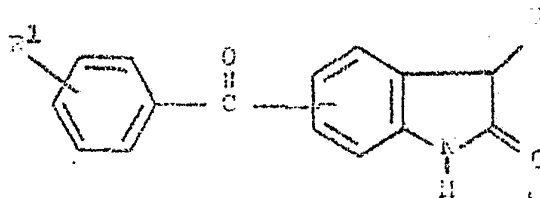
AHR-240

- 1 -

5- (Y 7-) -BENZOLINDOLIN-2-ONAS

CONTENIDO DE LA DESCRIPCION

Se preparan nuevas 5- (y 7-) -benzoindolinas-2- onas de la fórmula:



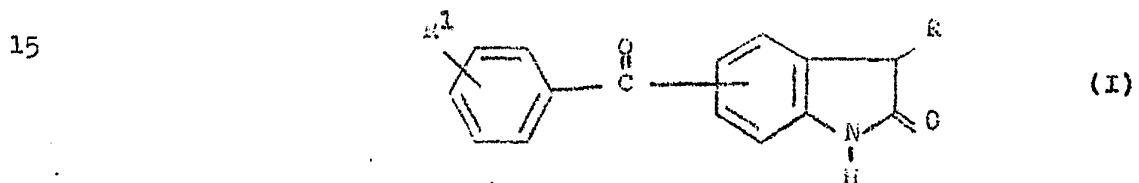
en donde R se selecciona del grupo que consiste de nitrógeno y alquilo inferior, y R¹ se selecciona del grupo que con-



siste de hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, nitro y trifluorometilo; mediante (a) acilación de indolin-2-onas para dar la 5-benzoilindolin-2-ona, y (b) ciclización de ácido 2-acetamido-3-benzoilfenilacético y 2-acetamido-3-benzoilfenilacetato de etilo, para dar las 7-benzoilindolin-2-onas. Los compuestos novedosos son útiles para prevenir la respuesta inflamatoria a la irritación pleuriana.

La presente invención se refiere a indolin-2-onas novedosas y, más particularmente, está relacionada con ciertas 5- (y 7-)benzoilindolin-2-onas, con sus composiciones, y con la producción y uso de las mismas.

La invención está relacionada especialmente con 5- (y 7-)benzoilindolin-2-onas que tienen la fórmula:



20 en donde R es hidrógeno o alquilo inferior, y R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, nitro o trifluorometilo.

Los compuestos de la fórmula I son efectivos para prevenir la respuesta inflamatoria a la irritación pleúrica o pleuriana. La actividad fue demostrada usando una modificación de la prueba de efusión pleuriana con azul de carra-

414802



- 3 -

genina de Evans, de Sancilio, L. P., J. Pharmacol. Exp. -
Ther. 166, 199-204 (1969).

5 Las 5- (y 7-)-benzoinindolin-2-onas de la presente
invención son intermediarios útiles para la preparación
de los novedosos ácidos 2-amino-3-(y 5-)-benzoinfenilacéti-
cos, descritos en la solicitud copendiente serie No. _____
_____ presentada en la misma fecha que la presente.

10 Consecuentemente, es un objeto de la presente in-
vención proporcionar compuestos novedosos y útiles, sus com-
posiciones, métodos para producirlos y métodos para su uti-
lización. Otros objetos se harán evidentes en lo que sigue
y otros más aparecerán para los expertos en el arte.

