

416877
416877



P.- 54.763

Hp

F.C. 23-6-75

Int. Cl.:	C07D/A61K
-----------	-----------

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de TROPONWERKE DINKLAGE & CO.

entidad alemana

establecida en Berliner Strasse 220-232, 5 Köln 80
(Mülheim), República Federal Alemana

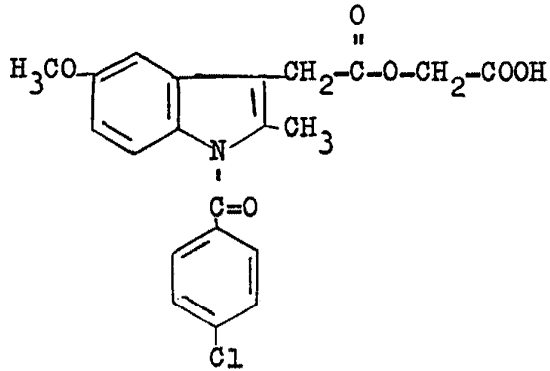
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL NUEVO COM-
PUESTO ACIDO \int I-(PARA-CLOROBENZOIL)-5-METOXI-2-
-METIL-3-INDOL/ACETOXI-ACETICO"
(Clase Internacional C07d)

416877



Objeto de la presente invención es el ácido
[1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indol]-acetoxi-
-acético (en lo sucesivo designado por I), no descrito
hasta ahora, y sus sales formadas con bases farmacoló-
gicamente inócuas. La invención se refiere además a un
procedimiento para la preparación del nuevo compuesto
así como a su empleo en medicamentos, en especial en me-
dicamentos con efecto antiflogístico. El nuevo compues-
to tiene la fórmula estructural

10



15

20

25

En la bibliografía se han atribuido propieda-
des antiflogísticas a algunos compuestos con este esque-
leto químico fundamental con varios núcleos. El represen-
tante de esta clase mejor conocido en la práctica es el
ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indol-acéti-
co (en lo sucesivo designado por II) que ha encontrado
acceso en la medicina humana con la abreviatura química
de Indometacin. Sin embargo, el compuesto tiene una se-

416877



rie de efectos secundarios indeseables.

Así J. SOLINCA (véase *Arzneimittelforschung* 21, No. 11a (1971), página 1834) ha observado muy frecuentemente como efectos secundarios ligeras alteraciones neurosensibles tales como dolores de cabeza, contracciones y dificultades de concentración junto a frecuentes trastornos digestivos con pérdida de apetito, náuseas, dolores de estómago, diarreas, y finalmente ha comprobado algunos casos graves de enterorragias, úlceras de estómago y fenómenos de deficiencia neurológica temporal. G. MORANDI y U. SERNI (véase *Arzneimittelforschung* 21, No. 11a (1971), página 1834) comprobaron que en casi uno de cada diez pacientes la terapia con II tuvo que ser interrumpida a causa de sus efectos secundarios.

Por ello el objetivo de las investigaciones fue sintetizar un compuesto de una clase similar de cuerpos, que al tiempo que tenga una actividad antiflogística igual de buena o mejor, sea menos tóxico que II, y por ello permita esperar menos efectos secundarios.

Se ha encontrado que el nuevo compuesto I se caracteriza por un fuerte efecto antiflogístico. En el edema con caolín de la pata de rata se determinó en una sola administración por vía oral una DE_{50} de 0,50 $\left[\begin{array}{l} 0,67 \\ 0,37 \end{array} \right]$ mg/kg. La DE_{50} se define como la dosis que reduce a la

416877



mitad los edemas de un grupo de animales tratados con I frente a un grupo testigo (los valores indicados entre paréntesis expresan el intervalo de confianza para una probabilidad de error de $P = 5 \%$).

5 Frente a esto, para el compuesto II se calculó una DE_{50} de 1,04 $\left[\begin{matrix} 1,40 \\ 0,83 \end{matrix} \right]$ mg/kg, de forma que con este modelo de ensayo I es aproximadamente el doble de activo que II.

10 La diferencia entre ambos valores de DE_{50} ha sido confirmada estadísticamente.

También en otros dos modelos adicionales de inflamación, las inflamaciones provocadas con formalina y con carragenina en las patas de ratas, la actividad inhibidora del edema de I es más fuerte que la de 15 II. Así una dosis de 1,5 mg/kg de I, administrada una vez por vía oral, inhibe el edema con formalina en un 25 % y el edema con carragenina en un 62 %, mientras que el efecto inhibidor de 1,6 mg/kg de II con una administración igual fué de 13,8 % en el caso del edema 20 con formalina y de 42 % en el del edema con carragenina. También estas diferencias han sido confirmadas estadísticamente.

25 Además, I muestra también una fuerte actividad inhibidora de la inflamación en la artritis provocada en la rata con el complemento o coadyuvante de Freud

416877



(véase por ejemplo E.M. GLENN y J.GREY, AmJ.Vet.Res.

26 (1965) páginas 1180-93); esto tanto frente a los fe

nómenos de inflamación primaria que aparecen en el lu-

gar de inyección como también frente a los fenómenos

5 de inflamación generalizada que aparecen después de unos
14 días. El efecto antiflogístico de una dosis diaria
de 3,5 mg/kg de I por vía oral es considerablemente más
fuerte que el de la dosis diaria equimolar de 3 mg/kg
de II.

10 Además se pudo comprobar también la superio-
ridad de I frente a II en el ensayo de Mizushima. Del
ensayo de Mizushima es conocido que agentes antiflogís-
ticos potentes inhiben el enturbiamiento de la albúmi-
na de forma directamente proporcional a su potencia an-
15 tiflogística (véase Arch. int. Pharmacodyn. 149 (1964),
1, y 157 (1965), 115).

