



426436

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

=====

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

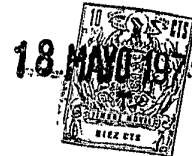
DOCTOR ANDREU, S.A.

entidad española, domiciliada en Barcelo-
na, calle Moragas, núm. 15, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERI-
VADOS DE LA 3,3-BIS-(4-HIDROXIFENIL)-2-
-INDOLINONA"

- - - - -

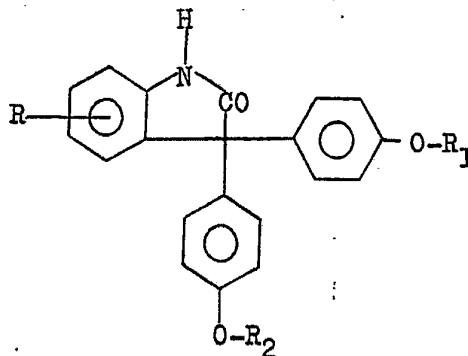
Int. C. : C 070//A 61K



MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere, conforme se indica en su enunciado, a un procedimiento para la obtención de derivados de la 3,3-bis-(4-hidroxifenil)-2-Indolinona con acción laxante y que responden a la fórmula estructural siguiente: - - - - -

5.



15.

(I)

20.

en la que: - - - - -
- el radical R puede ser hidrógeno, metilo, radicales alquilo inferiores, metoxi, halógeno, nitro, amino, amino sustituido y amido en cualquiera de las posiciones del anillo bencénico. - - - - -

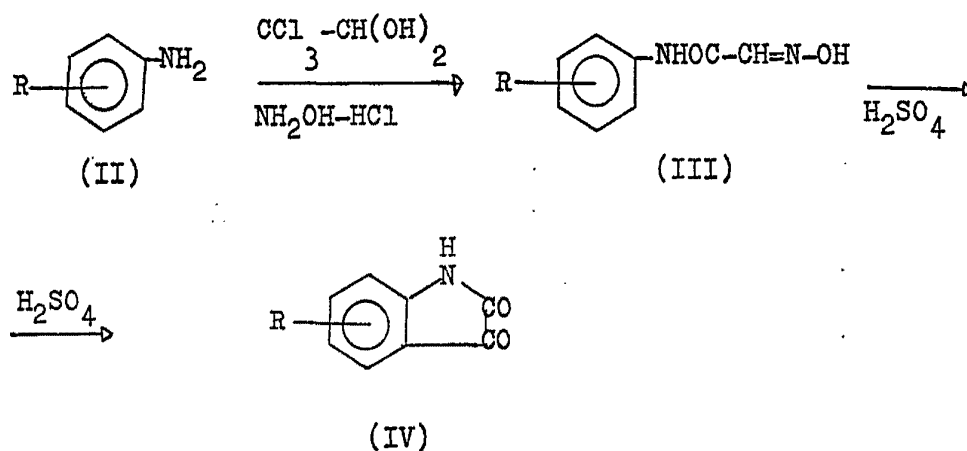
25.

- los radicales R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes y estar representados por hidrógeno, -COOEt, acetilo, cloroacetilo, propionilo, -SO₃H o sus sales alcalinas, alcalino térreas u orgánicas. - - - - -

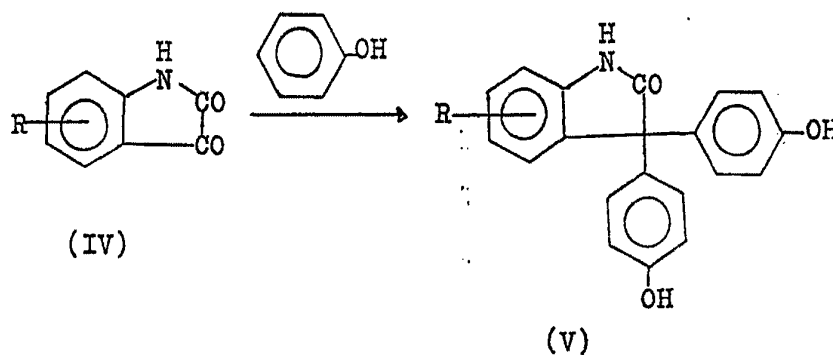
El procedimiento general a seguir para la obtención de los compuestos (I), parte, como materia prima, de la