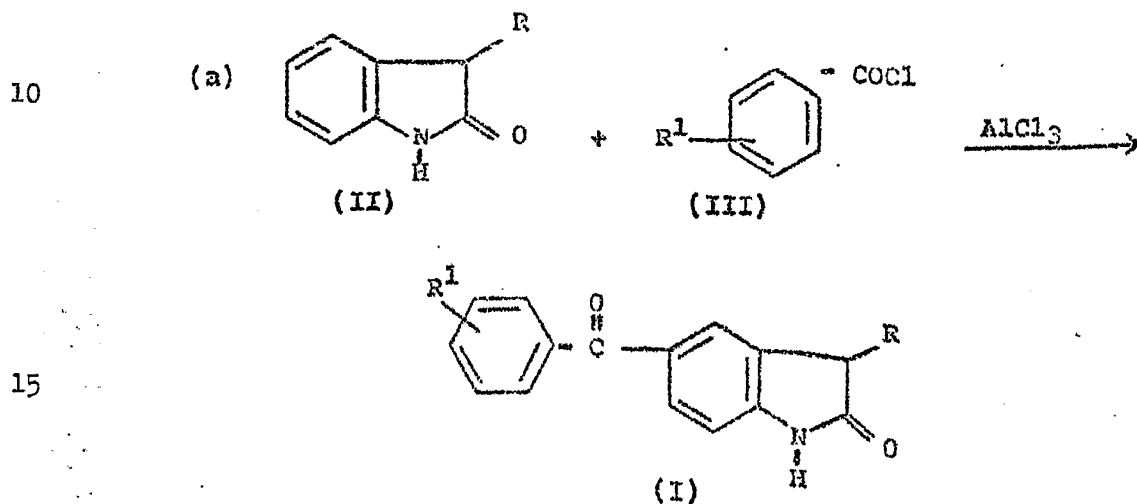
15 En la definición de símbolos en las fórmulas de -
la presente, y dondequiera que aparezcan en toda la descrip-
ción, los términos tienen el siguiente significado.

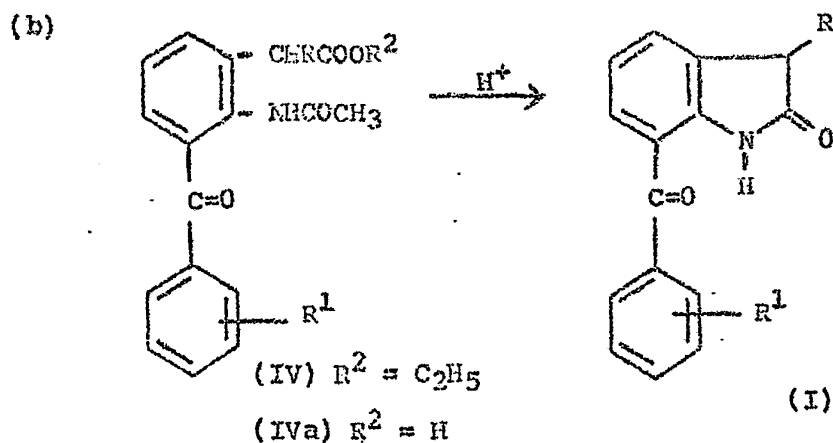
20 El término "alquilo inferior", como se usa aquí, -
incluye radicales de cadena recta y ramificada de hasta seis
átomos de carbono inclusive, preferentemente no más de cua-
tro átomos de carbono, y se ejemplifica por grupos tales co-
mo: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo se-
cundario, butilo terciario, amilo, isoamilo, hexilo y simi-
lares.

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

La preparación de las 5-(y 7-)-benzoilindolin-2-onas puede lograrse: (a) mezclando y haciendo reaccionar una indolin-2-ona (II) con un cloruro de benzóilo (III) para dar una 5-benzoilindolin-2-ona (I), y (b) por ciclización de un 2-acetamido-3-benzoil-fenilacetato de etilo (IV) o un ácido 2-acetamido-3-benzoilfenilacético (IVA) para dar una 7-benzoilindolin-2-ona (I). Las secuencias de reacción son como sigue:





5

10

15

20

La acilación de una indolin-2-ona (II) para dar una 5-benzoylindolin-2-ona (I) se lleva a cabo bajo condiciones de reacción empleadas generalmente en una reacción de Friedel-Crafts; la limitación siendo que R^1 es no reactivo bajo las condiciones de reacción empleadas. La ciclización de 2-acetamido-3-benzoylfenilacetato de etilo (IV) y/o de ácido 2-acetamido-3-benzoylfenilacético (IVa) a una 7-benzoylindolin-2-ona (I), se lleva a cabo en un ácido mineral diluido, en solución.