Para la sal sódica de I se calculó en este en-
sayo una DE_{50} de 0,07 mg/ml, es decir, que con esta con-
centración la magnitud del enturbiamiento de la albúmi-
20 na se inhibió en un 50 %. El análisis químico llevado
a cabo simultáneamente mostró que este efecto protector
es atribuible sólo al compuesto I intacto.

Frente a esto, con II fue necesaria una con-
centración de 0,13 mg/ml para obtener el efecto corres-
pondiente.
25

416877



Un ensayo característico adicional para la evaluación de la actividad de las sustancias no esteroídicas con efecto antiflogístico es el método descrito por D.A.Gerber, N.Cohen y R.Giustra (véase Biochem. Pharmacol. 16 (1967) 115) acerca de la influencia del comportamiento fisico-químico de la albúmina natural, por ejemplo la influencia sobre la velocidad de reacción de los grupos sulfhidrilo contenidos en el suero con ácido 2,2'-dinitro-5,5-ditio-dibenzoico. En una gama de concentraciones de 0,5 - 3 milimoles del compuesto I/litro se determinó un aumento de la velocidad de reacción de 105 - 335 % frente a un aumento de 39 - 272 % para concentraciones correspondientes de II. Puesto que según Gerber y otros.(locus citatus.) el aumento porcentual de la velocidad de reacción es directamente proporcional a la actividad antiflogística, de este ensayo "in vivo" se puede deducir también una mayor actividad de I en comparación con II; esto es válido sobre todo para la gama de concentraciones inferiores (105 : 39), que son las más similares a las concentraciones alcanzables en terapéutica. También en este ensayo el compuesto I intacto es activo por sí sólo de modo reconocible.

Un interesante criterio adicional acerca de la actividad de un fármaco es la fijación a albúmina. Tal como es sabido, en el suero los fármacos están fijados en parte a albúmina y únicamente aquellas porciones que

416877

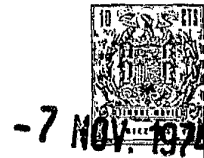


no están fijadas a albúmina son responsables de la aparición de la actividad biológica. En la comparación de la fijación a albúmina de I y de II, realizada según el método de la ultracentrifugación (véase entre otros H. Büttner y E. Portwich, *Arzneimittelforsch.* 11 (1961), 1133, o W. Schotan, *Arzneimittelforsch.* 15 (1965), 1433), resultó para I una concentración de I no fijado a proteína o albúmina en el suero más alta que para II. Con empleo de albúmina humana la diferencia fue de aproximadamente 60 %, es decir, para concentraciones de albúmina iguales y concentraciones equivalentes de sustancia, los valores de I no fijado a albúmina son aproximadamente 60 % más altos que los de II. Los valores encontrados para II están en concordancia con los descritos en la bibliografía (véase E. Hvidberg y otros., *Eur. J. clin. Pharmacol.* 4 (1972), 119). Por consiguiente, en este ensayo también es de esperar una mayor actividad de I, o es necesaria una dosis menor de I, lo que de nuevo puede ser ventajoso desde un punto de vista toxicológico.

Como mostraron experiencias con perros, I se resorbe bien después de administración por vía oral y es reconocible en el organismo como molécula inalterada a lo largo de varias horas.

Los datos de toxicidad (DL_{50}) de ambos compues

416877



tos son los siguientes:

5 Para I, después de una sola administración por vía oral, 55,5 mg/kg en el ratón y 38,9 mg/kg (con empleo de la sal sódica de I) en la rata. Los datos correspondientes para II son 18,4 y 24,5 mg/kg respectivamente. Por consiguiente I posee, junto con una menor toxicidad, una actividad antiflogística claramente mayor que II, por lo que en su empleo en medicina es de esperar una mayor amplitud terapéutica.

10 Otro objeto de la invención es además la preparación del nuevo compuesto I. Esta preparación se puede efectuar desdoblado por hidrogenación su éster ben-
cílico en forma conocida por sí. De preferencia se trabaja en este caso en presencia de catalizadores con efecto
15 hidrogenante. En especial son adecuados catalizadores metálicos del grupo 8º del Sistema Periódico, por ejemplo paladio finamente dividido. El desdoblamiento por hidrogenación se puede llevar a cabo en un disolvente
20 inerte. La hidrogenación se realiza por ejemplo a temperatura ambiente o a temperaturas sólo ligeramente elevadas.

 El compuesto I se puede preparar de diferentes maneras. Su preparación puede realizarse por ejemplo

25 A) condensando 4-metoxi-fenilhidrazina o sus sales, con

416877



- éster bencílico de ácido levulinoil-oxiacético según el método de Fischer para formar éster bencílico de ácido (5-metoxi-2-metil-3-indolacetoxi)-acético acilando a continuación la sal de metal alcalino de éste con cloruro de p-clorobenzoilo para formar éster bencílico de ácido [1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolacetoxi]-acético y separando después el grupo bencilo por hidrogenación catalítica (véase el esquema de fórmulas A), o
- 5
- 10 B) condensando N⁽¹⁾-(4-metoxifenil)-4-cloro-benzohidrazida, con éster bencílico de ácido levulinoil-oxiacético, según el método de Fischer para formar éster bencílico de ácido [1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolacetoxi]-acético y separando a continuación el grupo bencilo por hidrogenación catalítica (véase el esquema de fórmulas B), o
- 15
- 20 C) condensando la sal de metal alcalino de ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indol-acético con éster bencílico de ácido cloro-acético o bromo-acético y separando a continuación el grupo bencilo por hidrogenación catalítica (véase el esquema de fórmulas C), o
- 25 D) Haciendo reaccionar éster bencílico de ácido levulinoil-oxiacético con 4-metoxi-fenilhidrazina para formar la correspondiente hidrazona, acilando ésta con

416877

53



- 5 cloruro de p-cloro-benzoilo, sometiendo a continua-
ción a una condensación indólica según Fischer, y
desbencilando el éster bencílico de ácido [I-(p-clo-
ro-benzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolacetoxi]-acéti-
co, así formado, por hidrogenación catalítica (véa-
se el esquema de fórmulas D), o
- 10 E) acilando éster bencílico de ácido (5-metoxi-2-metil-
-3-indolacetoxi)-acético con el anhídrido mixto de
ácido p-cloro-benzoico y de un éster monoalcohílico
de ácido carbónico en presencia de bases, y separan-
do a continuación el grupo bencilo por hidrogenación
catalítica (véase el esquema de fórmulas E).