18 MAY 1974

correspondiente anilina (II) que por reacción con hidrato de cloral e hidroxilamina clorhidrato, daría así una isoni-troso-aceto toluidida sustituida (III) que, con ácido sulfúrico y en caliente, se cicla a la correspondiente isatina sustituida (IV), según el siguiente esquema: - - - - -



La isatina sustituida (IV), reacciona con fenol, en presencia de una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado y usando como solventes PhOAc, AcOEt, AcOBut y diacetato de glicol, para dar la 3,3-bis-(4-hidroxifenil)-2-Indolinona (V), según el siguiente esquema: - - - - -





Constituye la esencialidad de la invención el hacer reaccionar la correspondiente 3,3-bis-(4-hidroxifenil)-2-Indolinona (V) con un compuesto del grupo que comprende el cloroformiato de etilo, el cloruro de cloroacetilo, cloruro o anhídrido acético, cloruro o anhídrido propiónico y el ácido clorosulfónico (en piridina), dando compuestos (I) objeto de esta invención. - - - - -

Para facilitar la comprensión de las precedentes ideas, se describen seguidamente unos ejemplos de realización de la presente invención, los cuales, dado su carácter meramente ilustrativo, deberán ser considerados como desprovistos de todo alcance limitativo respecto a la protección legal que se solicita. - - - - -

EJEMPLO I

=====

15. Preparación de la 7-metilisatina

En un reactor de 3 litros se introducen 45 g (0,27 moles) de hidrato de cloral y 600 ml de agua. A esta disolución se añaden en este orden: 650 g de Na₂SO₄ cristalizado (o sea 286,5 g de Na₂SO₄ anh. + 363,5 ml de H₂O), una disolución de 27 g (0,25 moles) de o-toluidina en 150 ml de H₂O, a la que se ha añadido 25,6 g (21,5 ml) de HCl concentrado para disolver la amina y finalmente una disolución de 55 g (0,79 moles) de hidroxilamina clorhidrato en 250 ml de agua. Se calienta la mezcla de tal manera, agitando mecánicamente, que la ebullición vigorosa empiece en 40-45 minutos. Se hierve 2 minutos y se enfría. Se filtra al vacío y se seca el sólido en un desecador al vacío para dar 38-40 g (86%) de isonitroso aceto-o-toluidida de p.f. 145-150° C (descomp.)



Se calientan, a continuación, 300 g de H₂SO₄ concentrado a 50° C en un matraz de 500 ml agitado mecánicamente. Se añaden 40 g de isonitroso aceto-o-toluidida a tal velocidad que la temperatura se mantenga entre 60-70° C. Se calienta a 80° C luego y se mantiene 10 minutos. Se enfría y se vierte sobre 12 veces su volumen de hielo picado. Se deja enfriar (1-2 horas) y se filtra. Se lava con agua y se seca al vacío para dar 27 g de 7-metilisatina de p.f. 259-266° C. Recristalizada en agua funde a 266° C. Rendimiento: 66,5 %.

De manera similar al ejemplo I se obtienen la 5-metilisatina, la 5-metoxiisatina y la 7-metoxiisatina.

