

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	11	21	22	19	A1
NÚMERO			440025			
FECHA DE PRESENTACION			2.4.76			

P.- 61.309

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	604.371		13.8.75		EE.UU.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C//A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA 4-(5- o 7-)BENZOILIM DOLIN-2-ONA"

71	SOLICITANTE (S)
	A.H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia 23220, Estados Unidos de América

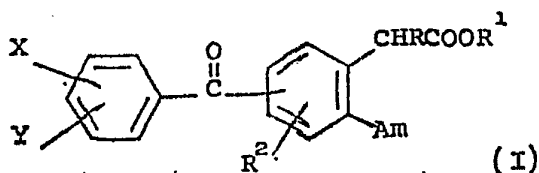
72	INVENTOR (ES)
	William John Welstead, Jr. y Henry Wayne Moran

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

1 El presente invento se refiere a nuevos ácidos
 fenilacéticos sustituidos, sus ésteres, sus sales de metales
 alcalinos y de metales alcalinotérreos y más particularmen-
 te se refiere a ciertos ácidos 2-amino-3-(5- y 6-)benzoilfe
 5 nilacéticos, ésteres, sales de metales alcalinos y sales de
 metales alcalinotérreos, sus composiciones, métodos para su
 producción y empleo de los mismos.

El invento se refiere especialmente a ácidos
 2-aminofenilacéticos, ésteres y sales de metales alcalinos
 10 que tienen la fórmula:

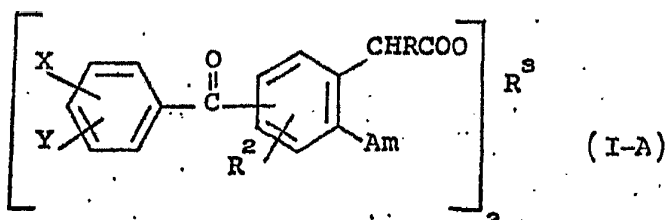


en donde:

R es hidrógeno o alcoholo inferior, R¹ es hidrógeno, alcoholo inferior o un catión de metal alcalino, R² es hidrógeno, halógeno o alcoxi inferior, X es hidrógeno, alcoholo inferior, halógeno, nitro o trifluorometilo, Y es hidrógeno, alcoholo inferior, halógeno, nitro o trifluorometilo y Am es amino primario (-NH₂), metilamino o dimetilamino.

Las sales de metales alcalinos preferidas de
 25 Fórmula I son las sales de sodio y de potasio. Las sales
 poseen actividad anti-inflamatoria y son compuestos interme-
 dios útiles para la preparación de los ésteres de Fórmula I.

El presente invento incluye también las sales
 de metales alcalinotérreos de Fórmula I-A. Las sales prefe-
 30 ridas son las sales de calcio y magnesio.



En la Fórmula I-A, R, R², X, Y y Am tienen los valores dados anteriormente y R³ es un metal alcalinotérreo, preferiblemente calcio o magnesio.

10

Los nuevos compuestos de Fórmulas I y I-A poseen propiedades farmacológicas valiosas y son útiles como agentes farmacéuticos. Los compuestos presentan actividad anti-inflamatoria, niveles bajos de colesterol en ratas hiperlipémicas e inhiben la agregación de plaquetas en la sangre.

15

La actividad anti-inflamatoria se demostró empleando una modificación del ensayo de efusión pleural de carragenina azul de Evans, según Sancilio, L.E., J. Pharmacol. Exp. Ther. 168, 199-204 (1969).

20 La técnica anterior (Patente sudafricana 68/4682) describe el ácido 4-amino-3-benzoilfenilacético, punto de fusión 135-7°C. El compuesto se preparó y ensayó para determinar su actividad anti-inflamatoria por el método de Sancilio recientemente citado. Los datos del ensayo comparativo muestran que el ácido 2-amino-3-benzoilfenilacético, el 2-amino-3-benzoilfenilacetato de sodio y el ácido 2-amino-6-benzoilfenilacético tienen aproximadamente 39 veces, 48 veces y 3 veces respectivamente la actividad del ácido 4-amino-3-benzoilfenilacético de la técnica anterior.

25

30 Por lo tanto un objeto del presente invento es

1 proporcionar nuevos compuestos y composiciones. Otro objeto
es proporcionar métodos para la preparación de los nuevos
compuestos. Un objeto adicional es proporcionar un nuevo
5 método para el tratamiento del cuerpo de un animal vivo y
especialmente cuerpos de mamíferos con el fin de aliviar la
inflamación, reducir los niveles de colesterol e inhibir la
agregación de las plaquetas en la sangre con un mínimo de
efectos secundarios indeseables. Serán evidentes objetos
adicionales para un experto en la técnica y todavía aparece-
10 rán otros objetos más adelante.

En la definición de los símbolos en las fórmu-
las presentes y cuando aparecen en otra parte en esta memo-
ria descriptiva, los términos tienen los significados si-
guientes.

15 La expresión "alcohilo inferior" como se emplea
aquí incluye radicales de cadena lineal o ramificada de has-
ta seis carbonos inclusive, preferiblemente no más de cuatro
átomos de carbonos y son ejemplo de tales grupos metilo, etil-
lo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, butilo terciario,
20 amilo, iscamilo y hexilo. La expresión "alcoxi inferior"
tiene la fórmula -O-alcohilo inferior.

El término "halógeno" cuando se cita en la pre-
sente memoria es preferible pero no necesariamente un haló-
geno de peso atómico menor de 80.

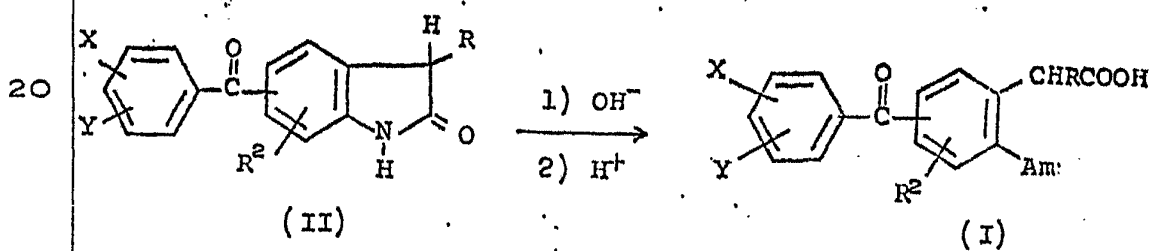
25 Los sustituyentes que pueden estar unidos al
radical benzoilo monosustituido y al radical benzoilo disus-
tituido pueden ser un radical alcohilo inferior, halógeno,
nitro o trifluorometilo o una de sus combinaciones, incluyen
do dichos radicales benzoilo monosustituidos o disustituidos,
30 pero no estando limitados a, alcohilo inferior-benzoilo, haló

benzoilo tal como clorobenzoilo, bromobenzoilo y fluorobenzoilo, nitrobenzoilo y trifluorometilbenzoilo, 3,5-diclorobenzoilo, 2,4-diclorobenzoilo, 3-trifluorometil-4-clorobenzoilo, 2,4-dimetilbenzoilo, 3,5-dimetilbenzoilo, 3-nitro-4-clorobenzoilo o 2-metil-4-clorobenzoilo, 3-metoxi-4-clorobenzoilo o 3,4-metilendioxi-benzoilo.

Cuando se emplea más adelante el término "benzoilo" se refiere al radical benzoilo no sustituido, al radical benzoilo monosustituido o al radical benzoilo disustituido.

Método de Preparación

La preparación de los nuevos ácidos 2-amino-3-(5- y 6-)benzoilfenilacéticos (I) del presente invento puede realizarse por hidrólisis de las nuevas 4-(5- y 7-)benzoilindolin-2-onas (II) en solución básica acuosa seguido por neutralización de la mezcla de reacción básica. La secuencia de reacción se ilustra a continuación:



25 en donde R, R², X e Y son como se han definido anteriormente y Am es -NH₂.