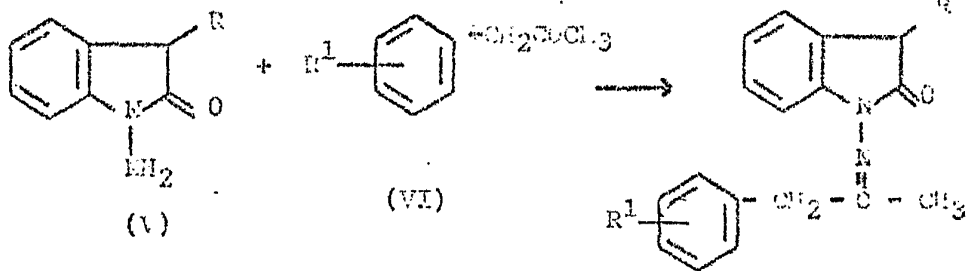
Las indolin-2-onas (II) son comercialmente obtenibles o pueden ser preparadas fácilmente mediante métodos conocidos en el arte, como los descritos por Wentert y otros *J. Am. Chem. Soc.* 81, 3763-3768 (1959).

El 2-acetamido-3-benzoylfenilacetato de etilo (IV) y los ácidos 2-acetamido-3-benzoylfenilacéticos (IVa) son preparados mediante la siguiente secuencia de reacciones,

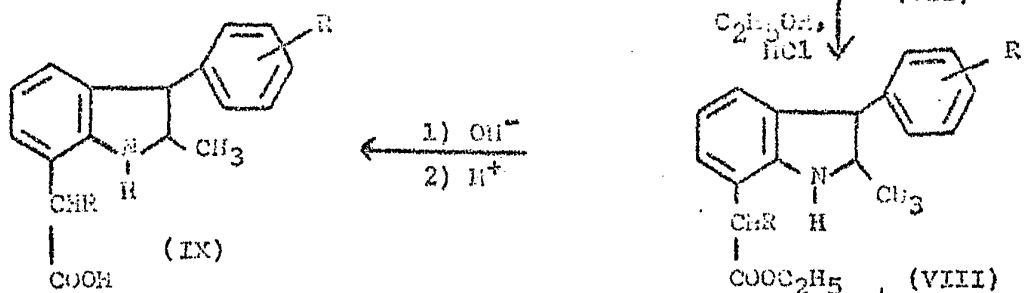


partiendo con 1-aminoindolin-2-onas (V). Estos últimos com-
 puastos son preparados mediante el método de Daungarten y -
 otros, J. Am. Chem. Soc. 82, 3977-3982 (1960).

5

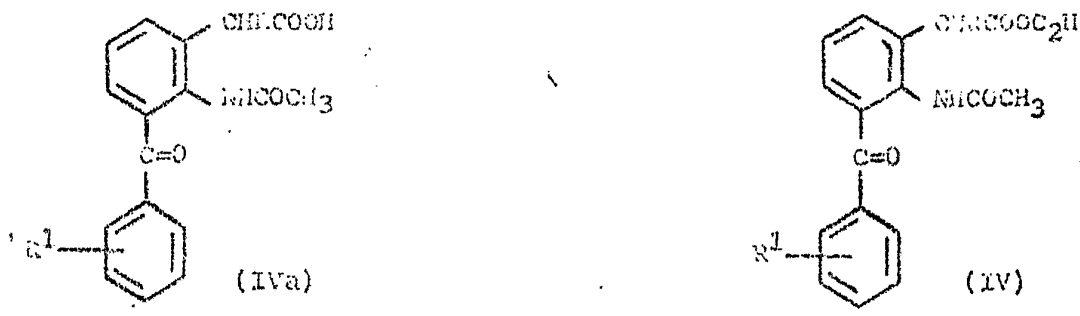


10



15

20



414802



- 7 -

Se hace reaccionar una 1-aminoindolín-2-ona (V) con una fenilacetona (VI) en etanol que contiene una cantidad catalítica de ácido acético, para dar una 1-(alfa-metilfenetilidanimino)-indolín-2-ona (VII). Este último compuesto se calienta en un alcohol inferior, de preferencia etanol, que está saturado con cloruro de hidrógeno, para dar un alfa-(2-metil-3-fenilindol-7-il)-acetato de etilo (VIII), que se trata con ozono en ácido acético para dar un 2-acetamido-3-benzoilfenilacetato de etilo. El material de partida alternativo, un ácido 2-acetamido-3-benzoilfenilacético (IVa), se obtiene mediante hidrólisis básica de un éster (VIII) a un ácido (IV) que se trata con ozono en ácido acético para dar un ácido 2-acetamido-3-benzoilfenilacético (IVa).