EJEMPLO II

Preparación de la 3,3-bis-(4-hidroxifenil)-7-metil-2-Indolinona

Se mezclan 38,2 g de fenol puro y 0,4 g de ácido sulfúrico concentrado. Se agitan mecánicamente y se calientan hasta 60° C. Se añaden 28,5 g (0,177 moles) de 7-metilisatina en porciones. Una vez terminada la adición se calienta hasta 85° C y se añaden 21 g de PhOAc, gradualmente y gota a gota durante 5 horas. Finalmente, la mezcla agitada se calienta a 120° C durante 30 minutos. Se enfría y se filtra. Se lava con agua abundante para eliminar el PhOAc. Se seca el sólido formado, pesando 50 g. Se disuelve en acetona y se precipita con CHCl₃. Se deja enfriar y se filtra. Se seca el sólido formado, rindiendo 30 g de 3,3-bis-(4-hidroxifenil)-7-metil-2-Indolinona, de p.f. 272-4° C. Rendimiento: 52 %.



- De manera similar al ejemplo II se obtienen la 3,3-bis-(4-hidroxifenil)-2-Indolinona de p.f. 272-3º C (acetona-CHCl₃), la 3,3-bis-4-hidroxifenil)-5-metil-2-Indolinona, de p.f. 271-3º C (acetona-CHCl₃) y la 3,3-bis-(4-hidroxifenil)-5-metoxi-2-Indolinona de p.f. 272-3º C (acetona-CHCl₃), productos que son cromatográficamente puros. - - - - -
- 5.

EJEMPLO III

Preparación de la sal disódica de la 3,3-bis-(p-sulfoxifenil)-7-metil-2-Indolinona.

10. A una disolución de 23,86 g de 3,3-bis-(4-hidroxifenil)-7-metil-2-Indolinona en 150 ml de piridina anhidra, se añaden, gota a gota 20,4 g de ácido clorosulfónico, manteniendo la temperatura entre 0-5º C. Se agita 2 horas a temperatura ambiente y luego 7 horas a 45-50º C. Se vierte la solución en 600 ml de H₂O/hielo, se alcaliniza con NaOH al 30% y se extrae con éter para eliminar la piridina. Se decolora con carbón activo, se filtra y el filtrado se lleva a pH 8 por adición de HCl diluido al 15 %. Se lava con CHCl₃ y se evapora la solución acuosa hasta sequedad al vacío. El residuo sólido se trata con éter, se filtra y el sólido se disuelve en 600 ml de metanol a ebullición. Se filtra en caliente y se concentra el filtrado para dar 32 g de sólido blanco. Se disuelve en metanol y se precipita con éter. Se filtra y el sólido se digiere con etanol en caliente. Se filtra y se seca, pesando el sólido 12 g e identificándose como la sal disódica de la 3,3-bis-(p-sulfoxifenil)-7-metil-2-Indolinona que funde por encima de 360º C. - - - - -
- 15.
- 20.
- 25.

De manera similar al ejemplo III se obtienen: - -



5. - la sal disódica de la 3,3-bis-(p-sulfoxifenil)-5-metil-2-Indolinona, por reacción de la 3,3-bis-(4-hidroxifenil)-5-metil-2-Indolinona con ácido clorosulfónico y posterior alcalinización con hidróxido sódico o bicarbonato sódico. Producto sólido de punto de fusión superior a 360° C.
10. - la sal disódica de la 3,3-bis-(p-sulfoxifenil)-5-metoxi-2-Indolinona, por reacción de la 3,3-bis-(4-hidroxifenil)-5-metoxi-2-Indolinona con ácido clorosulfónico y posterior alcalinización con hidróxido sódico o bicarbonato sódico. Es un producto sólido de punto de fusión superior a 360° C.

EJEMPLO IV

=====

Preparación de la 3,3-bis-(4-oxicarboetoxifenil)-7-metil-2-Indolinona

15. Se disuelven 13,26 g (0,04 moles) de 3,3-bis-(4-hidroxifenil)-7-metil-2-Indolinona en una disolución de 4,2 g de NaOH en 400 ml de H₂O. Se enfría exteriormente con hielo y sal hasta que la temperatura de la disolución es inferior a 0° C. Se agita y se añaden, gota a gota, 11,28 g de cloroformiato de etilo, manteniendo la temperatura a 0° C. Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y se filtra. Se lava el sólido con agua abundante y se seca posteriormente al vacío. Recristalizado en etanol absoluto rinde 4-5 g
20. de producto blanco que funde a 177-179° C y que se identifica como la 3,3-bis-(4-oxicarboetoxifenil)-7-metil-2-Indolinona. - - - - -
- 25.