La hidrólisis de una indolin-2-ona (II) se lleva a cabo en una base acuosa diluida, como por ejemplo, solución de hidróxido de sodio 3N, durante un período de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 1,0 horas. La hidró

30

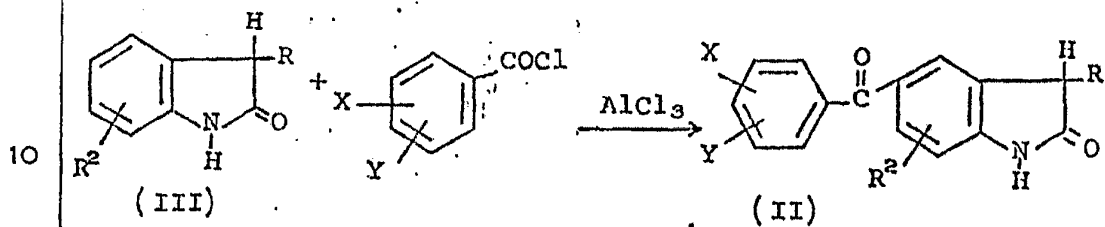
1 lisis puede realizarse en atmósfera inerte empleando nitró-
geno. La mezcla de hidrólisis puede filtrarse para separar
los materiales insolubles en la base y el pH de la solución
básica se ajusta a pH 6-pH 7 por adición de un ácido orgáni-
5 co débil tal como ácido acético glacial o un ácido mineral
diluido tal como ácido clorhídrico. Cuando (I) es un ácido
2-amino-5-benzoilfenilacético o un ácido 2-amino-6-benzoil-
fenilacético el producto puede recristalizarse fácilmente
a partir de un disolvente adecuado. Cuando (I) es un ácido
10 2-amino-3-benzoilfenilacético, la recristalización puede dar
como resultado una ciclización parcial a la 7-benzoilindolin-
-2-ona (II) precursora. Por lo tanto, en la preparación de
un ácido 2-amino-3-benzoilfenilacético (I) preferiblemente
el producto no se recristaliza y se aísla por acidificación
15 cuidadosa de la mezcla de hidrólisis básica filtrada.

Los ésteres de alcohol inferior de Fórmula
(I) se preparan preferiblemente a partir de los ácidos que
se convierten en una sal de metal alcalino, preferiblemente
la sal de sodio o potasio que se aísla, se seca y a continua-
20 ción se hace reaccionar en un disolvente adecuado tal como,
por ejemplo, dimetilformamida, con un haluro de alcohol,
preferiblemente un yoduro de alcohol para proporcionar el
éster deseado.

El compuesto de Fórmula I en donde Am es dime-
25 tilamino, se prepara haciendo reaccionar un ácido 2-aminofe-
nilacético de Fórmula I en donde Am es $-NH_2$, con formaldehí-
do y cianoborohidruro de sodio en un disolvente tal como ace-
tonitrilo en condiciones moderadamente ácidas tales como las
proporcionadas por el empleo de ácido acético glacial.

30 Los materiales de partida para el procedimiento

1 del presente invento son las 4-(5- y 7-)benzoilindolin-2-onas
 (II) sustituidas de modo apropiado. Las 5-benzoilindolin-2-
 -onas pueden prepararse haciendo reaccionar una indolin-2-
 -ona de Fórmula III con un cloruro de benzoilo en presencia
 5 de cloruro de aluminio para dar una indolin-2-ona de Fórmu-
 la II.



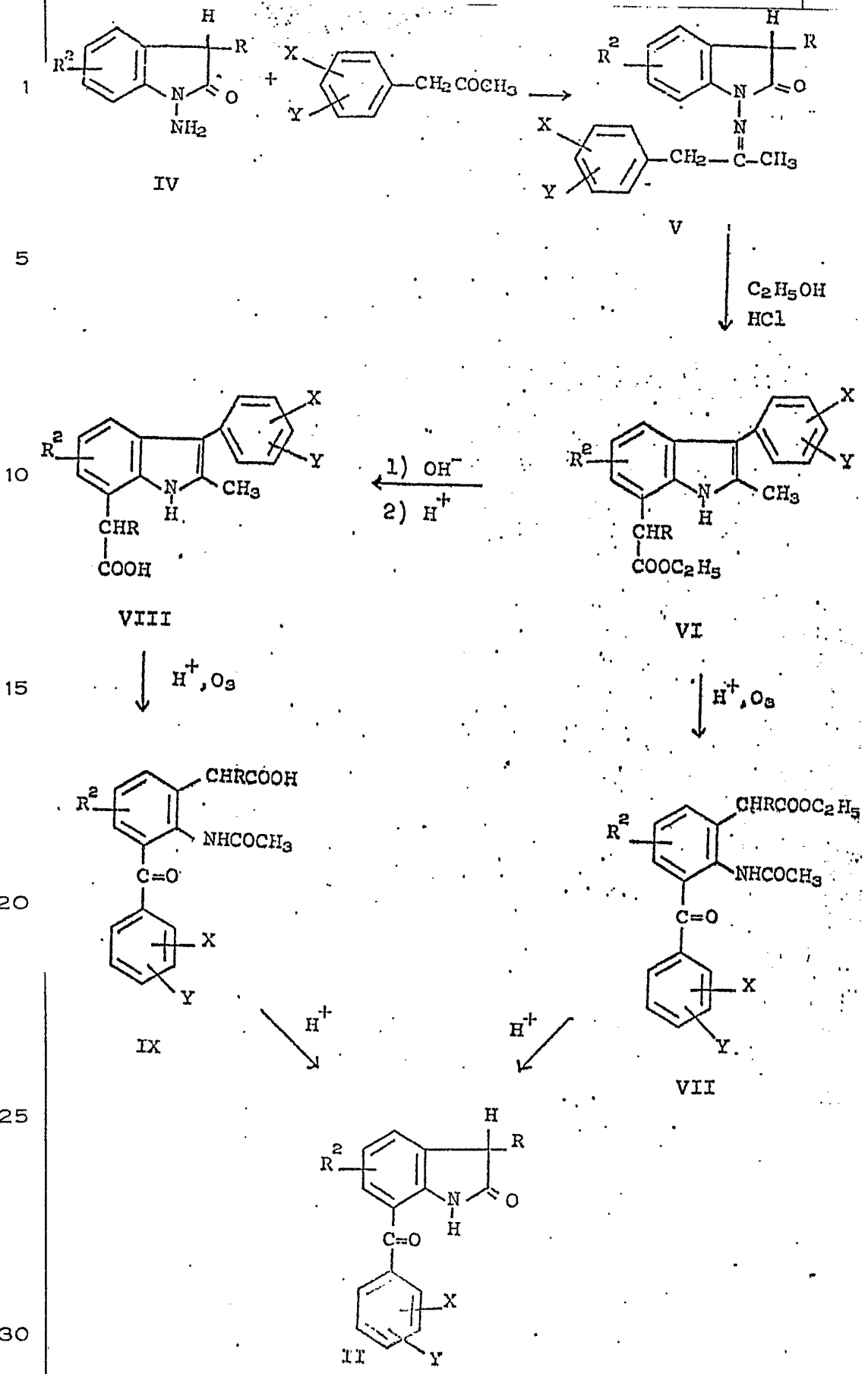
Las indolin-2-onas (III) están comercialmente
 disponibles o pueden prepararse por métodos conocidos en la
 15 técnica tal como está descrito por Wenkert y otros en J. Am.
 Chem. Soc. 81, 3763-3768 (1959).

Las 7-benzoilindolin-2-onas de Fórmula II se
 preparan por la serie de reacciones siguientes.