PREPARACION 1

1-(alfa-metilfenetilidanimino)-indolín-2-ona.

Una mezcla de 10 g. de 1-aminoindolín-2-ona (0.07 mol) y 9.05 g. (0.07 mol) de fenilacetona en 65 ml. de etanol absoluto, se calentó hasta que se disolvió toda la 1-aminoindolín-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 precipi-

414802



- 3 -

pitó del filtrado fue combinado con el material original y fue recristalizado en alcohol absoluto; rendimiento 16 g. - (90 por ciento); p. f. 102-104°C.

Análisis calculado para $C_{17}H_{15}N_2O$:

5

C, 77.25; H, 6.10; N, 10.60;

Encontrado: C, 77.26; H, 6.16; N, 10.58.

PREPARACION 2

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

10

Se preparó una solución de cloruro de hidrógeno etanólico burbujando cloruro de hidrógeno seco en 100 ml. de etanol absoluto, hasta que comenzó a hervir la solución. En este punto, se añadió 10 g. (0.04 mol) de 1-(alfa-metil-fenilidanimino)-indolín-2-ona, y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se burbujó cloruro de hidrógeno adicional dentro de la mezcla caliente, hasta que la cromatografía en capa delgada no mostró material de partida restante. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y el sólido que se separó de la mezcla de reacción enfriada, fue filtrado. El sólido fue 1-aminoindolín-2-ona. Se concentró el filtrado y el aceite café residual mostró ser, por resonancia magnética nuclear, una mezcla de fenilacetona y producto. Se destiló la mezcla a 165-175°C. (0.4 mm.); el destilado oleoso solidificó por enfriamiento. Se recristalizó el sólido

15

20

414802



- 9 -

en ligroína para dar alfa-(2-acetil-3-fenilindol-7-il)-acetato de etilo, que fundió a 106-109°C. y pasó 2.2 g. (21 por ciento).

Análisis calculado para $C_{19}H_{19}O_2$

5

C, 77.78; H, 6.88; N, 5.34;

Encontrado: C, 77.10; H, 6.84; N, 5.77.

EXPERIMENTO 2

Acido alfa-(2-acetil-3-fenilindol-7-il)-acético.

10

A una solución de 1 g. de hidróxido de potasio en 100 ml. de agua, se añadió 0 g. (0.02 mol) de alfa-(2-acetil-3-fenilindol-7-il)-acetato de etilo. Se puso al reflujo la mezcla durante dos horas. Se filtró la mezcla de reacción enfriada y se diluyó el filtrado con un volumen igual de agua. La acidificación de la solución básica con ácido clorhídrico 3N dio ácido alfa-(2-acetil-3-fenilindol-7-il)-acético, que se recristalizó en benzona; rendimiento 3.7 g. (67 por ciento); p. f. 105°C. (de descomposición).

15

Análisis calculado para $C_{17}H_{17}O_2$

C, 76.66; H, 6.76; N, 6.58;

20

Encontrado: C, 77.09; H, 6.70; N, 6.12.

EXPERIMENTO 3

2-acetilindol-3-yl acetato de etilo



! 10 !

5 Una solución de 5 g. (0.017 mol) de alfa-(2-metil-3-fenilindol-7-il)-acetato de etilo y 75 ml. de ácido acético, se trató con ozono durante 25 minutos. Después de la ozonación, se diluyó la solución de ácido acético con agua y se extrajo con éter. Se lavó los extractos etéreos con agua, con carbonato de sodio al 5 por ciento, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró. La recristalización en isopropanol dio 2.6 g. (47 por ciento) de producto que fundió a 133-134°C.

10

Análisis calculado para $C_{19}H_{19}NO_4$:

C, 70.14; H, 5.89; N, 4.30;

Encontrado:

C, 69.95; H, 5.99; N, 4.12.

