

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21	457687		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
		29 NOV. 1977
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"Nuevo procedimiento de obtención del ácido 2-metil-5-metoxi-N-p-clorobenzoil-indol-3-acético."		
71 SOLICITANTE (S)		
VALLES QUIMICA, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Carretera de Puigcerdá, Km.24, LLISSA DE VALL (Barcelona)		
72 INVENTOR (ES)		
D. Giorgio BRUZZI D. Josep A. CANICIO CHIMENO D. Francisco Javier VILA PAHI		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. Pedro SUGRANES FERRER, Agente Oficial de la Propiedad Industrial		

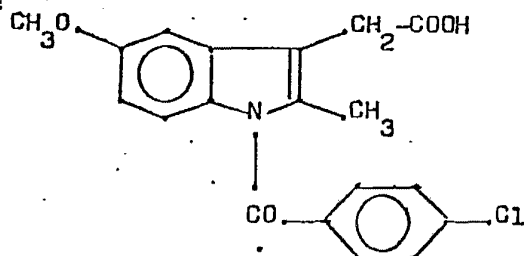
POOR
QUALITY

PATENTE DE INVENCION

Por "Nuevo procedimiento de obtención del ácido
2-metil-5-metoxi-N-p-clorobenzoil-indol-3-acético."

MEMORIA DESCRIPTIVA

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de obtención del ácido 2-metil-5-metoxi-N-p-clorobenzoil-indol-3-acético, cuya fórmula de estructura es:



Se conocen numerosísimas vías de síntesis de este producto muchas de las cuales no resultan rentables industrialmente y su interés es meramente teórico. Otras muchas vías conocidas parten de productos no asequibles comercialmente.

En la presente patente de invención se ha desarrollado un nuevo procedimiento que presenta, entre otras, las siguientes ventajas:

19) Utiliza como material de partida un compuesto fácilmente asequible: el 2-metil-5-metoxi-indol-3-carboxaldehído, obtenible por formilación del 2-metil-5-metoxi-indol, según se describe en Khim. Geterotsikl. Soedin. (1971) 7 (3), 339-341 (Shvedov, Chizov y Grinev).

20) Efectúa la síntesis en cuatro reacciones que constituyen una sola operación, sin necesidad de aislar los productos intermedios formados.

Las cuatro reacciones a realizar comprenden:

a) Obtención de la cianhidrina del 2-metil-5-metoxi-indol-3-carboxaldehído mediante cianuro sódico, vía el correspondiente compuesto bisulfítico.

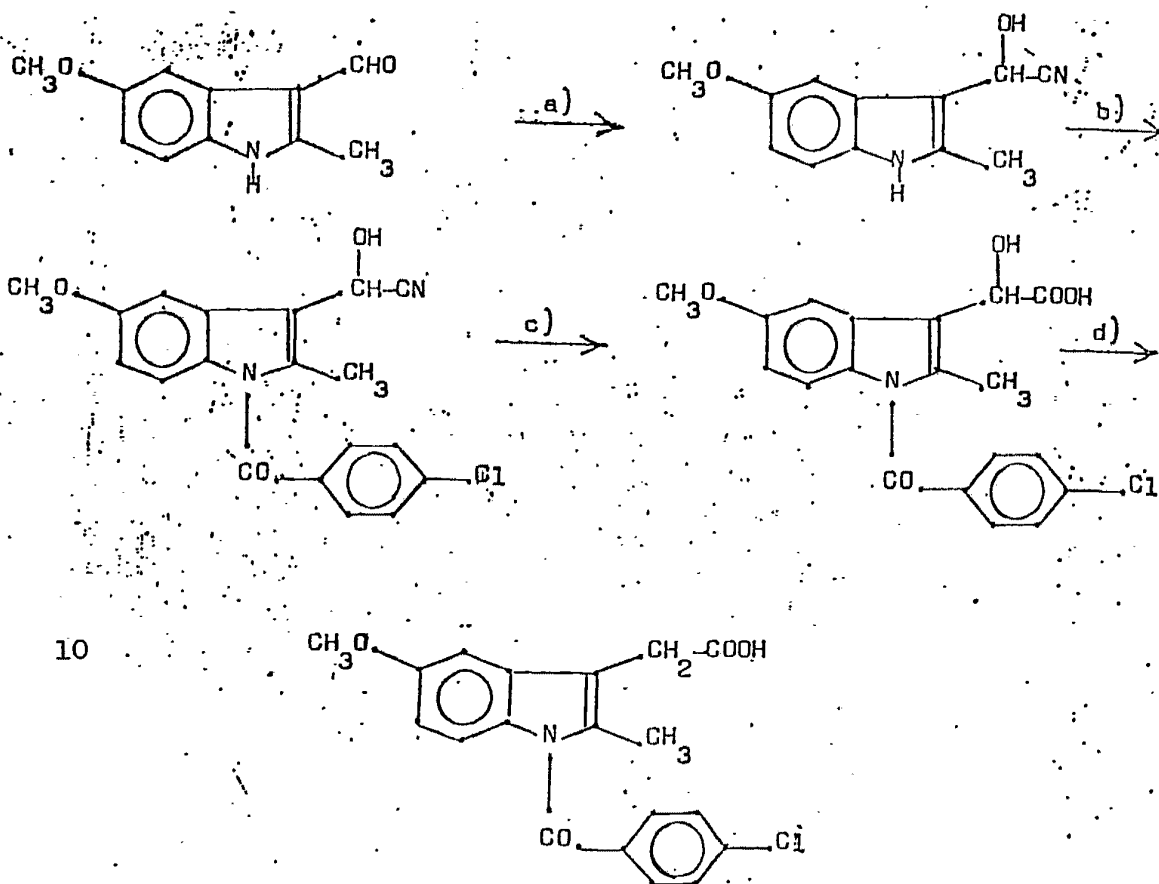
b) Acilación del nitrógeno anular mediante cloruro de p-clorobenzoilo en las condiciones conocidas como de Schotten-Bauman (N-acilación selectiva frente a la O-acilación).

c) Hidrólisis ácida del carbonitrilo

5

d) Hidrogenólisis del grupo OH.

