

20/10/87



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES "ZARAGOZA"

**PREPARACION Y CONTROL DE CALIDAD DE LA
INDOMETACINA**

T E S I S

Que para obtener el Título de

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

JORGE ANTONIO CARLIN HERNANDEZ

MEXICO, D. F.

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

- I. INTRODUCCION.
- II. FUNDAMENTACION DEL TEMA.
 - A. GENERALIDADES DE LA INDOMETACINA.
 - 1. Propiedades farmacológicas.
 - 2. Farmacocinética y metabolismo.
 - 3. Indicaciones.
 - 4. Contraindicaciones y precauciones.
 - 5. Interacciones.
 - 6. Reacciones adversas.
 - 7. Dosis y vía de administración.
 - 8. Presentaciones.
 - B. SINTESIS DE INDOL POR EL METODO DE FISCHER.
 - 1. Naturaleza de la reacción.
 - 2. Desarrollo histórico.
 - 3. Mecanismo.
 - 4. Condiciones generales de reacción.
 - 5. Aplicación.
 - C. EL CONTROL DE CALIDAD.
 - 1. Observaciones macroscópicas.
 - 2. Observaciones microscópicas.
 - 3. Propiedades físicas y químicas.
 - 4. Estudios de estabilidad.
- III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.
- IV. OBJETIVOS.

V. APARATOS.

VI. MATERIAL Y METODOS.

A. REACTIVOS.

B. MATERIAL.

C. APARATOS.

D. METODOS.

1. Síntesis de indometacina.

- a. Preparación del sulfonato de p-metoxifenilhidrazina.
- b. Preparación del sulfonato de N¹-p-metoxifenil-N²-terbutil hidrazina.
- c. Preparación del ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil indol-3-acético, Indometacina.

2. Control de calidad.

- a. Pruebas organolépticas.
- b. Pruebas colorimétricas.
- c. Pruebas espectrofotométricas.
- d. Pruebas de control farmacéutico.
- e. Punto de fusión.
- f. Polimerfismo.
- g. Solubilidad.

VII. RESULTADOS.

VIII. ANALISIS Y DISCUSION.

IX. CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS.

X. BIBLIOGRAFIA.

I. INTRODUCCION.

El presente trabajo se ha hecho con el fin de proponer una ruta sintética para la Indometacina, diferente a la que se ha llevado a cabo hasta ahora en el laboratorio de Materias Primas y Síntesis de Medicamentos (II) de la E.N.E.P. Zaragoza. Para esta preparación se fijó como condición primordial, que se obtendría con los recursos actuales del laboratorio. Además, de que esta tecnología podría ser desarrollada por los alumnos de este laboratorio; es por ello que ha servido como directriz el hecho de que tanto los reactivos como el equipo y aparatos, deben existir en el laboratorio. De aquí que hubo que descartar todas aquellas posibles rutas de síntesis en las que se emplearan reactivos caros y difíciles de conseguir o preparar, o en las que sea imperativo utilizar equipo más sofisticado que el que puede encontrarse en un laboratorio para estudiantes de Química Heterocíclica.

Por ahora, el rendimiento general de la síntesis propuesta es de aproximadamente el 70%. Sin embargo, tomando como base que los recursos con los que se desarrolló esta tecnología, son sencillos y ante todo, nacionales, es posible que después de optimizar las condiciones de reacción en las etapas más críticas se convierta en una ruta lo suficientemente atractiva como para ser industrializada.

Una vez preparado el producto se llevaron a cabo las pruebas de control de calidad, para asegurar que las características de aquel, concuerden con las especificaciones necesarias según la bibliografía.

Por último, también se quiere hacer hincapié en el aspecto de que el egresado de la E.N.E.P. Zaragoza es capaz de adentrarse en la síntesis de fármacos, porque cuenta con la suficiente preparación para investigar y desarrollar la tecnología necesaria para la producción de determinado fármaco; y además, garantizar que el producto obtenido está en las condiciones adecuadas para iniciar un estudio de preformulación, que permita que este principio activo pueda ser integrado en la forma farmacéutica más apropiada, para que su dosificación sea rápida, segura y eficaz.

II. FUNDAMENTACION DEL TEMA.

A. GENERALIDADES DE LA INDOMETACINA.

La Indometacina es un fármaco clasificado como: analgésico, antiinflamatorio y antipirético. Recibe el nombre químico de: ácido 1-(4'-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acético. La estructura de este compuesto puede observarse en la figura 1. El peso molecular para la Indometacina esta calculado en 357.81 g/mol.