15 El ácido libre I se puede transformar en sus
sales de modo conocido por sí. A este respecto entran
en consideración bases inorgánicas y orgánicas usuales
y farmacológicamente inócuas. Por regla general se pre-
fieren sales solubles en agua o en soluciones acuoso-al-
cohólicas, como por ejemplo sales de metales alcalinos.
Para la evaluación farmacológica del nuevo compuesto
20 I la sal sódica muestra en particular un fenómeno inte-
resante. Si se disuelve la sal sódica del compuesto II
del estado conocido de la técnica en agua o en agua/al-
cohol, aparece prácticamente enseguida un enturbiamien-
to de la solución con descomposición incipiente del com-
25 puesto II. Por el contrario si se disuelve la sal sódica

416877



ca del compuesto I según la invención en tales líquidos
acuosos o acuoso-alcohólicos, la solución permanece
transparente durante un intervalo de tiempo considera-
ble. Por ello las soluciones recién obtenidas de la sal
5 sódica son inyectables y en especial son también adecua-
das para la inyección por vía intravenosa.

El éster bencílico de ácido levulinóil-oxia-
cético y la 4-metoxi-fenilhidrazina, empleados como com-
puestos de partida para el procedimiento según A, son
10 conocidos de la bibliografía. El último compuesto se pu-
de usar como base libre; sin embargo, a causa de su es-
tabilidad relativamente reducida, es conveniente emplear
sus sales con ácidos inorgánicos, en especial el clorhi-
drato. No obstante se pueden emplear también derivados
15 de la 4-metoxi-fenilhidrazina, por ejemplo la sal sódica
del ácido 4-metoxi-fenilhidrazin-(β)-sulfónico. Como
agentes diluyentes se pueden emplear alcoholes como me-
tanol, etanol, propanol, isopropanol; en el presente ca-
so es especialmente conveniente el alcohol bencílico,
20 puesto que con él se excluye el riesgo de una transeste-
rificación.

Como agente de condensación se pueden emplear
todos los agentes de fijación de bases. A ellos pertene-
cen ácidos minerales como ácido clorhídrico, ácido sul-
25 fúrico concentrado, ácido fosfórico o también cloruro de

416877



zinc, y por otro lado ácidos alifáticos inferiores como, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético y ácido propiónico. Especialmente ventajoso es el empleo de ácido acético glacial, que al mismo tiempo puede ser empleado también como disolvente, o una mezcla de ácido acético glacial y de ácido clorhídrico.

5
10
15
Las temperaturas de reacción pueden variarse en un amplio intervalo. En general se trabaja a temperaturas entre la temperatura ambiente y 100°C. En la parte inferior del intervalo de temperaturas la reacción transcurre más lentamente, pero proporciona productos de condensación muy puros; en la parte superior del intervalo de temperaturas la reacción tiene lugar más rápidamente, pero los productos de condensación resultan en una forma menos pura.

20
25
La acilación subsiguiente con cloruro de p-clorobenzoylo del éster bencílico de ácido (5-metoxi-2-metil-3-indolacetoxi)acético obtenido en la condensación precedente se lleva a cabo convenientemente pasando por su sal sódica. La preparación de la sal sódica se realiza de preferencia empleando hidruro sódico o fenil-sodio. Como agentes diluyentes y de suspensión se ha acreditado dimetilformamida, y en el caso del hidruro sódico se han acreditado también suspensiones en aceite mineral. Las temperaturas de reacción están en el inter-

416877



5
valo desde -10 hasta +10°C, en especial desde 0 hasta 5°C. Es especialmente adecuado el empleo de hidruro sódico en dimetilformamida, puesto que la acilación posterior con cloruro o con bromuro de p-clorobenzoilo puede ser llevada a cabo en el mismo agente diluyente y a la misma temperatura en una operación sin aislamiento de los productos intermedios.

10
Para la realización de la acilación por cada 1 mol de la sal sódica de indol se añaden de 1 a 3 moles del halogenuro de ácido, en especial de 1,5 a 2 moles, en exceso.

15
La posterior separación del grupo bencilo a partir del éster bencilico de ácido [1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolacetoxi]-acético, preparado por el método precedente, se realiza convenientemente por hidrogenación sobre un catalizador de palacio-carbón. Como agentes diluyentes entran en consideración aquí todos los disolventes orgánicos inertes. A ellos pertenecen de preferencia hidrocarburos superiores como bencina, tolueno, xileno, éteres como éteres alifático superiores, éteres cicloalifáticos como dioxano, tetrahidrofurano, pero también alcoholes alifáticos inferiores como etanol e isopropanol. Especialmente preferidos son dimetilformamida y acetato de etilo. Las
20
25
temperaturas de reacción en la hidrogenación pueden va

416877



riarse entre 20 y 60°C, y se prefieren temperaturas al
rededor de 20°C.

5 La preparación del compuesto I según la inven
ción por el procedimiento B puede realizarse en condi
ciones análogas a las mencionadas para el procedimien
to A. Para la condensación indólica según Fischer se
emplean en este caso, en lugar de 4-metoxi-fenilhidra
zina o sus sales, la N⁽¹⁾-(p-metoxi-fenil)-p-cloro-ben
zohidrazina o sus sales con ácidos inorgánicos, en es
10 pecial el clorhidrato, igualmente conocidos en la biblio
grafía.