De manera similar al ejemplo IV se obtienen: - - -

- la 3,3-bis-(4-oxicarboetoxifenil)-5-metil-2-Indolinona por reacción de la 3,3-bis-(4-hidroxifenil)-5-metil-2-Indolinona con cloroformiato de etilo.
5. Producto sólido que recrystalizado en etanol al 45 % funde a 183-5º C.
- la 3,3-bis-(4-oxicarboetoxifenil)-5-metoxi-2-Indolinona por reacción de la 3,3-bis-(4-hidroxifenil)-5-metoxi-2-Indolinona con cloroformiato de etilo. Producto sólido que recrystalizado con etanol al 45 % funde a 171-3º C.
- 10.

EJEMPLO V

=====

Preparación de la sal sódica de la 3-(p-hidroxifenil)-3-(p-sulfoxifenil)-2-Indolinona.

15. Se disuelven 6,35 g (0,02 moles) de 3,3-bis-(4-hidroxifenil)-2-Indolinona en 36 ml de piridina anhidra y se enfría hasta 0º C. Se le añaden, gota a gota, 2,33 g (0,02 moles) de ácido clorosulfónico durante 1 hora, con agitación y manteniendo la temperatura inferior a 0º C. Se deja agitar a temperatura ambiente toda la noche y posteriormente se alcaliniza con solución acuosa de NaHCO₃ al 5-10 %. Se lava con cloroformo, se decanta la capa acuosa y se ajusta a pH 7,5 con HCl diluido. Se filtra y se decolora con carbón activo. Se vuelve a filtrar y se evapora hasta sequedad. El residuo se
20. extrae con 60 ml de etanol a ebullición. Se filtra. Se decolora la solución etanólica con carbón activo, se filtra y el
- 25.



filtrado se concentra, dando un residuo sólido que recristalizado en etanol rinde 3 g de sólido puro, identificado como la sal monosódica de la 3-(p-hidroxifenil)-3-(p-sulfoxifenil)-2-Indolinona. - - - - -

5. De manera similar al ejemplo V se obtienen: - - - - -
- la sal monosódica de la 3-(p-hidroxifenil)-3-(p-sulfoxifenil)-5-metil-2-Indolinona. - - - - -
 - la sal monosódica de la 3-(p-hidroxifenil)-3-(p-sulfoxifenil)-7-metil-2-Indolinona. - - - - -
10. - la sal monosódica de la 3-(p-hidroxifenil)-3-(p-sulfoxifenil)-5-metoxi-2-Indolinona. - - - - -

EJEMPLO VI

=====

Preparación de la sal sódica de la 3-(p-acetoxifenil)-3-(p-sulfoxifenil)-2-Indolinona.

15. Se suspenden 6,5 g (0,015 moles) de la sal sódica de la 3-(p-hidroxifenil)-3-(p-sulfoxifenil)-5-metil-2-Indolinona y 5,7 g de acetato sódico anhidro en 28,5 ml de anhídrido acético. Se agitan durante 18 horas a temperatura ambiente y luego 1 hora a ebullición. Se enfría, se filtra la mezcla de reacción y se trata el filtrado con éter en exceso. Cristaliza un sólido. Se filtra y se purifica por cristalización de etanol-éter (2 veces) rindiendo así la sal monosódica de la 3-(p-acetoxifenil)-3-(p-sulfoxifenil)-2-Indolinona, que pesa 4,3 g, con un rendimiento de 60 %. Es un sólido blanco que
20. funde a 190-200° C con descomposición y que muestra en su espectro IR la presencia del grupo carbonilo de la función és-
- 25.



ter hacia 1760 cm⁻¹. - - - - -

EJEMPLO VII

=====

Preparación de la 3,3-bis-(p-cloroacetoxifenil)-2-Indolinona.