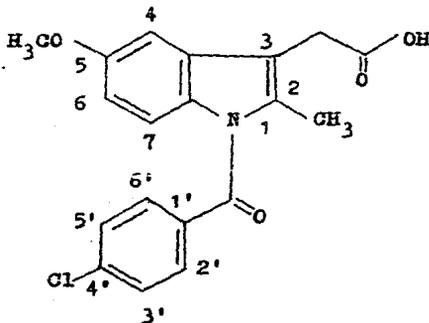


FIG. 1: Estructura de la Indometacina.

Es un polvo cristalino de color blanco, que exhibe polimorfismo, una forma funde aproximadamente a 155°C, la otra alrededor de 162°C. El espectro de ultravioleta de la Indometacina presenta señales características a 230, 260 y 319 nm (etanol). Su pKa es de 4.5; soluble en etanol, éter,

acetona, aceite de castor, pero practicamente es insoluble en agua. Es estable en el medio neutro y ácido, sin embargo se descompone al interaccionar con alcalis fuertes.

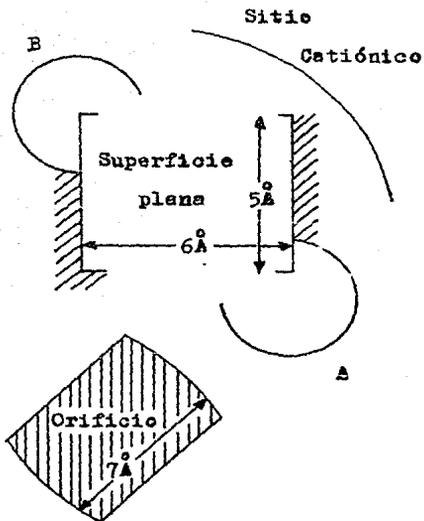
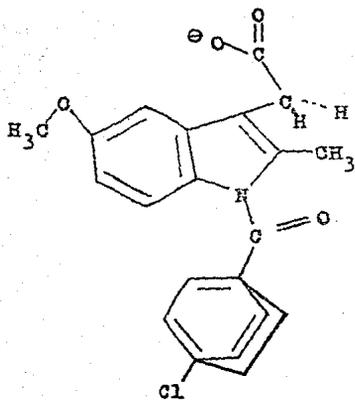
1. Propiedades farmacológicas.

La mayoría de sus efectos se atribuyen a la capacidad que tiene para inhibir la síntesis de prostaglandinas a nivel de prostaglandinsintetasa (ciclooxigenasa); también inhibe la síntesis de mucopolisacáridos. En términos de actividad, la Indometacina aproximadamente es 20 veces más potente que el ácido acetyl salicílico para inhibir la síntesis de prostaglandinas, potencia que es proporcional a su actividad como analgésico y antiinflamatorio. Al igual que la aspirina, desocupa la fosforilación oxidativa, estabiliza la membrana de los lisosomas, inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado; asimismo, prolonga el tiempo de embarazo y la duración del parto. Como la colchicina, inhibe la movilidad de los leucocitos polimorfo nucleares (3).

En la figura 2 puede apreciarse una representación esquemática de como la molécula de la Indometacina interactúa con su sitio receptor, según propone Shen (5).

2. Farmacocinética y metabolismo.

La Indometacina se absorbe rápida y casi completamente después de su administración oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 3 h en condiciones de ayuno y retardándose si el fármaco se ingiere después de los alimen-



**FIG. 2: Configuración de la Indometacina
y de su sitio receptor.**

tos. Los efectos terapéuticos se logran a concentraciones mayores de 6 mcg/ml. Se fija ampliamente a las proteínas plasmáticas (90%) y a otros tejidos; la concentración en el líquido cefalorraquídeo es baja. Su tiempo de vida media plasmática de fármaco no alterado es de 2 a 3 horas.

El 80% del principio activo se metaboliza por O-desacetilación, una pequeña fracción por N-desacetilación (por un sistema no microsomal) y aproximadamente el 10% se conjuga con el ácido glucurónico por acción de las enzimas microsomales hepáticas. Algunos de estos metabolitos son detectables en el plasma, y los metabolitos libres y conjugados se eliminan en la orina, la bilis y las heces. Un 20% se elimina sin cambios por filtración glomerular y por secreción tubular. Por último, cabe mencionar que existe una circulación enterohepática del fármaco conjugado.

3. Indicaciones.

No se justifica el empleo de la Indometacina como analgésico o antipirético general, pues siendo aun más potente que la aspirina proporcionalmente aumenta el riesgo de efectos secundarios graves.