20

25

30



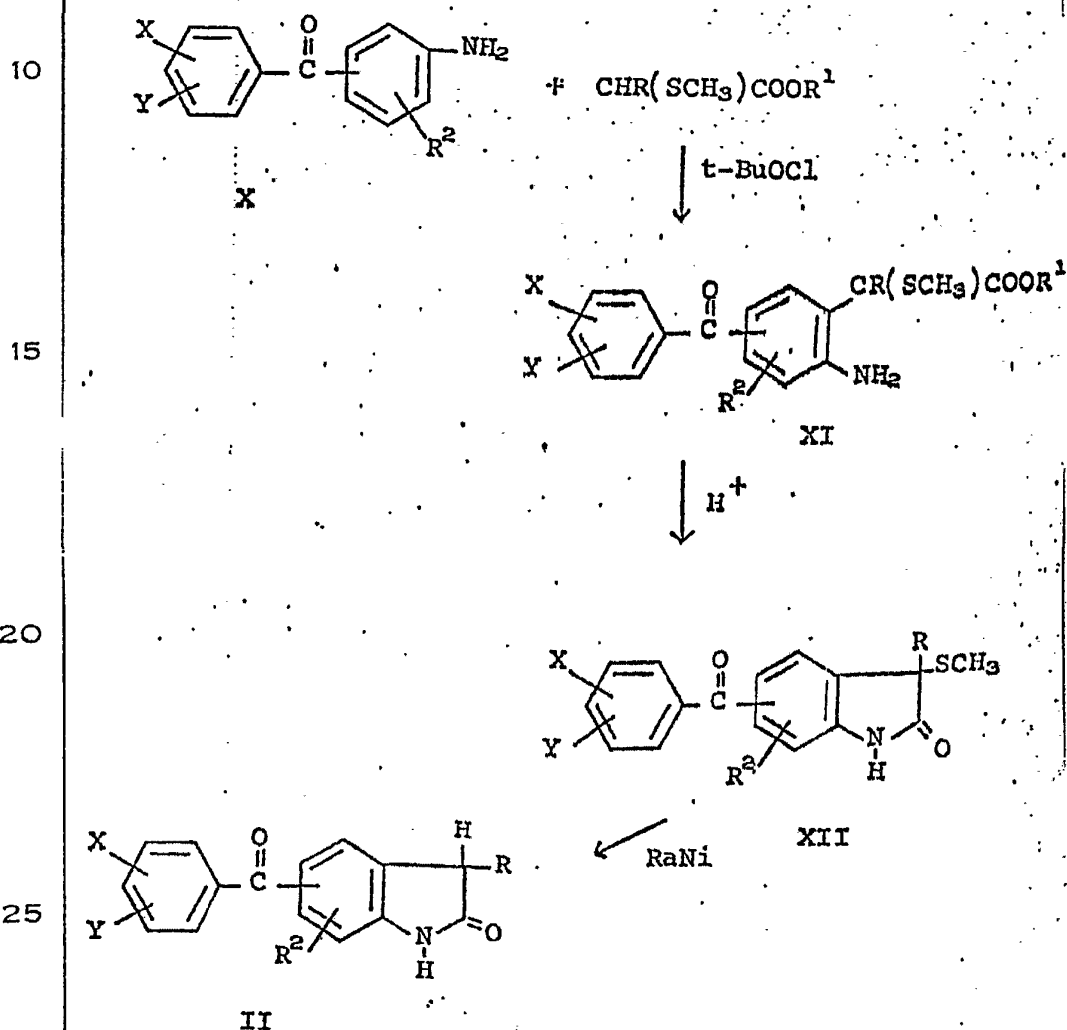
1 Los materiales de partida esto es, la 1-amino
indolin-2-ona (IV) pueden prepararse por métodos adecuados
conocidos en la técnica tal como están descritos por Baumgar
ten y otros en J. Am. Chem. Soc. 82, 3977-82 (1960). La 1-a
5 minoindolin-2-ona (IV) se hace reaccionar con una fenilace
tona sustituida de modo apropiado dando una 1-(alfa-metilfe
netil-indenimino)indolin-2-ona (V) que se ciclisa en cloru
ro de hidrógeno etanólico hasta un alfa-(2-metil-3-fenilin
dol-7-il)acetato de etilo (VI). El indolinéster se trata
10 con ozono en solución de ácido acético dando un 2-acetamido-
-3-benzoilfenil-acetato de etilo (VII) que se hidroliza y
ciclisa en ácido mineral diluido hasta una 7-benzoilindolin-
-2-ona (II).

15 Alternativamente, un alfa-(2-metil-3-fenilindol-
-7-il)acetato de etilo (VI) se hidroliza en solución básica
acuosa hasta un ácido alfa-(2-metil-3-fenilindol-7-il)acéti
co (VIII) que se trata con ozono en una solución de ácido
acético dando un ácido 2-acetamido-3-benzoilfenilacético
(IX). El ácido se hidroliza y se ciclisa en ácido diluido
20 hasta la 7-benzoilindolin-2-ona (II).

Los compuestos de Fórmula II en donde R^2 es me-
toxi se preparan por reducción catalítica de 7-carboxi-5-me
toxiisestaño, un compuesto conocido preparado por una modi
ficación del procedimiento de Cragoe, E.J. y otros, J. Org.
25 Chem. 18, 561 (1953), hasta 7-carboxi-5-metoxiindolin-2-ona
y reacción de este último compuesto con fenil-litio.

Los compuestos de Fórmula II en donde R^2 es clo
ro se preparan haciendo reaccionar la 5-cloroindolin-2-ona
conocida con un cloruro de benzoilo en presencia de cloruro
30 de aluminio.

Las 4-(5- y 7-)benzoilindolin-2-onas (II) pueden prepararse a partir de aminobenzofenonas sustituidas de modo apropiado (X) por la serie de reacciones siguientes, en donde R, R¹, R², X e Y tienen los valores antes definidos. Las condiciones de reacción empleadas se exponen más completamente más adelante en las preparaciones específicas que siguen.



PREPARACION 15-benzoilindolin-2-ona

1 Un lodo agitado a 66 g. (0,5 mol) de cloruro de aluminio y 42,5 g (0,3 mol) de cloruro de benzofilo, se calentó a 150°C. y luego se añadió lentamente 133 g. (0,1 mol) de indolin-2-ona, a un régimen tal, que la temperatura de la mezcla de reacción agitada fue mantenida a 180-185°C. Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción durante cinco minutos a 185°C., se enfrió y se vertió en agua helada. Se recolectó la 5-benzoilindolin-2-ona que precipitó, y fue recristalizada en metanol, fundió a 204-205°C. El rendimiento fue 17,5 g. (73 por ciento).

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

C, 75,94; H, 4,67; N, 5,90.

15 Encontrado C, 75,76; H, 4,69; N, 5,82.

PREPARACION 25-benzoil-3-metilindolin-2-ona

20 Cuando, en el procedimiento de la preparación 1, se usa una cantidad equivalente molar de 3-metilindolin-2-ona, en lugar de la indolin-2-ona, se obtiene 5-benzoil-3-metilindolin-2-ona.

PREPARACION 31-(alfa-metilfenetilidenimino)-indolin-2-ona.

25 Una mezcla de 10 g. (0,07 mol) de 1-aminoindolin-2-ona y 9,05 g. (0,07 mol) de fenilacetona en 65 ml. de etanol absoluto, fue calentada hasta que se disolvió toda la 1-aminoindolin-2-ona. Se trató la solución con 0,5 ml. de ácido acético y se calentó en un baño de vapor durante

30

1 15 minutos más. Después de enfriar, se filtró el producto
y se trató el filtrado con agua. El producto adicional que
precipitó del filtrado fue combinado con material original
y recristalizado en alcohol absoluto; rendimiento: 16 g.
5 (90 por ciento); p. f. 102-104°C.

Análisis calculado para $C_{17}H_{16}N_2O$:

C, 77,25; H, 6,10; N, 10,60;

Encontrado: C, 77,26; H, 6,16; N, 10,58.

10

PREPARACION 4

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

Una solución de cloruro de hidrógeno etanólico
fue preparada burbujeando cloruro de hidrógeno seco en 100
ml. de etanol absoluto, hasta que comenzó a hervir la solu-
15 ción. En este momento, se añadió 10 g. (0,04 mol) de 1-(al
fa-metilfenetilidenimino)-indolin-2-ona, y se agitó la mez-
cla durante 30 minutos. Se burbujeó cloruro de hidrógeno
adicional en la mezcla caliente, hasta que la cromatografía
en capa delgada no mostró material de partida restante. Se
20 dejó enfriar la reacción y el sólido que se separó de la mez-
cla de reacción enfriada se separó por filtración demostró
ser 1-aminoindolin-2-ona. Se concentró el filtrado y el a-
ceite pardo residual demostró, por resonancia magnética nu-
clear, ser una mezcla de fenilacetona y producto. La mez-
25 cla se destiló a 165-175°C. (0,5 mm.); el destilado oleoso
solidificó por enfriamiento. Se recristalizó el sólido en
ligroína para dar alfa-(2-metil-3-fenilindol-7-il)-acetato
de etilo, que fundió a 108-109°C. y pesó 2,2 g (21 por cien-
to).

30

1 Análisis calculado para $C_{19}H_{19}NO_2$:
C, 77,79; H, 6,53; N, 4,77;
Encontrado: C, 77,60, H, 6,54; N, 4,77.

5 PREPARACION 5

Acido alfa-(2-metil-3-fenilindol-7-il)-acético

A una solución de 8 g. de hidróxido de potasio en 100 ml. de agua, se añadió 6 g. (0,02 mol) de alfa-(2-metil-3-fenil-indol-7-il)-acetato de etilo. Se puso al
10 reflujo la mezcla durante dos horas. Se filtró la mezcla de reacción enfriada y el filtrado fue diluido con un volumen igual de agua. La acidificación de la solución básica con ácido clorhídrico 3N dió ácido alfa-(2-metil-3-fenilindol-7-il)-acético, que fue recristalizado en benceno; rendimiento, 3,7 g. (67 por ciento); p. f. 165°C. (descomposición).

15 Análisis calculado para $C_{17}H_{15}NO_2$:
C, 76,96; H, 5,70; N, 5,28;
Encontrado: C, 77,09; H, 5,70; N, 5,22.

20

PREPARACION 6

2-acetamido-3-benzoilfenilacetato de etilo

Una solución de 5 g. (0,017 mol) de alfa-(2-metil-3-fenilindol-7-il)-acetato de etilo y 75 ml. de ácido
25 acético, fue tratada como ozono durante 25 minutos. Después de la ozonación, la solución en ácido acético se diluyó con agua y se extrajo con éter. Los extractos etéreos fueron lavados con agua, con carbonato de sodio al 5 por ciento, secados (sobre sulfato de magnesio) y concentrados. La recristalización en isopropanol dió 2,6 g. (47 por ciento) de
30

1 producto que fundió a 133-134°C.

