



1574  
E. I. P. A. 207D // A61K

PATENTE DE INVENCION  
=====

423833

Por "Procedimiento de obtención de N,N-bis- (1-p-cloroben-  
zoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil-acetil) piperacina".

5 A favor de Laboratorios Roger, S.A. de nacionalidad espa-  
ñola, residente en Barcelona c/ Córcega nº 541.

---

MEMORIA DESCRIPTIVA  
=====

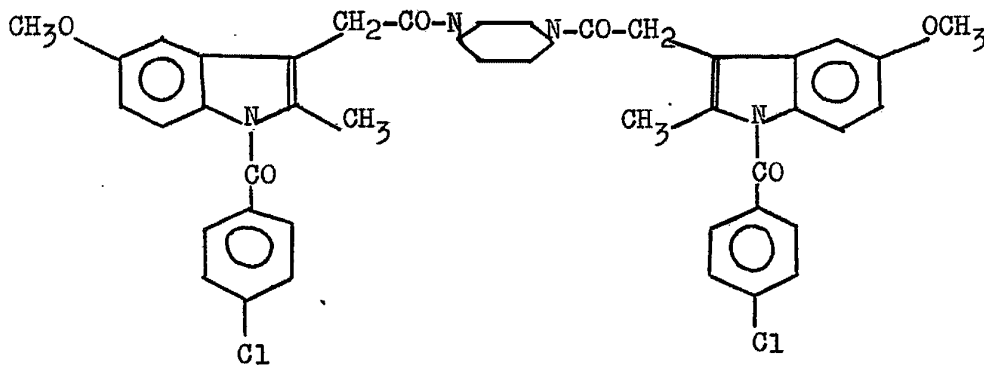
10 La presente invención se refiere a un procedi-  
miento de obtención de un nuevo producto químico de in-  
terés terapéutico: la N,N-bis-(1-p-clorobenzoil-2-metil-  
-5-metoxi-3-indolil-acetil) piperacina.

15 Es sabido que los derivados N-acilados de los  
ácidos 3-indolil-acéticos sustituidos en las posiciones  
2, 4, 5, 6 y 7 y, particularmente, el ácido (1-p-cloroben-  
zoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil) acético, comunmente lla-  
mado indometacina, son productos de potente acción anti-  
rreumática pero que administrados por via oral presentan



frecuentemente el inconveniente de producir transtornos debidos a su intolerancia gástrica. Con objeto de evitar este grave inconveniente, hemos estudiado distintos nuevos derivados en la función ácida (particularmente sales con bases orgánicas, sales con aminoácidos y amidas con bases orgánicas y con aminoácidos) del citado ácido N-acil-3-indolil acético, 2,5-bisustituido y hemos encontrado que, entre otros muchos derivados de interés, la N,N-bis-(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil-acetil)piperidina se puede administrar por via oral con grandes ventajas.

Concretamente, pues, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de la N,N-bis-(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil-acetil) piperidina, cuya fórmula estructural es:



El procedimiento de la invención es el siguiente:

En un reactor de 10 ltrs. provisto de agitación, termómetro, refrigerante de reflujo y tubo de salida de gases, se introducen 539grs. (1,5 mol) de indometacina.



Se añaden a continuación 2700 ml. de benceno y 15 grs. de dimetilformamida, agitándose durante 5 minutos para homogeneizar la mezcla. Se añade a continuación 219 grs. (1,84 mol) de cloruro de tionilo y se calienta a 35-40° C. durante 2 horas. Pasado este tiempo, se calienta a ebullición durante 45 minutos.

Se elimina a continuación el benceno a vacío y la masa pastosa resultante, se trata con 3 litros de hexano, agitándose durante media hora. Se enfría la suspensión, se filtra y se lava con 1 litro de hexano.