PREPARACION 5

15

Acido 2-acetamido-3-benzoilfenilacético

20

Una solución de 2 g. de ácido alfa-(2-metil-3-fenilindol-7-il)-acético en 60 ml. de ácido acético, se trató con ozono durante 15 minutos. Se trató la mezcla de reacción con 10 ml. de agua y se dejó evaporar durante la noche. El residuo (1.7 g.) fue recristalizado en isopropano; rendimiento 1.6 g. (71 por ciento); p. f. 188-190°C.

25

Análisis calculado para $C_{17}H_{15}NO_4$:

C, 68.68; H, 5.06; N, 4.71;

Encontrado:

C, 68.33; H, 5.11; N, 4.58.

414802

26 JUN



- 11 -

PREPARACION 6

Otras 1-(alfa-metilfenetilidenamino)-indolin-2-onas. 1-(alfa-metil-p-clorofenetilidenamino)-indolin-2-ona, 1-(alfa-metil-o-fluorofenetilidenamino)-indolin-2-ona, y 1-(alfa-metil-m-trifluorometilfenetilidenamino)-indolin-2-ona, son preparadas de la misma manera que la preparaci3n 1, a partir de 1-aminoindolin-2-ona y la fenilacetona correspondientemente sustituida.

PREPARACION 7

Otras alfa-(2-metil-3-fenilindol-7-il)-acetatos de etilo.- alfa-[2-metil-3-(p-clorofenil)-indol-7-il]-acetato de etilo; alfa[2-metil-3-(o-fluorofenil)-indol-7-il]-acetato de etilo, y alfa[2-metil-3-(m-trifluorometilfenil)-indol-7-il]acetato de etilo, son preparados de la misma manera que la preparaci3n 2, a partir de la 1-(alfa-metilfenetilidenamino)-indolin-2-ona correspondiente.

PREPARACION 8

Otros 3cidos alfa-(2-metil-3-fenilindol-7-il)-ac3ticos. 3cido alfa-[2-metil-3-(p-clorofenil)-indol-7-il]-ac3tico, 3cido alfa-[2-metil-3-(o-fluorofenil)-indol-7-il]-ac3tico,



tico, y ácido alfa-[2-metil-3-(*m*-trifluorometilfenil)-indol-7-il]-acético, son preparados de la misma manera que la preparación 3, a partir del alfa-(2-metil-3-fenilindol-7-il)-acetato de etilo correspondiente.

5

PREPARACION 9

Otros 2-acetamido-3-benzoilacetatos de etilo. - -
 2-acetamido-3-(*p*-clorobenzoil)-fenilacetato de etilo; 2-acetamido-3-(*o*-fluorobenzoil)-fenilacetato de etilo y 2-acetamido-3-(*m*-trifluorometilbenzoil)-fenilacetato de etilo, son --
 10 preparados en la misma forma que la preparación 4, mediante ozonación de los alfa-(2-metil-3-fenilindol-7-il)-acetatos de etilo correspondientes.

15

PREPARACION 10

Otros ácidos 2-acetamido-3-benzoilfenilacéticos. --
 Acido 2-acetamido-3-(*p*-clorobenzoil)-fenilacético, ácido 2--
 acetamido-3-(*o*-fluorobenzoil)-fenilacético y ácido 2-acetami-
 do-3-(*m*-trifluorometilbenzoil)-fenilacético, son preparados
 20 de la misma manera que la preparación 5, mediante ozonación de los ácidos alfa-(2-metil-3-fenilindol-7-il)-acéticos co--
 rrespondientes.

414802



- 13 -

EJEMPLO 1

7-benzoindolin-2-ona.

Método A.

Una mezcla de 2.5 g. (0.0077 mol) de 2-acetamido-3-benzoinfenilacetato de etilo en 50 ml. de ácido clorhídrico 3N, se puso al reflujo durante una hora. Se filtró la mezcla de reacción y se vació el filtrado en una mezcla de hielo y agua. Se recogió el precipitado y se recristalizó en acetona; rendimiento, 1 g. (55 por ciento); p. f. 154°C.