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.

5

PREPARACION 7

Acido 2-acetamido-3-benzoilfenilacético.

Una solución de 2 g. de ácido alfa-(2-metil-3-
-fenilindol-7-il)-acético en 60 ml. de ácido acético, se tra
10 tó con ozono durante 15 minutos. Se trató la mezcla de reac
ción con 10 ml. de agua y se dejó evaporar durante la noche.
El residuo (1,7 g) fue recristalizado en isopropanol; ren-
dimiento: 1,6 g. (71 por ciento); p. f. 188-190°C.

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

15 C, 68,68; H, 5,08; N, 4,71;

Encontrado: C, 68,33; H, 5,11; N, 4,58.

PREPARACION 8

7-benzoilindolin-2-ona

20 Método A:

Una mezcla de 2,5 g (0,0077 mol) de 2-acetami
do-3-benzoilfenilacetato de etilo en 50 ml. de ácido clorhi
drico 3N, fue llevada a reflujo durante una hora. Se fil-
25 tró la mezcla de reacción y el filtrado se vertió en una mez
cla de hielo y agua. Se recogió el precipitado y fue recris
talizado en acetona; pesó 1 g (55 por ciento); punto de fu-
sión 154°C.

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

30 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-benzoilfenilacético en 15 ml. de ácido clorhídrico 3N y 15 ml. de ácido acético, fue llevada a reflujo durante tres horas. La solución enfriada se vertió en agua helada y se recogió y secó la 7-benzoil-indolin-2-ona que precipitó.

PREPARACION 9

Otras 5-benzoilindolin-2-onas. 5-(p-clorobenzoil-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 misma manera que en la Preparación 1, a partir de indolin-2-ona y el cloruro de benzoilo correspondientemente sustituido.

PREPARACION 10

Otras 1-(alfa-metilfenetilidenimino)-indolin-2-onas. 1-(alfa-metil-p-clorofenetilidenimino)-indolin-2-ona, 1-(alfa-metil-o-fluorofenetilidenimino)-indolin-2-ona, y 1-(alfa-metil-m-trifluorometilfenetilidenimino)-indolin-2-ona, son preparadas de la misma manera que en la Preparación 2, a partir de la 1-aminoindolin-2-ona y la fenilacetona correspondientemente sustituida.

PREPARACION 11

Otros alfa-(2-metil-3-fenilindol-7-il)-acetatos de etilo. alfa- $\sqrt{2}$ -metil-3-(p-clorofenil)-indol-7-il-acetato de etilo; alfa- $\sqrt{2}$ -metil-3-(o-fluorofenil)-indol-7-il-acetato de etilo, y alfa- $\sqrt{2}$ -metil-3-(m-trifluorometil

1 fenil)-indol-7-il]-acetato de etilo, son preparados de la misma manera que en la Preparación 3, a partir de la 1-(alfa-metilfenetilidenimino)-indolin-2-ona correspondiente.

5 PREPARACION 12

Otros ácidos alfa-(2-metil-3-fenilindol-7-il)-acéticos.- Acido alfa-[2-metil-3-(p-clorofenil)-indol-7-il]-acético; ácido alfa-[2-metil-3-(o-fluorofenil)-indol-7-il]-acético, y ácido alfa-[2-metil-3-(m-trifluorometilfenil)-indol-7-il]-acético, son preparados de la misma manera que en la Preparación 4, a partir del alfa-(2-metil-3-fenil-indol-7-il)-acetato de etilo correspondiente.

15 PREPARACION 13

4-benzoil-3-metiltioindolin-2-ona

Una solución de 30,6 g (0,152 mol) de 3-amino benzofenona en 160 ml de cloruro de metileno se enfrió hasta -78°C en un baño de hielo seco/acetona y se trató gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno con una solución de 16,5 g (0,152 mol) de hipoclorito de t-butilo en 60 ml de cloruro de metileno. Después de agitar durante 1 hora después de completar la adición, la cromatografía en capa delgada no mostró material de partida. Se añadió gota a gota una solución de 20,2 g (0,152 mol) de alfa-(metiltio)acetato de etilo en 60 ml de cloruro de metileno y se continuó la agitación a -78°C durante 2,5 horas. Una solución de 15,4 g (0,152 mol) de trietilamina en 60 ml de cloruro de metileno se añadió gota a gota a -78°C y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente mientras se agitaba durante 16 horas (toda la noche). La solución pardo os-

1 cura se trató con 100 ml de ácido clorhídrico 3N y se agitó
durante 3 horas a la temperatura ambiente. La precipitación
de un sólido color canela comenzó después de 15-30 minutos.
La filtración dió 18,5 g de sólido, P. de F. 224-228°C (des-
5 composición). Las capas del filtrado se separaron, se secó
la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se evaporó a pre-
sión reducida y el residuo se trituró en éter isopropílico
(25 g). El sólido gomoso se trituró en metanol frío dando
8,3 g de producto, P. de F. 222-225°C (descomposición). El
10 rendimiento total fue 26,8 g (62%). Una muestra de 7,0 g
recristalizada en metanol pesó 5,6 g y fundía a 235-237°C
(descomposición).

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{13}NO_2S$: C, 67,823; N, 4,625; S, 4,943

15 Encontrado: C, 67,86; N, 4,71 S, 4,85

PREPARACION 147-(4-clorobenzoil)-3-metiltioindolin-2-ona

Una solución de 23,1 g (0,1 mol) de 2-amino-4'-
20 -clorobenzofenona en 400 ml de cloruro de metileno se enfrió
a -65°C y se trató gota a gota con 12,4 g (0,1 mol) de hipoclorito de t-butilo. Después de 15 minutos, se añadieron
gota a gota 13,4 g de alfa-(metiltio)-acetato de etilo (0,1
mol) manteniendo la temperatura a -65°C. Después de hora
25 y media, se añadieron 10,1 g de trietilamina (0,1 mol) y la
mezcla de reacción se dejó volver hasta la temperatura ambien-
te. A continuación la solución se lavó con agua y se sometió a eliminación de volátiles. El residuo se recogió en
metanol y se llevó a reflujo en cuyo momento se añadió áci-
do clorhídrico 1N y la mezcla resultante se llevó a reflu-
30

1 jo durante toda la noche. La mezcla se enfrió, el precipi-
tado resultante se separó por filtración y se recristalizó
en tolueno, dando 10 g de un sólido cremoso coloreado. El
producto (33% de rendimiento) fundía a 186-188°C.

5 Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{12}ClNO_2S$: C, 60,47; H, 3,81; N, 4,41

Encontrado: C, 60,29; H, 3,76; N, 4,43

PREPARACION 15

10 7-benzoil-3-metil-3-metiltioindolin-2-ona

Una solución agitada de 3,94 g (0,02 mol) de
2-amino-benzofenona en cloruro de metileno a -65°C se trató
con 2,16 g (0,02 mol) de hipoclorito de t-butilo. Después
de 15 minutos se añadieron gota a gota 2,96 g de alfa-(metil
15 tio)propionato de etilo y se continuó la agitación durante
1 hora. Al cabo de este tiempo se añadieron gota a gota 2,02
g de trietilamina (0,02 mol) y la solución de reacción se
dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Esto se con-
tinuó por tratamiento con ácido clorhídrico 1N y se agitó
20 durante 15 minutos. A continuación se separó la solución
de cloruro de metileno y se eliminaron los componentes vo-
látiles bajo vacío. El residuo aceitoso amarillo se tritu-
ró con éter isopropílico y se separaron por filtración 3 g
de un sólido amarillo (51%). La recristalización en etanol
25 absoluto dió un sólido de color crema, P. de F. 135-137°C.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{15}NO_2S$: C, 68,66; H, 5,08; N, 4,71

Encontrado : C, 68,54; H, 5,08; N, 4,63

30

PREPARACION 167-benzoil-3-metiltioindolin-2-ona

Una solución de 300 g (1,52 moles) de 2-amino benzofenona en 4 litros de cloruro de metileno se enfrió bruscamente a -40°C y a continuación se trató con 204 g (1,52 moles) del alfa-(metiltio)acetato de etilo disuelto en 5 litros de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se enfrió entonces a -65°C y se trató gota a gota con 500 ml de una solución de cloruro de metileno que contenía 164 g (1,52 moles) de hipoclorito de t-butilo. Después de que se hubo completado la adición, se continuó la agitación durante 2 horas a -70°C . La solución se trató luego con 182 g (1,8 moles) de trietilamina y se dejó volver a la temperatura ambiente durante toda la noche. La solución de cloruro de metileno se lavó dos veces con 3 litros de agua helada y se continuó secando sobre sulfato de sodio y concentrando a presión reducida la solución seca hasta un aceite amarillo. El aceite se recogió en 1,5 litros de metanol tratado con 1 litro de ácido clorhídrico 1N y se llevó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar en un baño de hielo se recogieron 343 g (79,9%) del producto bruto después de filtrar y secar. Dos recristalizaciones en tolueno dieron escamas blancas cremosas; P. de F. 130°C .