Si el compuesto I según la invención se debe
preparar por el procedimiento C, convenientemente se
transforma el ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-
15 -3-indol-acético; empleado como compuesto de partida,
en primer término en la sal sódica o potásica. En el ca
so de la sal sódica se disuelve el ácido en un alcohol
alifático inferior, como por ejemplo, alcohol metílico,
alcohol etílico o alcohol isopropílico, y se mezcla es
20 ta solución con una solución de una cantidad equivalen
te de KCH en alcohol. Después de la concentración por
evaporación de la solución en vacío a temperaturas que
no deben sobrepasar de 20°C, el residuo se calienta su
avemente, de preferencia a 50°C, durante varias horas
25 con una solución de cantidades equimoleculares del és-

416877



ter fenílico de ácido bromoacético en dimetilformamida. Un método de preparación de I especialmente elegante y por lo tanto preferido consiste en disolver ácido 1-(p-cloro-benzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indol-acético
5 en dimetilformamida, mezclar por agitación con la cantidad equivalente de carbonato sódico en forma de polvo y a continuación calentar con una cantidad equivalente de éster bencílico de ácido bromoacético o cloroacético. La hidrogenación subsiguiente se realiza como se
10 indicó en el procedimiento A.

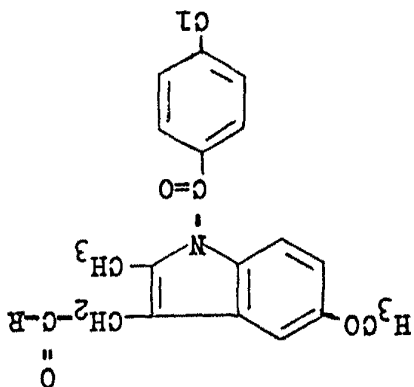
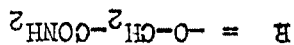
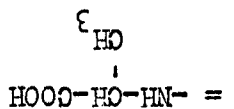
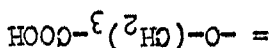
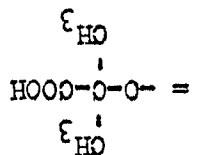
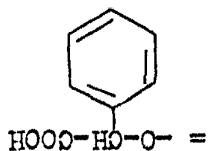
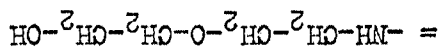
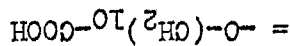
Un método adicional para la preparación del compuesto I según la invención es la acilación de éster bencílico de ácido (5-metoxi-2-metil-3-indol-acetoxi)-
-acético y la separación posterior del grupo bencilo.
15 Como agente de acilación se emplea aquí convenientemente el anhídrido mixto de ácido p-clorobenzoico con un éster monoalcohílico de ácido carbónico. La reacción tiene lugar por simple mezclado de los ingredientes de reacción y calentamiento lento a 200°C hasta la terminación
20 del desprendimiento de dióxido de carbono que se inicia a alrededor de 80°C. Convenientemente se emplea un exceso de anhídrido, de preferencia en la proporción de 1 : 2 a 1 : 3. La reacción tiene lugar en presencia de cantidades catalíticas de una base orgánica. Como tal
25 se pueden emplear, entre otras, quinoleína, piridina,

416877



y en especial trietil-amina. La hidrogenación subsiguiente del éster bencílico de ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indol-acetoxi-acético formado se lleva a cabo como se describe en A.

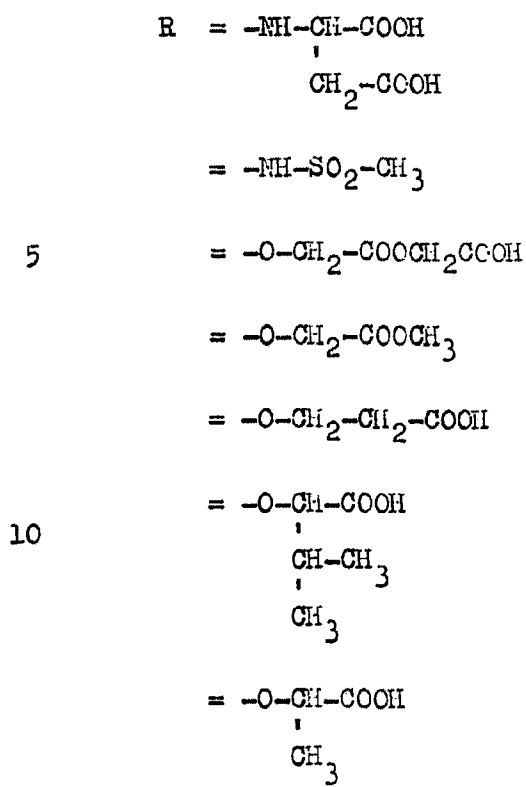
5 La fuerte actividad antiflogística, ampliamente superior a lo conocido actualmente, del nuevo compuesto I con su toxicidad simultáneamente menor representa un caso absolutamente único en el marco de la clase de compuestos aquí considerada. Numerosos derivados
10 íntimamente relacionados en cuanto a estructura con los compuestos I y II, que tienen el esqueleto fundamental de varios núcleos aquí mostrado, se ensayaron en cuanto a su actividad antiflogística. En todos los casos se comprobó que no se pudieron obtener ni la actividad
15 del compuesto II conocido ni mucho menos el efecto fuertemente mejorado del compuesto I según la invención. Para ello se investigaron los siguientes derivados, íntimamente relacionados estructuralmente:



416877



416877



15

El efecto antiflogístico de todos estos compuestos está muy por debajo de la actividad del compuesto I según la invención, pero también muy por debajo de la actividad de II. Con el mejor compuesto en cuanto a actividad se pudo conseguir aproximadamente 1/10 de la actividad de I, y en numerosos casos se obtuvo en el mejor de los casos 1/100 de la actividad de I o nada en absoluto.