Análisis calculado para $C_{15}H_{11}NO_2$:

C, 75.94; H, 4.67; N, 5.90;

Encontrado: C, 75.84; H, 4.76; N, 5.78.

Método B.

Una solución de 1.3 g. (0.0044 mol) de ácido 2-acetamido-3-benzoinfenilacético en 15 ml. de ácido clorhídrico 3N, y 15 ml. de ácido acético, se puso al reflujo durante tres horas. Se vació la solución enfriada en agua helada, y la 7-benzoinindolin-2-ona que precipitó fue recolectada y secada.

EJEMPLO 2

5-Benzoinindolin-2-ona

Un loteo agitado de 66 g. (0.5 mol) de cloruro de "



aluminio y 42.5 g. (0.3 mol) de cloruro de bencilo, fue calentado a 150°C. y luego se añadió 133 g. (0.1 mol) de indolín-2-ona, lentamente, a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción agitada se mantuvo a 150-185°C. Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción durante cinco minutos a 185°C., se enfrió y se vació en agua helada. La 5-benzoilindolín-2-ona que precipitó fue recolectada y se recristalizó en metanol; fundió a 92-205°C. El rendimiento fue de 17.5 g. (73 por ciento).

10 Análisis calculado para $C_{15}H_{11}N_1O_2$:

C, 75.94; H, 4.57; N, 5.90;

Encontrado: C, 75.76; H, 4.69; N, 5.92.

EJEMPLO 3

15 Otras 7-benzoilindolín-2-onas. 7-(o-clorobencoil)-indolín-2-ona, 7-(o-fluorobencoil)-indolín-2-ona y 7-(m-trifluorometilbencoil)-indolín-2-ona, son preparadas de la misma manera que en el ejemplo 1, mediante ciclización del 2-acetato-3-benzoilfenilacetato de etilo o del ácido 2-acetato-3-benzoilfenilacético correspondientes.

EJEMPLO 4

Otras 5-benzoilindolín-2-onas. 5-(p-clorobencoil)-

414802



- 15 -

5 11)-indolin-2-ona, 5-(o-fluorobenzoil)-indolin-2-ona, 5-(p-metoxibenzoil)-indolin-2-ona y 5-(m-trifluorometilbenzoil)-indolin-2-ona, son preparadas de la manera descrita en el ejemplo 2, a partir de indolin-2-ona y el cloruro de benzóilo correspondientemente sustituido.

Formulación y Administración

10 La presente invención contempla también composiciones novedosas que contienen los compuestos de la invención como ingredientes activos. Al formar las composiciones novedosas de esta invención, se incorpora el ingrediente activo 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, lactosa, malta y similares. Las composiciones líquidas también están dentro de la provisión de esta invención, y los vehículos farmacéuticos líquidos adecuados incluyen: alcohol etílico, propilenglicol, glicerina, jarabe de glucosa y similares.

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

1.- Cápsulas

25 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
	Almidón	129.0
5	Estearato de magnesio	<u>4.3</u>
	Total	435.0 mg.

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

<u>Ingredientes</u>		<u>Por cápsula, mg.</u>
10	Ingrediente activo	100.0
	Lactosa	231.5
	Almidón	99.2
	Estearato de magnesio	<u>4.3</u>
	Total	435.0

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

2.- Tabletas.

20 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 ajuste en el peso del fosfato dicálcico.

	<u>Por tableta, mg.</u>
1.- Ingrediente activo	50.0

414802

26



- 17 -

	<u>Por tableta, mg.</u>
2.- Almidón de mijo	20.0
3.- Almidón de maíz (pasta)	30.0
4.- Lactosa	90.0
5.- Estearato de calcio	<u>2.0</u>
5 Total	200.0 mg.

5

Se mezcla uniformemente el ingrediente activo, la lactosa, el almidón de mijo y el almidón de maíz. Se granulea esta mezcla usando agua como medio de granulación. Se hace pasar los gránulos húmedos a través de un tamiz de malla ocho, y se seca a 100 - 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 luego a tabletas en una prensa formadora de tabletas accionada.