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$: C, 67,82; H, 4,62; N, 4,97

Encontrado : C, 68,06; H, 4,68; N, 4,87

PREPARACION 174-benzoilindolin-2-ona

Una suspensión agitada de 7,0 g (0,0248 mol)

1 de 4-benzoil-3-metiltioindolin-2-ona en 400 ml de tetrahidro
furano se trató en porciones bajo atmósfera de nitrógeno con
35,0 g de níquel Raney durante un período de 2,5 horas. La
mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas después de com-
5 pletar la adición y el catalizador se separó por filtración.
La torta de filtración se lavó bien con tetrahidrofurano y
cloruro de metileno y el filtrado se evaporó a presión re-
ducida. El residuo (5,6 g) se recrystalizó en metanol y dió
4,45 g (76%) del producto P. de F. 210-212°C.

10 Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{11}NO_2$: C, 75,937; H, 4,673; N, 5,904

Encontrado : C, 75,85; H, 4,59; N, 5,92

PREPARACION 18

15 7-(4-clorobenzoil)indolin-2-ona

Una solución agitada de 9 g (0,028 mol) de 7-
-(4-clorobenzoil)-3-metiltioindolin-2-ona en 180 ml de te-
trahidrofurano se trató durante un período de 2 horas con
45 g de una suspensión de níquel Raney comercial en agua.
20 Después de que se hubo completado la adición la mezcla se
filtró. Se añadió una gota de ácido clorhídrico concentra-
do al filtrado que disminuyó de color y luego la solución
resultante se sometió a eliminación de componentes volátiles
con una bomba de agua al vacío proporcionando un material
25 de color crema. La recrystalización en tolueno dió agujas
(rendimiento del 93%); el material se sinterizó a 177°C y
fundió a 186°C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{10}ClNO$: C, 66,31; H, 3,71; N, 5,16

30 Encontrado : C, 65,97; H, 3,56; N, 5,11

PREPARACION 197-benzoil-3-metilindolin-2-ona

Una solución agitada de 8 g (0,027 mol) de 7-benzoil-3-metil-3-metiltioindolin-2-ona en 80 ml de tetrahi
drofurano se trató bajo N₂ con 40 g de una mezcla de níquel
Raney comercial y agua durante un período de 2 horas. Al ca-
bo de este período la mezcla se filtró y el residuo se la-
vó a fondo con tetrahidrofurano. Se añadió una gota de áci-
do clorhídrico concentrado al filtrado y la solución naran-
ja oscura se volvió amarilla pálida. La solución se some-
tió a eliminación de componente volátiles bajo vacío hasta
obtener un aceite amarillo que se cristalizó por siembra.
El material se recristalizó en tolueno y éter de petróleo
dando un material blanco cristalino. El sólido (6,0 g, ren-
dimiento del 89%) fundió a 125-127°C.

Análisis:

Calculado para C₁₆H₁₃NO₂: C, 76,43; H, 5,22; N, 5,57

Encontrado : C, 76,38; H, 5,22; N, 5,52.

PREPARACION 207-(4-fluorobenzoil)indolin-2-ona

Una suspensión agitada de 12,3 g (0,41 mol) de 7-(4-fluorobenzoil)-3-metiltioindolin-2-ona en 250 ml de tetrahidrofurano se trató durante un período de dos horas con 60 g de una suspensión de níquel Raney comercial y agua. La mezcla se filtró bajo nitrógeno y el residuo se lavó con tetrahidrofurano y cloruro de metileno. El filtrado se trató con algunas gotas de ácido clorhídrico concentrado y se concentró a presión reducida dando 9,5 g (91%) de 7-(4-fluorobenzoil)indolin-2-ona.

EJEMPLO 1Acido 2-amino-5-benzoilfenilacético.

Una mezcla de 1,0 g. (0,004 mol) de 5-benzoilindolin-2-ona y 30 ml. de hidróxido de sodio 3N, fue llevada a reflujo durante 0,5 hora. Se enfrió la mezcla de reacción, se acidificó a pH 6 con ácido clorhídrico 3N y la solución ligeramente ácida se extrajo con cloroformo. Los extractos clorofórmicos fueron secados (sobre sulfato de magnesio) y concentrados hasta obtener un sólido. La recristalización en etanol-agua dió 0,9 g. (84,5 por ciento) de producto puro que fundió a 143-145°C.

Análisis calculado para $C_{15}H_{13}NO_3$:

C, 70,57; H, 5,13; N, 5,49;

Encontrado: C, 70,80; H, 5,18; N, 5,55.

EJEMPLO 2Acido 2-amino-5-benzoil-alfa-metilfenilacético

Cuando, en el procedimiento del Ejemplo 1, se usa una cantidad equivalente molar de 5-benzoil-3-metilindolin-2-ona, en lugar de la 5-benzoil-indolin-2-ona, se obtiene ácido 2-amino-5-benzoil-alfa-metilfenilacético.

EJEMPLO 3Acido 2-amino-3-benzoilfenilacético

Una mezcla de 1,0 g. (0,004 mol) de 7-benzoilindolin-2-ona, fue añadida a 30 ml. de hidróxido de sodio 3 normal, y la solución básica fue llevada a reflujo durante 45 minutos bajo nitrógeno. Se filtró la mezcla y el filtrado fue neutralizado con ácido acético glacial. El precipitado se separó por filtración se lavó con agua y se secó. El

1 material fundió a 122°C. (descomposición). El rendimiento fue 0,8 g. (72 por ciento).

Análisis calculado para $C_{15}H_{13}N_1O_3$:

C, 70,58; H, 5,13; N, 5,49;

5 Encontrado: C, 70,36; H, 5,11; N, 5,48.

EJEMPLO 4

De la misma manera que se dió en el Ejemplo 1, se preparan:

10 ácido 2-amino-5-(p-clorobenzoil)-fenilacético,
ácido 2-amino-5-(o-fluorobenzoil)-fenilacético,
ácido 2-amino-5-(p-metoxibenzoil)-fenilacético, y
ácido 2-amino-5-(m-trifluorometilbenzoil)-fenilacético,
a partir de:
15 5-(p-clorobenzoil)-indolin-2-ona,
5-(o-fluorobenzoil)-indolin-2-ona,
5-(p-metoxibenzoil)-indolin-2-ona, y
5-(m-trifluorometilbenzoil)-indolin-2-ona.

EJEMPLO 5

20 De la misma manera que se dió en el Ejemplo 2, se preparan:

ácido 2-amino-3-(p-clorobenzoil)-fenilacético,
ácido 2-amino-3-(o-fluorobenzoil)-fenilacético, y
25 ácido 2-amino-3-(m-trifluorometilbenzoil)-fenilacético,
a partir de:
7-(p-clorobenzoil)-indolin-2-ona,
7-(o-fluorobenzoil)-indolin-2-ona, y
7-(m-trifluorometilbenzoil)-indolin-2-ona.

30

EJEMPLO 6Hemihidrato del ácido 2-amino-3-benzoil-5-clorofenilacético

1 Una mezcla de 1,5 g (0,055 mol) de 5-cloro-7-ben-
zoilindolin-2-ona en 25 ml de hidróxido de sodio 3N se lle-
vó a reflujo durante 45 minutos y la solución resultante se
5 filtró y diluyó con un volumen igual de agua. La solución
se neutralizó luego lentamente con ácido acético glacial.
El precipitado amarillo verdoso resultante se separó por fil-
tración y se secó con una pistola de secado (sin calor). El
compuesto pesaba 1,0 g (63%) y fundió a 85-87°C.