El siguiente esquema ilustra la secuencia química del proceso



La originalidad del procedimiento y su modo de realización en una sola operación, sin necesidad de aislamiento de ningún intermedio, se patentiza en el siguiente ejemplo práctico de realización del invento, no limitativo del mismo.

Ejemplo: 1. mol de 2-metil-5-metoxi-indol-3-carboxialdehído (obtenido a partir de 2-metil-5-metoxi-indol, por formilación según el procedimiento descrito por Shvedov y otros) se introducen en un reactor de acero, capaz de ser cargado a 3 atmósferas y provisto de agitación y equipo de destilación y reflujo. Se añade una solución acuosa saturada de 1,5 moles de bisulfito sódico y se calienta a 50° C. Se añaden 12 partes de etanol (respecto al peso de aldehído original) y se mantiene a 50° C durante 3 horas, transcurridas las cuales se adicionan 1,7 moles de cianuro sódico, continuándose la agitación a 50° C durante tres horas más.

Se destilan 10 partes de mezcla hidroalcohólica y se sustituyen por 5 partes de agua y 10 partes de benceno. Se agita y se deja decantar la fase acuosa que se purga mediante una válvula de fondo. Se destilan 10 partes de benceno y se añaden 5 partes de solución de sosa cáustica 2N.

Se enfría a 5° C y se añade gota a gota 15 moles de cloruro de p-clorobenzoilo. Terminada la adición se deja subir la temperatura del reactor hasta la temperatura ambiente

y se añade ácido clorhídrico concentrado hasta pH = 1 y, a continuación, 5 partes de ácido acético. Se hierve a reflujo durante 4 horas, se destila el ácido acético y se enfría.

5 Se filtra el producto separado y, sin secarse, vuelve a cargarse en el reactor. Se añade etanol hasta disolución, se le adiciona un 5% de carbón paladiado y se carga con hidrógeno hasta 1,7 atmósferas, calentando a continuación a 50^o C durante 3 horas, con agitación.

10 Se enfría, se purga el hidrógeno y se separa el catalizador por filtración.

Se concentra el etanol para obtener el ácido 2-metil-5-metoxi-N-p-clorobenzoil-indol-3-acético, con un rendimiento de 60% sobre el peso del aldehído de partida.

Datos analíticos: Punto de fusión 158/162^o C

15 Calculado para C₁₉H₁₆ClNO₄: C = 63,78%, H = 4,51%, Cl = 9,91%, N = 3,91%. Encontrado: C = 63,59%, H = 4,63%, Cl = 9,9%, N = 3,85%.

20 En la ejecución práctica del objeto de la presente Patente de Invención podrán variar cuantos detalles no afecten a su propia esencialidad.

REIVINDICACIONES

Se reivindica como objeto de la presente Patente de Invención:

1.- Nuevo procedimiento de obtención del ácido
5 2-metil-5-metoxi-N-p-clorobenzoil-indol-3-acético caracterizado por partir del 2-metil-5-metoxi-indol-3-carboxialdehído que se somete a las siguientes sucesivas transformaciones: Reacción con bisulfito y cianuro para formar la correspondiente cianhidrina, seguida de acilación con cloruro de p-clorobenzoilo en medio alcalino y de posterior
10 hidrólisis ácida del carbonitrilo y, finalmente, de hidrogenólisis del grupo OH.

2.- Nuevo procedimiento de obtención del ácido
2-metil-5-metoxi-N-p-clorobenzoil-indol-3-acético según 1,
15 caracterizado porque se obtiene la cianhidrina del 2-metil-5-metoxi-indol-3-carboxialdehído mediante cianuro sódico via el correspondiente compuesto bisulfítico, y la acilación del nitrógeno anular se efectúa mediante cloruro de p-clorobenzoilo por N-acilación selectiva frente a la
20 O-acilación (condiciones de Schotten-Bauman)

3.- NUEVO PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DEL ACIDO
2-METIL-5-METOXI-N-p-CLOROBENZOIL-INDOL-3-ACETICO.

Consta la presente Memoria de siete hojas folia-
das y mecanografiadas por una sola cara.

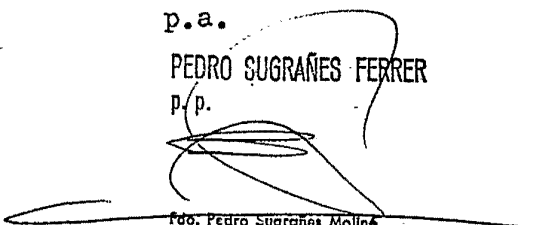
Madrid, 9 de abril de 1977

VALLES QUIMICA, S.A.

p.a.

PEDRO SUGRAÑES FERRER

p/p.



Fdo. Pedro Sugañes Moliné