20
25

Las nuevas sustancias activas se pueden transformar en forma conocida en las formulaciones usuales como

416877



5 mo tabletas, cápsulas, grageas, píldoras, granulados, supositorios, pomadas, pastas, cremas, lociones, polvos para espolvorear, soluciones, jarabes, emulsiones, etc. Las formulaciones se pueden obtener con empleo de substancias auxiliares. Como substancias auxiliares entran en consideración materiales de carga, agentes disgregantes, aglutinantes, lubricantes y antiadherentes. Los materiales de carga son entre otros fécula de maíz, lactosa, azúcar de leche, cloruro sódico y almidón.

10 A los agentes disgregantes pertenecen fécula de maiz, ácido algínico y sus alginatos.

Como aglutinantes se pueden emplear gelatina, polivinil-pirrolidona, jarabe de azúcar, almidón y engrados.

15 Como lubricantes pueden servir talco, almidón, y polietilen-glicoles sólidos.

A los agentes antiadherentes utilizables pertenecen estearatos de calcio y de magnesio, ácido esteárico y parafinas líquidas.

20 Como masa excipiente para supositorios son adecuados grasas duras y triglicéridos.

Ejemplo para una tableta con 15 mg de substancia activa:

25

416877



- 5 15 mg de substancia activa I
65 mg de lactosa
60 mg de fécula de maíz
5 mg de polivinil-pirrolidona
4 mg de talco
1 mg de estearato de magnesio
150 mg
Ejemplo para un supositorio:
50 mg de substancia activa I
10 1950 mg de grasa dura
2 g

15 El compuesto I según la invención se puede emplear en medicamentos para combatir enfermedades del sector reumático. Para la administración por vía oral son adecuados por ejemplo 15 - 30 mg/dosis en administración de dos a tres veces diarias.

20 Para supositorios se pueden emplear dosis de 50 mg. Para la administración local son adecuados preparados semisólidos y líquidos con 2 a 5 % de contenido de substancia activa.

Ejemplo 1

a)

Ester bencílico de ácido /1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolacetoxi/7-acético

25 5 g (0,016 moles) de clorhidrato de N⁽¹⁾-(p-

416877



-metoxifenil)-p-cloro-benzohidrazida y 4,75 g (0,018 moles) de éster bencílico de ácido levulinoil-oxiacético se calientan durante tres horas a 60°C en 25 ml de ácido acético glacial. A continuación se concentra el disolvente por evaporación en vacío, el residuo se recoge en cloroformo y la solución se lava a neutralidad por extracción por agitación con solución de bicarbonato sódico y a continuación con agua. Después del secado de la solución en cloroformo se cromatografía ésta sobre óxido de aluminio, se concentra el eluato por evaporación y el aceite viscoso que queda como residuo se hace cristalizar por adición de éter. El compuesto funde a 94 - 95°C. El rendimiento es de 4,1 g (= 50,7 % del teórico).

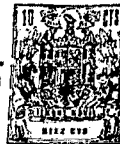
b)

15 Acido Δ 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indol-acetoxi-7-acético

20 25,4 g (0,050 moles) de éster bencílico de ácido Δ 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indol-acetoxi-7-acético se disuelven en 400 ml de ácido acético glacial y se hidrogenan a la temperatura ambiente con 2,0 g de paladio sobre carbón. Al término de la absorción de hidrógeno (1 hora) se separa el catalizador por filtración, el producto filtrado se concentra en vacío y el compuesto se hace cristalizar por adición de éter de petróleo.

25 El compuesto funde a 149,5 hasta 150,5°C (determinado con

416877



un micro-bloque de Kofler), el rendimiento es de 19,4 g
(= 93 % del teórico)

Para $C_{21}H_{18}ClNO_6$

calculado: C 60,72 %; H 4,36 %; Cl 8,52 %; N 3,36 %;

5 encontrado: C 61,36 %; H 4,39 %; Cl 8,43 %; N 3,39 %.

La sal sódica se obtiene en la valoración de una solución del ácido en metanol con una solución de sodio en metanol.

10 Ejemplo 2

a)

Ester bencílico de ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indol-acetoxi-acético

15 5,2 g de p-metoxi-fenilhidrazina se suspenden en 25 ml de ácido acético glacial y 90 ml de agua y se mezclan lentamente, con agitación y a temperatura ambiente, con 10 g de éster bencílico de ácido levulinoil-oxiacético. Después de agitar durante una hora la mezcla se extrae por agitación con tolueno, la solución en tolueno
20 se lava hasta neutralidad con agua, se seca y se concentra. Se obtienen 15,1 g de (p-metoxifenil)hidrazona de éster bencílico de ácido levulinoil-oxiacético en forma de aceite parduzco, que no se purifica, sino que se disuelve en 25 ml de piridina absoluta, se mezcla luego con
25 100 ml de éter, y se mezcla a 0°C con una solución de

416877

-5



8,7 g de cloruro de p-clorobenzoilo en 50 ml de éter con introducción de nitrógeno. Después de poner en ebullición durante dos horas bajo nitrógeno la solución se enfría, se lava hasta neutralidad con agua, se seca y se evapora. Se obtienen 19 g (rendimiento bruto) de N⁽²⁾-(p-clorobenzoil)-N⁽²⁾-(p-metoxifenil)-hidrazona de éster bencílico de ácido levulinoil-oxiacético. Este producto se transforma ulteriormente sin purificación, recogéndolo en 75 ml de ácido acético glacial y calentándolo durante 5 horas a 80°C. Después de la evaporación del ácido acético glacial en vacío, tiene lugar el tratamiento como se describe en el ejemplo 1. El rendimiento de éster bencílico de ácido ΔI-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indol-acetoxi-acético es de 11 % (del teórico, referido a la hidrazina empleada pasando por todas las etapas).