Análisis:

10 Calculado para $C_{15}H_{12}ClNO_3 \cdot 1/2 H_2O$: C, 60,31; H, 4,39; N, 4,69
Encontrado: C, 60,59; H, 4,09; N, 4,65

EJEMPLO 7Sesquihidrato de 2-amino-3-benzoil-5-metoxifenilacetato de sodio

15 Una suspensión de 75 mg (0,27 mol) de 5-metoxi-
-7-benzoilindolin-2-ona en 5 ml de hidróxido de sodio 3N se
llevó a reflujo durante 2,5 horas. La solución amarillo
naranja resultante se enfrió, se diluyó con varios volúme-
20 nes de agua, se filtró y se saturó con cloruro de sodio. La
solución se hizo pasar a continuación lentamente a través
de una columna de polietileno (0,63 cm de diámetro x 20,3
cm de longitud) que contenía como absorbente el polímero
Amberlite XAD-2. La columna se lavó luego con una solución
25 saturada de cloruro de sodio para eliminar toda la base re-
sidual. Sin embargo cuando se intentó separar por lavado
el cloruro de sodio, el producto deseado comenzó también a
eluirse (como se observó siguiendo su color amarillo carac-
terístico). Se recogieron varias de fracciones para asegu-
30 rar la separación de todo el cloruro de sodio y cuando el

1 color comenzó a debilitarse en el eluato, la columna final-
mente se lavó con metanol y acetona. La evaporación de es-
ta solución orgánica proporcionó (80%) un sólido amarillo
que se descompuso por encima de 265°C y se analizó teniendo
5 1,5 moles de agua como se confirmó por el espectro de reso-
nancia magnética nuclear.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{14}NO_4 \cdot 1-1/2 H_2O$: C, 57,49; H, 5,126; N, 4,19

Encontrado : C, 57,63; H, 4,90; N, 4,25

10

EJEMPLO 8

Dihidrato de 2-amino-3-benzoilfenilacetato de sodio

Una mezcla de 2,6 g de ácido (2-amino-3-benzoil-
fenil)acético y hidróxido de sodio (0,1 mol) en 25 ml de agua
15 se agitó durante aproximadamente 10 minutos y luego se calen-
tó a reflujo bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se en-
frió luego y se filtró. El filtrado se evaporó hasta apro-
ximadamente 2 ml, se volvió a filtrar y se añadió al filtra-
do un gran volumen de acetona para precipitar el producto
20 en forma de escamas amarillas brillantes. Rendimiento 70%.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{16}NO_5Na$: C, 57,51; H, 5,15; N, 4,47

Encontrado ($\cdot 2 H_2O$): C, 58,22; H, 4,62; N, 4,47.

25

EJEMPLO 9

2-amino-3-benzoilfenilacetato de etilo

Una solución de 2,5 g (0,009 mol) de la sal de
sodio del ácido 2-amino-3-benzoilfenilacético en 25 ml de
dimetilformamida anhidra se trató con 5,0 g (0,035 mol) de
30 yoduro de etilo. La mezcla se agitó dos horas a temperatu-

1 ra ambiente empleando un agitador magnético. La mezcla se
diluyó con agua y la solución acuosa se extrajo varias ve-
ces con éter etílico. Los extractos reunidos se lavaron con
agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron
5 a vacío hasta un sólido amarillo. El sólido se recristali-
zó en etanol absoluto dando 1,7 gramos (61,0%) de agujas
amarillas que fundían a 77-78°C.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{17}NO_3$: C, 72,07; H, 6,05; N, 4,94

10 Encontrado : C, 72,33; H, 5,83; N, 5,07

EJEMPLO 10

2-amino-3-benzoilfenilacetato de metilo

Una solución de 4,0 g (0,014 mol) de la sal de
15 sodio del ácido 2-amino-3-benzoilfenilacético en 100 ml de
dimetilformamida anhidra se trató con 8,0 g (0,057 mol)
de yoduro de metilo. Después de agitar durante 2 horas la
solución se vertió en agua y la solución acuosa se extrajo
varias veces con éter etílico. Los extractos reunidos se
20 lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se con-
centraron bajo vacío hasta un aceite amarillo. El aceite
se cristalizó en una solución de metanol y agua enfriada rá-
pidamente dando 3,5 g (90%) de un sólido amarillo que fundía
a 52-54°C.

25 Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{15}NO_3$: C, 71,36; H, 5,61; N, 5,20

Encontrado : C, 71,51; H, 5,63; N, 5,27.

EJEMPLO 11

2-dimetilamino-3-benzoilfenilacetato de metilo

1 Una solución agitada de 4,6 g (0,0165 mol) de
2-amino-3-benzoilfenilacetato de metilo y 13,2 ml (0,165 mol)
de formaldehido al 37% en 66 ml de acetonitrilo se trató con
3,14 gramos (0,0495 mol) de cianoborohidruro de sodio. Se
5 añadió ácido acético glacial (1,65 ml) durante un período
de 10 minutos y se continuó la agitación durante 2,0 horas
a temperatura ambiente. Se añadieron 1,65 ml más de ácido
acético glacial y la mezcla se agitó durante un fin de sema-
na (aproximadamente 65 horas). La mezcla se diluyó con
10 éter y la solución etérea se lavó sucesivamente con solución
de hidróxido de potasio 3N, agua, se secó sobre sulfato de
sodio y se concentró bajo vacío dando aproximadamente 1,0 g
(18%) de un aceite amarillo. Una parte del aceite se des-
tiló molecularmente para una muestra analítica.

15 Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{19}NO_3$: C, 72,71; H, 6,44; N, 4,71

Encontrado: : C, 72,33; H, 6,26; N, 4,99

EJEMPLO 12

Acido 2-dimetilamino-3-benzoilfenilacético

20 Una mezcla de 500 mg (1,85 milimoles) de 2-dim_
tilamino-3-benzoilfenilacetato de metilo y 15 ml de hidróxi-
do de sodio 3N se llevó a reflujo durante 1,5 horas bajo ni-
trógeno. La mezcla de reacción filtrada y enfriada se dilu-
25 yó con un volumen igual de agua y se neutralizó con ácido
acético glacial. El precipitado que se formó no podía recr_
talizarse y por tanto se disolvió en benceno y se colocó so-
bre una columna de silicato de magnesio. La columna se elu-
yó con benceno-acetona dando 300 mg de producto que fundía
30 a 144-146°C después de recristalización en benceno-isoocta

1 no.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{17}NO_3$: C, 72,07; H, 6,05; N, 4,94

Encontrado : C, 72,32; H, 6,09; N, 4,85.

5

EJEMPLO 13

Hidrato de 2-amino-6-benzoilfenilacetato de sodio

Una suspensión de 4,5 g (0,0190 mol) de 4-benzoilindolin-2-ona en 200 ml de hidróxido de sodio 3N se llevó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. El volumen de agua se redujo a aproximadamente la mitad y la solución se saturó con cloruro de sodio. La solución se cromatografió sobre una columna de 230 ml (volumen húmedo) de resina de intercambio iónico Amberlite XAD-2 rellena con agua destilada. El producto precipitó en la parte superior del relleno de la columna, pero se disolvió cuando la columna se eluyó con agua destilada. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, reunieron y se separó el disolvente a presión reducida dando 4,6 g de sólido. La recristalización en metanol-éter dió 0,91 g de un sólido amarillo. P. de F. 256,5-258,5°C. (descomposición). El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en isopropanol caliente añadiendo una pequeña cantidad de agua. La solución caliente se filtró para separar un sólido en suspensión. El filtrado se sembró y colocó en un refrigerador durante 12 horas. El sólido amarillo pálido que se separó se recogió por filtración y proporcionó 2,84 g (50,3%) del producto, P. de F. 254,5-256°C (descomposición). Una parte del producto bruto se secó a vacío elevado a temperatura ambiente.

1 Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{14}NaNO_4$: C, 61,017; H, 4,779; N, 4,74

Encontrado : C, 60,63; H, 4,50 ; N, 4,71.

5

EJEMPLO 14

Hidrato de 2-amino-3-(4-clorobenzoil)fenilacetato de sodio

Una mezcla de 3,5 g (0,0125 mol) de ácido 2-amino-3-(p-clorobenzoil)fenilacético en una solución de agua que contenía 0,5 g de hidróxido de sodio (0,125 mol) se llevó a reflujo durante 45 minutos, se enfrió y filtró. El filtrado se concentró hasta una consistencia aceitosa y se vertió sobre un gran volumen de acetona. Se separó un precipitado amarillo que se recogió e identificó por espectro de resonancia magnética nuclear como el producto deseado. El producto (2,6 g) (67%) fundía a 265°C (descomposición) después de cristalización en etanol-éter etílico.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{13}ClNO_4Na$: C, 54,64; H, 3,97; N, 4,24

Encontrado : C, 55,61; H, 3,68; N, 4,31

20

EJEMPLO 15

Hidrato de 2-amino-3-benzoil-alfa-metilfenilacetato de sodio

Una suspensión de 9 g (0,036 mol) de 7-benzoil-3-metilindolin-2-ona en 100 ml de hidróxido de sodio 3N se llevó a reflujo durante 18 horas bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y se sometió a eliminación de componentes volátiles con una bomba de agua de vacío proporcionando una mezcla gomosa de hidróxido de sodio, agua y el producto. La mezcla se trituró con isopropanol hirviente y se filtró. La solución de isopropanol se enfrió y filtró para separar el pro

30

1 ducto amarillo brillante. El producto pesaba 4,0 g y fundía a 218°C (descomposición)

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{14}NO_3 \cdot Na$: C, 57,31; H, 5,41; N, 4,18

5 Encontrado : C, 57,69; H, 5,12; N, 4,27

EJEMPLO 16

Hidrato de 2-amino-3-benzoilfenilacetato de sodio

Una solución de 4,0 g (0,015 mol) de ácido 2-amino-3-benzoilfenilacético en 40 ml de tetrahidrofurano se trató con 5,06 g (0,045 mol) de solución de hidróxido de potasio al 50%; se separó inmediatamente un precipitado. La solución enfriada (baño de hielo) se agitó durante 1 hora bajo nitrógeno y se filtró. El producto seco se recristalizó en etanol-éter isopropílico dando 3,5 g (72%) de producto en forma de agujas amarillas largas.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{12}NO_3 \cdot K \cdot H_2O$: C, 57,86; H, 4,53; N, 4,50

Encontrado : C, 57,78; H, 4,47; N, 4,62.