Una vez seco se obtienen 586 grs. de cloruro de ácido de la indometacina. Se recristalizan disolviendo en 400 ml. de tolueno, en caliente, tratando con carbón y enfriando después de filtrar una noche en el frigorífico. Se obtienen 473 grs. de cloruro de ácido de la indometacina. P.F. 124 - 126° C.

En un reactor de 2 litros, se prepara una disolución de 40,6 grs. (0,471 mol) de piperacina anhidra en 820 ml. tetrahidrofurano sobre la solución se añaden lentamente, en pequeñas porciones 61 grs. (0,162 moles) de cloruro de ácido de la indometacina, manteniendo la temperatura entre 18 y 20° C. Finalizada la adición (1/2 hora) se agita a temperatura ambiente durante 12 horas.

Se filtra el sólido y se lava con 100 ml. de tetrahidrofurano y con 100 ml. de acetona.



El producto una vez seco funde a 233-234º C. y tiende a ennegrecerse con el tiempo. Para purificarlo, se trata con 300 ml. de agua a 70º C. durante una hora. Se filtra y se seca sobre  $P_2O_5$ .

5 Se obtienen 50 grs. de producto blanco con P.F. 235 - 237º C.

Para obtener la muestra cromatográficamente pura, se recristaliza de una mezcla de 2 litros de cloroformo y 2 litros de acetona.

10 Se obtienen 45 grs. de producto blanco.  
P.F. 242 - 244º C.  
Rto 72,5 %  
Cromatografía : Mancha única

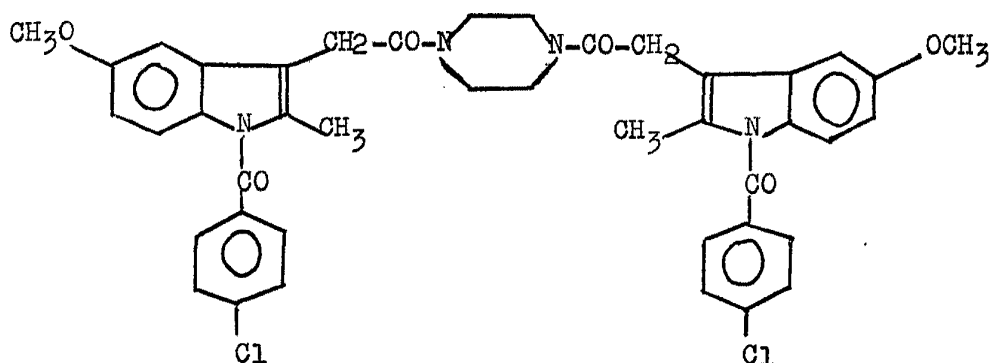
15 En la ejecución práctica del objeto de la presente patente de invención, podrán variar cuantos detalles no afecten a su propia esencialidad.

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:



1) Procedimiento de obtención de N,N-bis-(1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil-acetil) piperacina, correspondiente a la fórmula estructural:



Caracterizado porque se parte del ácido

5 (1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil) acético, comúnmente llamado indometacina, que se somete a la siguiente sucesión de operaciones:

10 a) Transformación en el correspondiente cloruro de ácido mediante reacción con cloruro de tionilo, en medio bencénico, en presencia de una cantidad catalítica de dimetilformamida.



b) Aminólisis del cloruro del ácido (1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil) acético, en medio tetrahidrofuránico con piperacina anhidra.

5 c) Separación del producto por filtración y lavado con tetrahidrofuránico y acetona, purificación con agua, obteniéndose el producto purificado por posterior filtrado y secado.

2) PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE N,N-BIS-(1-p-CLOROBENZOIL-2-METIL-5-METOXI-3-INDOLIL-ACETIL) PIPERACINA.

10 Consta la presente memoria de seis hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Barcelona, 2 de marzo de 1974

LABORATORIOS ROGER, S.A.

p/a

PE德罗 SUGRAÑES FERRER

p. p.

  
Edo. Pedro Sograñes Ferrer

*Handwritten mark*