b)

Acido ΔI-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indol-acetoxi-acético

50,6 g (0,1 moles) de éster bencílico de ácido ΔI-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indol-acetoxi-acético se hidrogenan en 300 ml de dimetilformamida absoluta en presencia de 5 g de paladio al 5 por ciento sobre carbón a 20° C y en un período de 15 minutos, con absorción de la cantidad calculada de hidrógeno. Al producto de la hidrogenación, filtrado sobre Kieselgur (tierra de

416877

-5



infusorios), se añaden, hasta que empieza a aparecer un enturbiamiento, unos 200 ml de agua y se deja que la solución cristalice a 5°C. El producto cristalizado se filtra con succión, se lava con agua y se seca en vacío. El rendimiento de ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indol-acetoxi-acético es de 39 g (= 94 % del teórico). El compuesto funde a 148 - 149°C, determinado en el dispositivo de Mettler para PF.

Ejemplo 3

10 180 g (0,503 moles) de ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indol-acético se disuelven en 900 ml de dimetilformamida, se hacen reaccionar con 35 g de carbonato potásico anhidro triturado y se agitan durante 45 minutos a 50°C. A continuación se añaden 128 g (0,558 moles) de éster bencílico de ácido bromoacético y la mezcla se agita durante 3 horas a 50°C. Después de la evaporación de la dimetilformamida en vacío se disuelve el residuo en cloroformo, se lava varias veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y después se cromatografía sobre Al₂O₃. Se concentra el eluato por evaporación y el residuo se recrystaliza en alcohol. El éster bencílico de ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indol-acetoxi-acético formado funde a 93 - 94°C, y el rendimiento es de 81 % del teórico. Este éster bencílico se transforma en el ácido libre como en los ejemplos 1 ó 2.

15

20

25

416877



Ejemplo 4

1,83 g (0,005 moles) de éster bencílico de ácido (5-metoxi-2-metil-3-indol-acetoxi)-acético se mezclan con 5 g (0,022 moles) del anhídrido mixto del éster mono etílico de ácido carbónico y ácido p-clorobenzoico y con 0,1 ml de trietil-amina y se calientan lentamente a 120-130°C (temperatura del baño). Al término del desprendimiento de CO₂ (30 minutos) se enfría la mezcla, se disuelve en acetato de etilo, después se lava con una solución de sal común (cloruro sódico) y la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico. La solución se filtra, se concentra y se hace cristalizar el compuesto por adición de éter. El rendimiento de éster bencílico de ácido [1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indol-acetoxi]-acético es de 0,7 g (= 28 % del teórico), y el compuesto funde a 93 - 94°C. El éster se transforma en el ácido libre del modo descrito.

Ejemplo 5

0,51 g de una suspensión de hidruro sódico en 20 ml de dimetilformamida se hacen reaccionar con 1,84 g de éster bencílico de ácido (5-metoxi-2-metil-3-indol-acetoxi)-acético en 19 ml de dimetilformamida, se agitan durante 20 minutos a 0°C bajo nitrógeno y a continuación se añaden 1,19 ml de cloruro de p-clorobenzoil. La mezcla se agita durante 5 horas bajo nitrógeno a una

416877



5 temperatura de 0 a 5°C, y a continuación se vierte en 115 ml de éter, 115 ml de ácido acético glacial y 230 ml de agua helada. Se separan las capas y la fase acuosa se extrae varias veces por agitación con éter. Las fases etéreas reunidas se lavan con agua, se secan y se concentran por evaporación en vacío. Se obtienen 1,7 g de un producto bruto, que se purifica por cromatografía en ciclohexano-ácido acético glacial (3 : 1) sobre Kieselgur (tierra de infusorios). Rendimiento 0,3 g (= 11,9 % del teórico)

10 de punto de fusión 92 - 94°C. El éster bencílico de ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indol-acetoxi-acético formado se transforma en el ácido libre del modo descrito.

15 La preparación del éster bencílico de ácido (5-metoxi-2-metil-3-indol-acetoxi)-acético se realiza en la forma que se describe seguidamente:

20 225 g de clorhidrato de 4-metoxi-fenilhidrazina al 92 % y 347 g de éster bencílico de ácido levulinoil-oxiacético se suspenden en 1,3 litros de ácido acético glacial y se agitan durante 1 día a la temperatura ambiente. A continuación se eleva lentamente la temperatura hasta 50°C y se agita otras 3 horas más. Acto seguido se separa la mayor parte del ácido acético glacial por destilación en vacío y el residuo se vierte sobre agua helada.