EJEMPLO 17

Acido 2-amino-5-(3,4-metilendioxi-benzoil)fenilacético

25 Cuando en el procedimiento del Ejemplo 1, se emplea una cantidad equimolar de 5-(3,4-metilendioxi-benzoil)indolin-2-ona en lugar de 5-benzoilindolin-2-ona, se obtiene el ácido 2-amino-5-(3,4-metilendioxi-benzoil)fenilacético.

EJEMPLO 18

Acido 2-amino-5-(3,4-dimetoxi-benzoil)fenilacético

30 Cuando en el procedimiento del Ejemplo 1, se em-

1 plea una cantidad equimolar de 5-(3,4-dimetoxibenzoil)indolin-2-ona en lugar de 5-benzoilindolin-2-ona, se obtiene el ácido 2-amino-5-(3,4-dimetoxibenzoil)fenilacético.

5

EJEMPLO 19Acido 2-amino-5-(3,4-diclorobenzoil)fenilacético

Cuando en el procedimiento del Ejemplo 1, se emplea una cantidad equimolar de 5-(3,4-diclorobenzoil)indolin-2-ona en lugar de 5-benzoilindolin-2-ona, se obtiene el ácido 2-amino-5-(3,4-diclorobenzoil)fenilacético.

10

EJEMPLO 20Acido 2-amino-5-(3-metoxi-4-clorobenzoil)fenilacético

Cuando en el procedimiento del Ejemplo 1, se emplea una cantidad equimolar de 5-(3-metoxi-4-clorobenzoil)indolin-2-ona en lugar de 5-benzoilindolin-2-ona, se obtiene el ácido 2-amino-5-(3-metoxi-4-clorobenzoil)fenilacético.

15

Las sales de metales alcalinos preparadas como se ha descrito en los Ejemplos anteriores se aislan en formas hidratadas. Pueden deshidratarse bajo vacío y mantenerse en una forma anhidra en ausencia de humedad.

20

EJEMPLO 212-amino-3-(4-clorobenzoil)fenilacetato de etilo

Catorce gramos de 2-amino-3-(4-clorobenzoil)fenilacetato de sodio se disolvieron en aproximadamente 150 ml de dimetilformamida y la solución se trató con 30 g de yoduro de etilo. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, la solución se añadió a agua y la mezcla se extrajo varias veces con benceno. Los extractos de ben

25

30

1 ceno reunidos se lavaron con base diluida y agua, se secaron
sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta un aceite que
cristalizó al triturarlo con éter de petróleo (30-60). La
recristalización en etanol absoluto dió 11,6 g de escamas
5 amarillas; P. de F. 101-102°C.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{16}ClNO_3$: C, 64,26; H, 5,08; N, 4,41

Encontrado : C, 65,14; H, 5,06; N, 4,51

10

EJEMPLO 22

Acido 2-amino-3-(4-fluorobenzoyl)fenilacético

Una mezcla de 1,5 g (0,006 mol) de 7-(4-fluoro
benzoyl)indolin-2-ona en 50 ml de hidróxido de sodio 3N se
llevó a reflujo bajo nitrógeno durante 45 minutos. La solu-
15 ción se enfrió, se diluyó con un volumen igual de agua, se
filtró y el filtrado se extrajo dos veces con 50 ml de éter.
La solución básica acuosa se trató gota a gota con ácido acé-
tico glacial hasta que se formó un precipitado amarillo pe-
sado. El precipitado se separó por filtración, se lavó a
20 fondo con agua y se secó al aire. El rendimiento fue 1,1 g
(68%); P. de F. 136-137°C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{12}FNO_3$: C, 65,93; H, 4,43; N, 4,17

Encontrado : C, 65,79; H, 4,49; N, 4,94

25

EJEMPLO 23

Hidrato de 2-amino-3-(4-fluorobenzoyl)fenilacetato de sodio

Una solución de 1 g (0,0036 mol) de ácido 2-ami-
no-3-(4-fluorobenzoyl)fenilacético en 10 ml de tetrahidrofu-
30 rano se trató con 0,7 g de una solución de hidróxido de sodio

1 al 50% (0,009 mol) y se agitó bajo nitrógeno durante 15 minutos antes de que se originara un precipitado amarillo. La mezcla agitada se enfrió en un baño de hielo durante 2 horas. El precipitado se separó a continuación por filtración y se secó al aire. La recristalización en tetrahidrofurano y agua proporcionó 150 mg (20%) del producto que fundía a 240-250°C (descomposición).

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{11}FNO_3 \cdot Na \cdot H_2O$: C, 57,51; H, 4,18; N, 4,47

10 Encontrado : C, 58,23; H, 3,81; N, 4,53

EJEMPLO 24

Acido 2-amino-3-(4-metoxibenzoil)fenilacético

15 Una solución de metóxido de sodio mantenido bajo nitrógeno (2,27 g de sodio en 25 ml de metanol) se trató sucesivamente con 50 ml de benceno y 3,4 g (0,013 mol) de 7-(4-fluorobenzoil)indolin-2-ona. La mezcla se llevó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se concentró y el residuo se trató con 100 ml de hidróxido de sodio 3N y se llevó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas. La solución resultante se enfrió, se diluyó con 100 ml de agua y se filtró. El filtrado se lavó tres veces con 60 ml de éter, se trató con carbón vegetal y se filtró. El filtrado se trató a continuación gota a gota con ácido acético glacial dando un precipitado amarillo que se separó por filtración, se lavó a fondo con agua y se secó al aire. El rendimiento fue 2,5 g (66%); P. de F. 117-118°C.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{15}NO_4$: C, 67,36; H, 5,30; N, 4,91

30 Encontrado : C, 67,25; H, 5,18; N, 4,99.

EJEMPLO 25Trihidrato de 2-amino-3-benzoilfenilacetato de magnesio

Una solución acuosa de 6,36 g (0,02 mol) de ácido 2-amino-3-benzoilfenilacético se trató con una solución acuosa de cloruro de magnesio (0,01 mol). Se formó inmediatamente un precipitado. Después de 15 minutos de agitación, el precipitado amarillo brillante se filtró y se secó. El rendimiento fue 4,06 g y la sal fundía durante un amplio intervalo de 150-190°C.

Análisis:

Calculado para $C_{30}H_{30}N_2O_9Mg$: C, 61,40; H, 5,15; N, 4,77

Encontrado : C, 61,18; H, 5,19; N, 4,72.

EJEMPLO 26Dihidrato de 2-amino-3-benzoilfenilacetato de calcio

Una solución agitada de 5 g de hidrato de 2-amino-3-benzoilfenilacetato de sodio (0,02 mol) en 50 ml de agua se trató con 1,2 g de cloruro de calcio (0,01 mol) en 10 ml de agua. Se desarrolló un precipitado inmediato. Después de una agitación adicional de 15 minutos se recogió el precipitado. La recristalización en etanol-agua proporcionó agujas amarillas brillantes que fundían en un amplio intervalo de 160-240°C (descomposición).

Análisis:

Calculado para $C_{30}H_{28}N_2O_8Ca$: C, 60,91; H, 4,85; N, 4,60

Encontrado : C, 60,70; H, 4,92; N, 4,72.

Formulación y Administración

La presente invención también considera nuevas composiciones que contienen los compuestos de la invención

1 como ingredientes activos. Cantidades eficaces de cualquie-
ra de los compuestos farmacológicamente activos anteriores
pueden administrarse al cuerpo de un animal vivo, mediante
una cualquiera de diversas formas, por ejemplo, por vía
5 oral como en cápsulas o tabletas, por vía parenteral en for-
ma de soluciones o suspensiones estériles, y en algunos ca-
sos por vía intravenosa en forma de soluciones estériles.
Al formar las nuevas composiciones de esta invención, se in-
corpora el ingrediente activo en un vehículo adecuado, ilus-
10 trativamente, un vehículo farmacéutico. Los vehículos far-
macéuticos adecuados que son útiles para formular las compo-
siciones de esta invención, incluyen: almidón, gelatina, glu-
cosa, carbonato de magnesio, lactosa, malta y similares.
Las composiciones líquidas están también dentro de la pro-
15 visión de esta invención, y los vehículos farmacéuticos lí-
quidos adecuados incluyen: alcohol etílico, propilenglicol,
glicerina, jarabe de glucosa y similares.

