



PATENTE DE INVENCION

=====
ICI CASE PH.24442B/24956/25188-Spain.

Int. Cl.: C07D, A61K

437312

Memoria Descriptiva

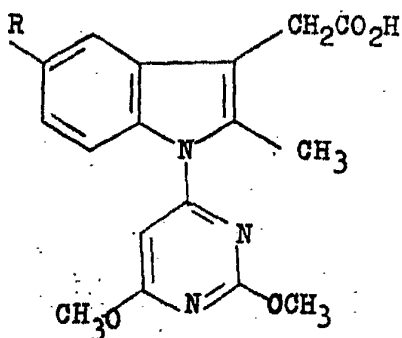
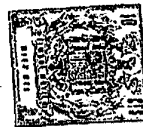
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS PIRIMIDIN-4-
IL-INDOL-3-ILACETICOS.

=====
Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED., entidad
inglesa, residente en Imperial Chemical House,
Millbank, Londres, S.W.1., Inglaterra.

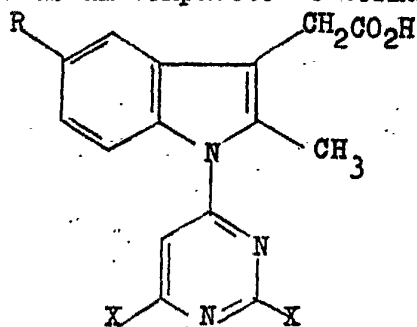
=====
Esta invención se relaciona con un procedimiento
para preparar nuevos ácidos pirimidin-4-il-indol-3-ilacéticos
que poseen actividad anti-inflamatoria y analgésica.

Según la invención, se proporciona un procedimiento
para preparar un compuesto de fórmula



I

en la que R es un radical metilo o metoxi, y sus sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula



II

5

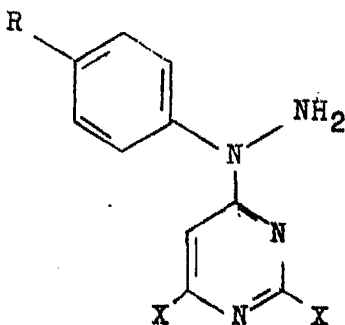
en la que R se define como anteriormente y X es un átomo de bromo o cloro, con un metóxido de metal alcalino.

La reacción se puede efectuar en un disolvente orgánico, por ejemplo metanol, y convenientemente se efectúa a 60-120°C, por ejemplo bajo reflujo. Un metóxido de metal alcalino adecuado es, por ejemplo, el metóxido sódico. Se pueden emplear las mismas condiciones de reacción para preparar cada uno de los productos definidos de fórmula I.

10

Los materiales de partida de fórmula II se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula

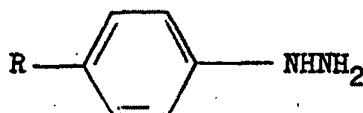
15



III

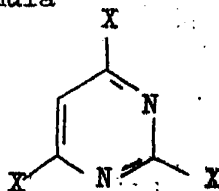
en la que R y X se definen como anteriormente, con ácido levulínico a 60-120°C, en presencia de cloruro de hidrógeno.

5 Los materiales de partida de fórmula III se pueden preparar haciendo reaccionar una fenilhidrazina de fórmula



IV

en la que R se define como anteriormente, con una 2,4,6-trihalopirimidina de fórmula



V

10 en la que X se define como anteriormente, en presencia de acetato sódico y en un disolvente, por ejemplo en una mezcla de agua y etanol, preferiblemente a temperatura ambiente.

15 Tanto el ácido 1-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)-5-metoxi-2-metilindol-3-ilacético como el ácido 1-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)-2,5-dimetilindol-3-ilacético que pueden obtenerse por el proceso de la invención, poseen una actividad anti-inflamatoria y analgésica particularmente buena.



Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar, cuando son necesarias, por la reacción convencional de un ácido de fórmula I con una base que proporcione un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo iones sodio, potasio, aluminio o amonio.

La invención se ilustra por el siguiente ejemplo no limitativo:

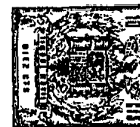
EJEMPLO

Una solución de 0,7 g de sodio en 30 ml de metanol seco [secado sobre aluminosilicato de sodio (tamiz molecular tipo 4A : obtenible de BDH Chemicals Ltd., Poole, Inglaterra)] se añade a una solución de 3,5 g de ácido 1-(2,6-dicloropirimid-4-il)-2,5-dimetilindol-3-ilacético en 90 ml de metanol seco y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 2 horas. Después de separar el disolvente bajo presión reducida, se disuelve el residuo en 50 ml de agua y la solución se acidifica a pH con ácido acético. La mezcla resultante se filtra y el residuo sólido se cristaliza en benceno para dar 1,7 g de ácido 1-(2,6-dimetoxipirimid-4-il)-2,5-dimetilindol-3-ilacético, p.f. 197-198°C.