- 5. Se suspenden 3,17 g (0,01 moles) de 3,3-bis-(p-hidro-
- xifenil)-2-Indolinona en 50 ml de piridina anhidra y se enfriar
- hasta 0° C. Se añaden, manteniendo la temperatura, 2,82 g
- (0,025 moles) de cloruro de cloroacetilo, gota a gota y bajo
- agitación. Se mantiene durante 12 horas a temperatura ambien-
- te y posteriormente se acidifica la mezcla de reacción con á-
- cido clorhídrico diluido. Se extrae con éter, se lava con
- 10. agua, se decanta la capa etérea y se seca sobre Na₂SO₄ anhi-
- dro. Se filtra y del filtrado se elimina el éter al vacío. El
- residuo sólido se recristaliza, rindiendo la 3,3-bis-(p-
- cloroacetoxifenil)-2-Indolinona que funde a 267-70° C, mostran
- 15. do su espectro IR la presencia del grupo carbonilo de la fun-
- ción éster a 1720 cm⁻¹. - - - - -

- 20. Descritas convenientemente las características de
- la invención, se hace constar que en la misma se podrán in-
- troducir cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la ex-
- periencia, siempre que con ello no se modifique la esencia-
- lidad de la misma, que es la que se resume y concreta en la
- siguiente: - - - - -

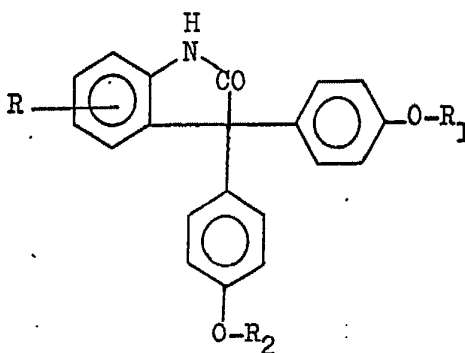
N O T A

- 25. Se declaran de novedad y propiedad para España, sus
- territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

18 MAYO 1974

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de la 3,3-bis-(4-hidroxifenil)-2-Indolinona, de fórmula estructural: - - - - -



5. en la que: - - - - -

- R puede ser hidrógeno, metilo, radicales alquilos inferiores, metoxi, halógeno, nitro, amino, amino sustituido y amido en cualquiera de las posiciones del anillo bencénico.

- R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes y estar representados por hidrógeno, -COOEt, acetilo, cloroacetilo, propionilo, -SO₃H o sus sales alcalinas, alcalino-térreas u orgánicas, - - - - -

15. caracterizado porque se hace reaccionar una 3,3-bis-(4-hidroxifenil)-2-Indolinona sustituida con un compuesto del grupo que comprende el cloroformiato de etilo, el cloruro de cloroacetilo, cloruro o anhídrido acético, cloruro o anhídrido propiónico y el ácido clorosulfónico (en piridina). - - - - -

20.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados de



la 3,3-bis-(4-hidroxifenil)-2-Indolinona, según la reivindicación anterior, caracterizado porque preferentemente la correspondiente 3,3-bis-(4-hidroxifenil)-2-Indolinona se obtiene por reacción con el fenol de la correspondiente isatina sustituida, usando como catalizador ácido sulfúrico concentrado y como disolvente los del grupo que comprende PhOAc, AcOEt, AcOBut y diacetato de glicol, solos o en combinación.

5.

3.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA 3,3-BIS-(4-HIDROXIFENIL)-2-INDOLINONA". - - - - -

10.

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de doce hojas foliadas y mecanografiadas por una sóla de sus caras.

cpf

MADRID, 18 NO 1974

P. A. M. CURELL SUÑOL