Los compuestos farmacológicamente activos pue-
den emplearse ventajosamente en una dosificación unitaria
20 de 0,1 a 150 miligramos. La dosificación unitaria puede
administrarse un número adecuado de veces al día, de modo
que la dosis diaria puede variar de 0,3 a 450 miligramos.
5 a 25 miligramos parece ser la dosis unitaria óptima.

Los agentes activos de la invención pueden com-
25 binarse con otros agentes farmacológicamente activos, o con
tampones, antiácidos o similares, para la administración y
puede variar ampliamente la proporción del agente activo en
las composiciones.

Los siguientes son ejemplos de composiciones for-
30 madas de acuerdo con esta invención:

1 1.- Cápsulas.

Se preparan cápsulas de 5 mg, 25 mg y 50 mg. de ingrediente activo por cápsula. Con cantidades mayores de ingrediente activo, debe ajustarse la cantidad de lactosa.

5	<u>Mezcla típica para encapsulación.</u>	<u>Por cápsula, mg.</u>
	Ingrediente activo	5,0
	Lactosa	296,7
	Almidón	129,0
	Estearato de magnesio	<u>4,3</u>
10	Total	435,0

Otras formulaciones de cápsulas contienen preferentemente una dosis mayor de ingrediente activo, y son como sigue:

	<u>Ingredientes</u>	<u>mg. por cápsula</u>
15	Ingrediente activo	25,0
	Lactosa	306,5
	Almidón	99,2
	Estearato de magnesio	<u>4,3</u>
	Total	435,0

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

2. Tabletas

25 Se da a continuación una formulación típica para una tableta que contiene 5,0 mg de ingrediente activo por tableta. La formulación puede emplearse para otras concentraciones de ingrediente activo por ajuste del peso del fosfato de dicalcio.

30

	<u>Por tableta, mg</u>
1	
	(1) Ingrediente activo 5,0
	(2) Almidón de maíz 13,6
	(3) Almidón de maíz (Pasta) 3,4
5	(4) Lactosa 79,2
	(5) Fosfato de dicalcio 68,0
	(6) Estearato de calcio <u>0,9</u>
	170,1 mg

Se mezcla uniformemente 1, 2, 4 y 5. Se prepara 3 en forma de una pasta en agua al 10 por ciento. La mezcla se granula con pasta de maíz y se pasa la masa húmeda a través de un tamiz de malla 8. La granulación en húmedo se seca y se tamiza a través de un tamiz de malla 12. Los gránulos secos se mezclaron con estearato de calcio y se presan.

3. Inyectable - Soluciones estériles al 2%

	<u>Por cm³</u>
	Ingrediente activo 20 mg
	Agente conservador, por
20	ejemplo clorobutanol 0,5% peso/volumen.
	Agua para inyección c.s.

Se prepara la solución, se clarifica por filtración, se llena en viales, se cierra herméticamente y se trata en autoclave.

Serán evidentes varias modificaciones y equivalentes para un experto en la técnica y pueden hacerse en los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención sin separarse de su espíritu o alcance, y por lo tanto se entenderá que el invento ha de estar limitado solamente por el alcance de las reivindicaciones siguientes.

1

REIVINDICACIONES

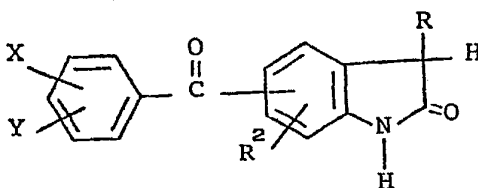
5

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:

10

1ª.- Un procedimiento para la preparación de una 4-(5- o 7-)benzoilindolin-2-ona de fórmula.

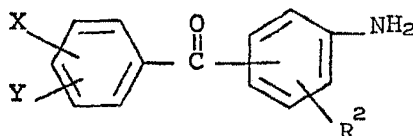
15



20

en donde; R es hidrógeno o alcoholo inferior, R² es hidrógeno, halógeno o alcoxi inferior, X es hidrógeno, alcoholo inferior, halógeno, nitro o trifluorometilo, e Y es hidrógeno, alcoholo inferior, halógeno, nitro o trifluorometilo, que comprende las etapas do: (1) hacer reaccionar a una temperatura entre -65 y -78°C, una aminobenzofenona de la fórmula

25



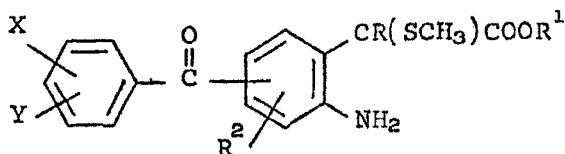
30

1 en donde R^2 , X e Y son como se han definido antes con hipoclorito de t-butilo y un alfa-(metiltio)acetato de alcohol inferior de la fórmula



en donde R es hidrógeno o alcohol inferior y R^1 es alcohol inferior y a continuación con trietilamina para dar un 2-amino-3-(5- o 6-)benzoil-alfa-metiltiofenilacetato de alcohol inferior de la fórmula

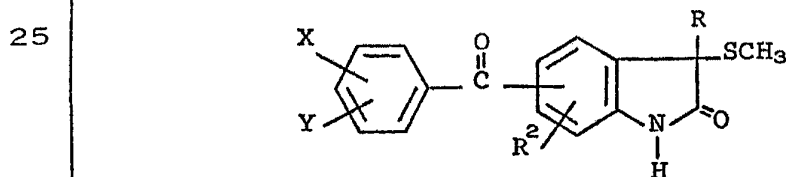
10



en donde R, R^1 , R^2 , X e Y son como se han definido antes:

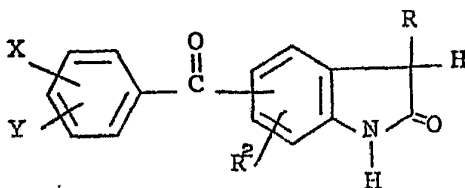
(2) hacer reaccionar el 2-amino-3-(5- o 6-)benzoil-alfa-metiltiofenilacetato de alcohol inferior preparado en la etapa (1) con un ácido mineral diluido a entre 20°C y 75°C para dar una 3-metiltio-4-(5- o 7-)benzoilindolin-2-ona de la fórmula

20



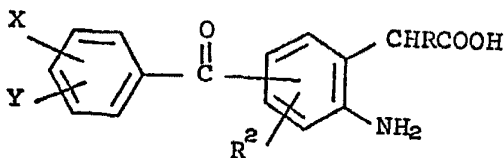
30

1 en donde R, R², X e Y son como se han definido antes; y (3)
 2 agitar la 3-metiltio-4-(5- o 7-)benzoilindolin-2-ona prepa-
 3 rada en la etapa (2) con níquel Ranoy en una atmósfera iner-
 4 te para separar el radical 3-metiltio dando la 4-(5- o 7-)ben-
 5 zoilindolin-2-ona de la fórmula.

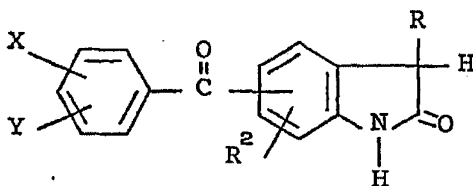


10 en donde R, R², X e Y son como se han definido antes.

15 2ª.- Un procedimiento para la preparación de
 un ácido 2-amino-3-(5- o 6-)benzoilfenilacético de fórmula



20 en donde: R es hidrógeno o alcoholo inferior, R² es hidróge-
 21 no, halógeno o alcoxi inferior, X es hidrógeno, alcoholo in-
 22 ferior, halógeno, nitro o trifluorometilo e Y es hidrógeno,
 23 alcoholo inferior, halógeno, nitro o trifluorometilo, que
 24 comprende hidrolizar en una solución básica acuosa una 4-
 25 -(5- o 7-)benzoilindolin-2-ona de la fórmula



30

1 en donde R, R², X e Y son como se han definido antes y neu-
tralizar la solución básica acuosa para formar el ácido 2-
-amino-3-(5- o 6-)benzoilfenilacético libre.

5 3^a.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
UNA 4-(5- o 7-)BENZOILINDOLIN-2-ONA.

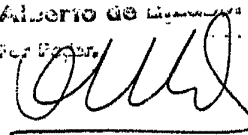
Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y una hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid,

- 2 ABR. 1976

Alberto de Llanusa y
Fco. Ferrer.



20

25

30

J. E. P.