25 La fase acuosa se extrae varias veces con tolueno, los

416877

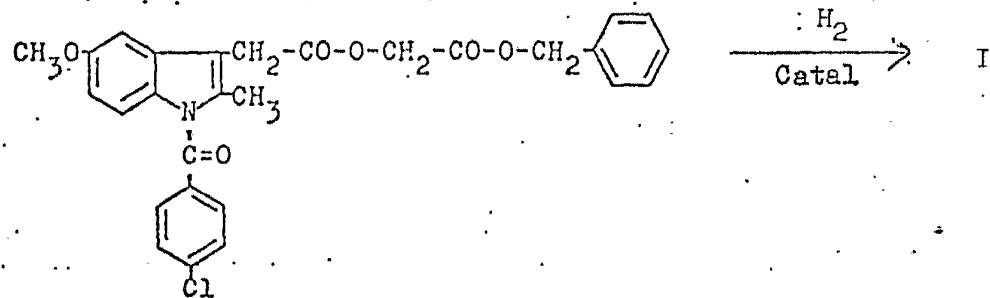
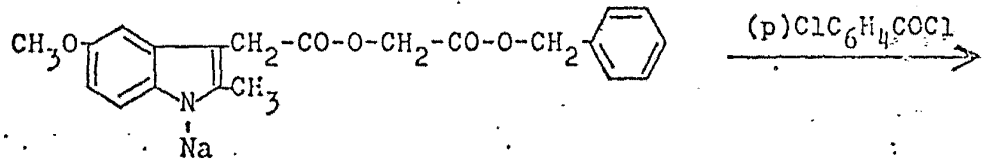
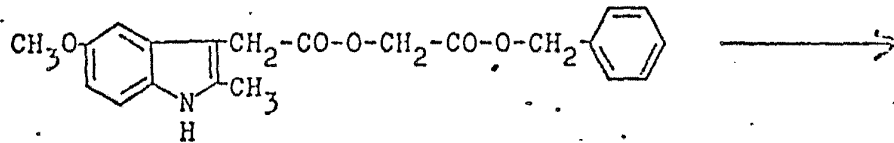
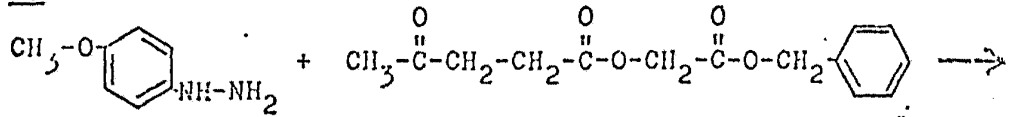


5 extractos en tolueno reunidos se lavan con una solución de carbonato sódico y después con agua, se secan, se evaporan y el residuo se somete a una destilación molecular en vacío. Se obtienen 328 g (= 74 % del teórico) de éster bencílico de ácido (5-metoxi-2-metil-3-indol-acetoxi)-acético de punto de ebullición 210°C a 0,001 torr.

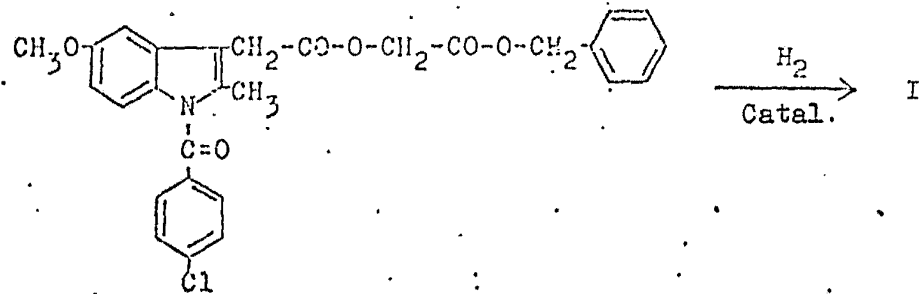
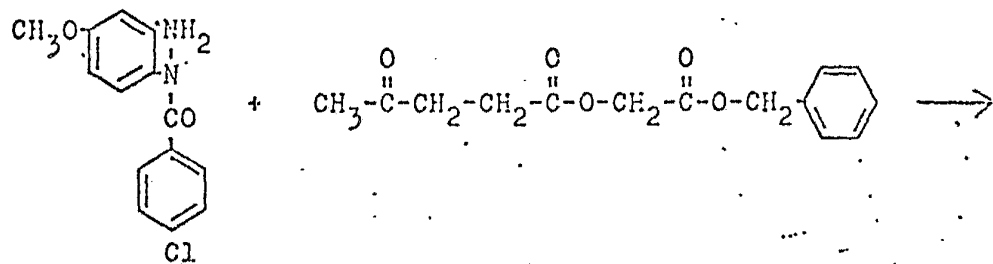
416877