De un modo similar, y a partir de ácido 1-(2,6-dicloropirimid-4-il)-5-metoxi-2-metilindol-3-ilacético, se obtiene el ácido 1-(2,6-dimetoxipirimid-4-il)-5-metoxi-2-metilindol-3-ilacético, p.f. 155-158°C, en un rendimiento del 56 %.

Los materiales de partida se obtienen como sigue:

Una mezcla de 59 g de p-metoxifenilhidrazina, 78,5 g de 2,4,6-tricloropirimidina y una solución de 63 g de acetato sódico anhidro en una mezcla de 260 ml de agua y 1.200 ml de etanol, se sacude a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado cristalino formado se recoge por fil-



tración, se lava con 50 ml de etanol y se recristaliza en una mezcla de 200 ml de cloroformo y 800 ml de etanol para dar 21 g de N-(p-metoxifenil)-N-(2,6-dicloropirimidin-4-il)hidrazina como un sólido amarillo pálido, p.f. 156-158°C.

5 Se burbugea cloruro de hidrógeno gaseoso (secado por paso a través de una torre de sulfato cálcico anhidro) a través de una solución de 20 g de N-(p-metoxifenil)-N-2,6-dicloropirimidin-4-il)hidrazina en 65 g de ácido levulínico a 95-100°C, durante 2 horas. La mezcla se vierte en 750 ml
10 de agua y se agita vigorosamente durante 45 minutos. El sólido blanco se recoge por filtración, se seca al aire y se recristaliza en 600 ml de etanol para dar 14,1 g de ácido 1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-5-metoxi-2-metilindol-3-ilacético, como un sólido cristalino blanco, p.f. 201-202°C.

15 El ácido 1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-2,5-dimetilindol-3-ilacético, p.f. 225-226°C, se obtiene en un rendimiento del 60 %, a partir de una reacción similar con N-(p-tolil)-N-(2,6-dicloropirimidin-4-il)hidrazina, la cual se obtiene así mismo en un rendimiento del 35 %, como un sólido cristalino, p.f. 119-120°C, por reacción de 2,4,6-tricloropirimidina y p-tolilhidrazina.

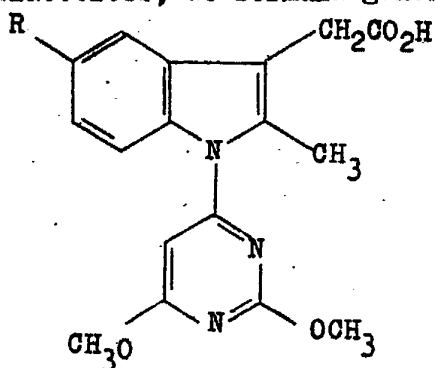
N O T A
=====

25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de In-
vención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR
30 ACIDOS PIRIMIDIN-4-IL-INDOL-3-ILACETICOS; caracterizándose por

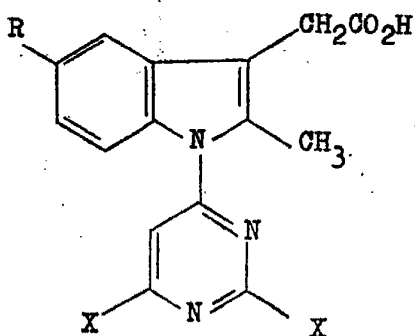


lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar ácidos pirimidin-4-il-indol-3-ilacéticos, de fórmula general:



5 en la que R es un radical metilo o metoxi; y sus sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



10 en la que R se define como anteriormente y X es un átomo de bromo o cloro, con un metóxido de metal alcalino.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en los reactantes, R es un radical metoxi.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se efectúa a 60-120°C y el metóxido de metal alcalino es metóxido sódico.

15 4.- Procedimiento para preparar ácidos pirimidin-4-il-indol-3-ilacéticos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.



Esta Memoria consta de 7 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid, 30 ABR. 1975

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

J. GÓMEZ ACEBO Y MOJER

p. p. Firmado: L. Gaeta Fernández