10

15

Varias modificaciones y equivalentes serán aparentes para quien sea experto en el arte, y pueden ser hechas en los compuestos, las composiciones, los métodos y los procedimientos de la presente invención, sin apartarse del espíritu y alcance de la misma y, por tanto, debe entenderse que la invención debe estar limitada solamente por el alcance de las cláusulas anexas.

20

414802



- 18 -

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 17 de Mayo de 1.972, bajo el Número 254.284, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

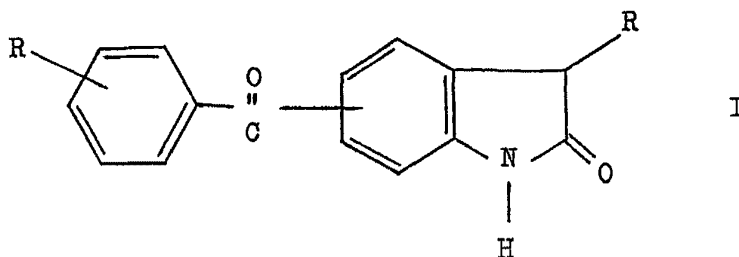
10

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:

15

1ª.- Procedimiento de preparación de 5-(y 7)-benzoilindolin-2-onas eficaces para impedir la respuesta inflamatoria a la imitación pleural, que tienen la fórmula:

20



25

22.6.73

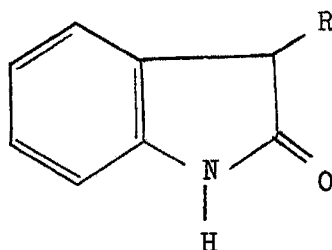
414802 26



- 19 -

en donde R es hidrógeno o alcoholo inferior, y R¹ es hidrógeno, alcoholo inferior, halógeno o trifluorometilo, caracterizado por a) mezclar y hacer reaccionar una indolin-2-ona de fórmula:

5

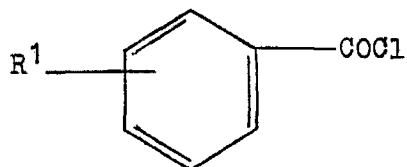


II

10

en la cual R es como se ha definido anteriormente, con un cloruro de benzoilo de fórmula:

15



III

20

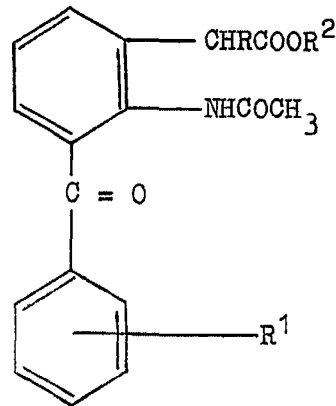
en el cual R¹ es como se ha definido anteriormente, o b) ciclisar un compuesto de la fórmula

25

22.6/73



5



10 en la cual R^1 es como se ha definido anteriormente y R^2 es H ó C_2H_5 .

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la indolin-2-ona se mezcla y se hace reaccionar con cloruro de benzoilo.

15

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se cicliza el 2-acetamido-3-benzoilfenilacetato de etilo o el ácido 2-acetamido-3-benzoilfenilacético.

20

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª a, caracterizado porque R^1 es un grupo metilo o n-butilo sustituido en la posición 3.

5ª.- "Procedimiento de preparación de 5-(y 7-)-benzoilindolin-2-onas".

25

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

22.6.73

414802

26



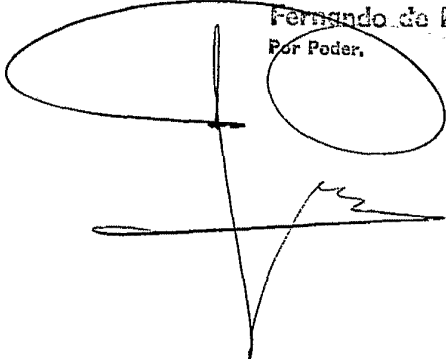
- 21 -


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

26 JUN. 1973

Madrid,

P.A.


Fernando de Eizaburu
Por Poder.


MAY/22.6.73