Esquemas del procedimiento

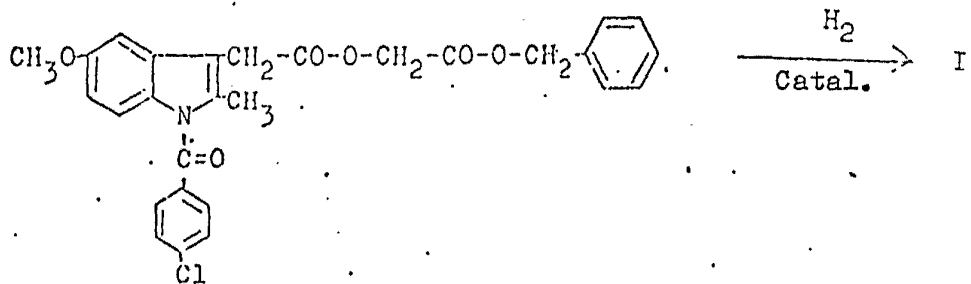
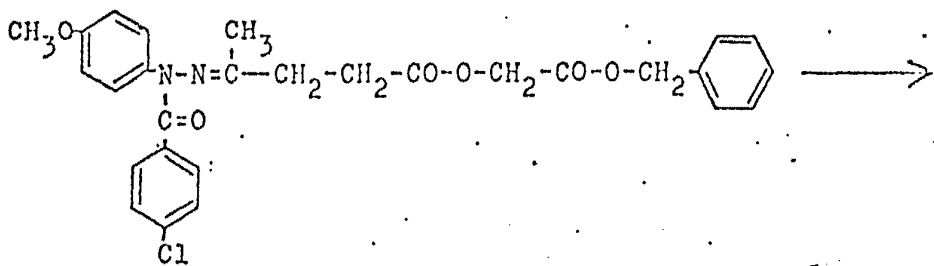
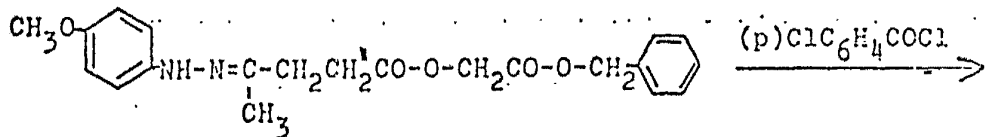
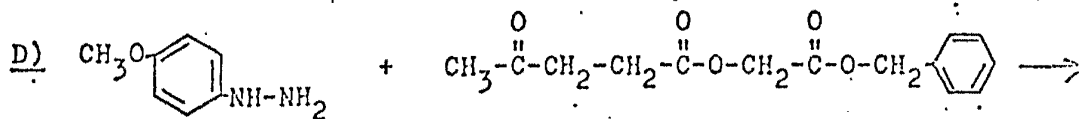
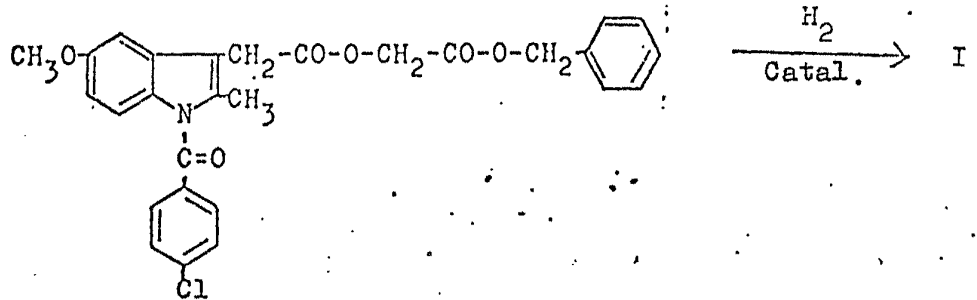
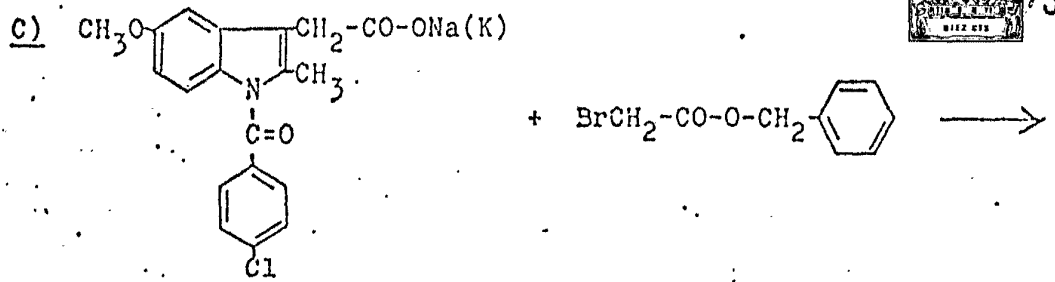
A)



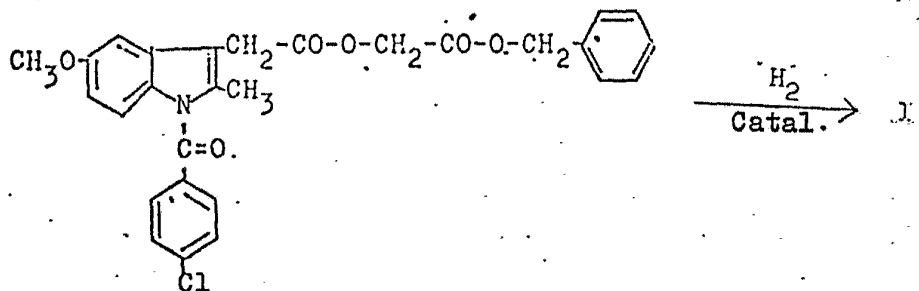
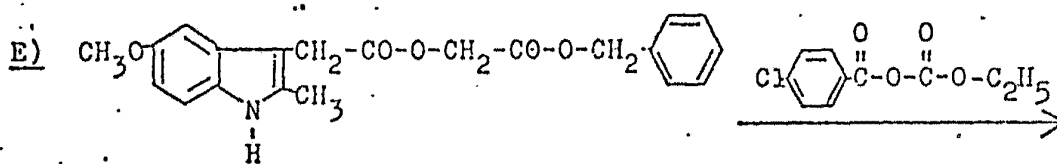
B)



416877



416877



La presente solicitud, que corresponde a la pre-
 sentada en la República Federal Alemana, el 14 de Julio de
 1972, bajo el N° P 22 34 651.6, se acoge a los beneficios
 del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-
 trial.

416877

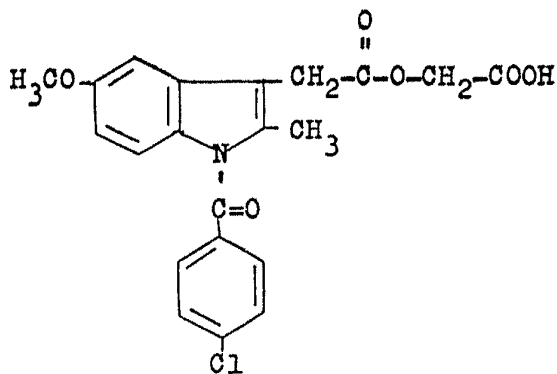


REIVINDICACIONES

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:

1ª.- Procedimiento para la preparación del nuevo compuesto ácido Δ I-(para-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indol-7-acetoxi-acético (I)

10



I

15

22-8-73

h

416877



y de sus sales con bases farmacológicamente inócuas, ca
racterizado porque el éster benílico de I se desdobra
por hidrogenación en forma conocida por sí y, caso de
que se desee, el ácido libre se transforma en sus sales.

5

2ª.- Procedimiento para la preparación del
nuevo compuesto ácido [1-(para-clorobenzoil)-5-metoxi-
-2-metil-3-indol]acetoxi-acético.

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

10

Esta Memoria consta de treinta y dos hojas es
critas a máquina por una sola cara.

-5 SET. 1973.

Madrid,

P.A.

Athorci de Elicitura
Per forma

22-8-73
JAR.