Tiene utilidad en la artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, pseudogota y artritis gotosa aguda; alivia el dolor, reduce la tumefacción o hipersensibilidad de las articulaciones y disminuye la duración de la rigidez matutina. También es útil en el tratamiento de lesiones de tejidos blandos (tendinitis,

bursitis); en el manejo del dolor y la inflamación consecutivos a la cirugía oftálmica y para evitar el parto prematuro; se reporta que es más efectiva que la aspirina para el alivio del dolor de la dismenorrea.

4. Contraindicaciones y precauciones.

La Indometacina está contraindicada en pacientes sensibles, incluyendo aquellos que lo son a la aspirina; asimismo en aquellas personas que padecen de alteraciones de la coagulación, en pacientes embarazadas y durante la lactancia, en niños menores de 10 años y en ancianos; de la misma manera debe evitarse su uso en pacientes que sufren de trastornos psiquiátricos, epilepsia o lesión renal.

5. Interacciones.

El antagonismo observado entre la Indometacina y la aspirina en algunas pruebas de laboratorio para la actividad antiinflamatoria parece tener poca importancia clínica, pero queda planteada la interrogante de si los efectos que resultan cuando se toman ambos fármacos al mismo tiempo para tratar la artritis reumatoidea son o no beneficiosos.

La concentración plasmática total de la Indometacina más sus metabolitos inactivos aumenta con la administración simultánea de probenecid, posiblemente por la menor secreción tubular de la primera. Sin embargo, no se ha determinado si la concentración de la Indometacina libre en el plasma se altera o sólo debe reajustarse la dosis de Indometacina cuando ambos fármacos se emplean juntos. La Indometacina

no interfiere en el efecto uricosúrico del probenecid. Se dice que tiempo modifica el efecto de los agentes anticonvulsantes orales. No obstante, la administración simultánea podría ser peligrosa debido al mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal. La Indometacina antagoniza el efecto natriurético de la furosemida.

6. Reacciones adversas.

Las más comunes (35-50% de los pacientes) se manifiestan a nivel gastrointestinal, y en menor grado sobre el sistema nervioso central y el sistema hematopoyético. La severidad de estas reacciones aumenta conforme la dosis es más grande y el tratamiento dura más tiempo. Las complicaciones gastrointestinales incluyen: náuseas, vómito, anorexia, indigestión, ardor epigástrico y diarrea; efectos menos frecuentes pero significativos: úlceras únicas o múltiples en todo el tracto gastrointestinal y, en ocasiones, perforaciones y hemorragia.

Se han reportado casos de pancreatitis, hepatitis e ictericia. A nivel del sistema nervioso central ocurre: dolor de cabeza (más severo por la mañana), vértigo, mareo, confusión mental, somnolencia y visión borrosa, depósitos y trastornos retinianos. Las formas más graves comprenden: convulsiones, neuropatía periférica, tinitus, ototoxicidad y perturbaciones conductuales. Las reacciones hematopoyéticas son poco frecuentes, estas incluyen: trombocitopenia, anemia aplásica y hemolítica. Puede haber reacciones de hiper

sensibilidad como erupciones cutáneas, alopecia, prurito, urticaria y ataques de asma. Ocasionalmente aparece hemorragia vaginal, hiperglicemia y glucosuria.

7. Dosis y vía de administración.

Para el manejo de la espondilitis anquilosante, osteoartritis de cadera y artritis reumatoidea, la dosis inicial es de 25 mg, 2 veces al día, con incrementos de 25 mg a intervalos semanales hasta un máximo de 200 mg diarios. Hay respuesta favorable en 4 a 6 días de tratamiento. En el ataque de gota aguda, la dosis inicial para el adulto es de 50 a 150 mg, seguida de 50 mg 3 veces al día, hasta que los síntomas desaparezcan; habitualmente ceden en 3 a 5 días y la dosis debe reducirse gradualmente para prevenir recurrencias. Se aconseja la toma del medicamento con los alimentos o inmediatamente después de éstos para reducir los trastornos en el tracto gastrointestinal.

8. Presentaciones.

INDOCID (Merck & Dohme)

Cápsulas de 25 mg en frascos con 100 y 1000.

Cápsulas de 50 mg en frascos con 100.

ANTALGIN (Medix)

Cápsulas de 60 mg en caja con 20.

INDOFLEX (Cofarmex)

Cápsulas de 25 mg en caja con 30.

MALIVAL (Silanes)

Cápsulas de 25 mg en caja con 30.

B. SÍNTESIS DE INDOL POR EL MÉTODO DE FISCHER.

1. Naturaleza de la reacción.

Los derivados del indol se forman por la condensación intramoléculat de arilhidrazonas, de aldehídos o cetonas en presencia de un ácido de Lewis (ver figura 3).

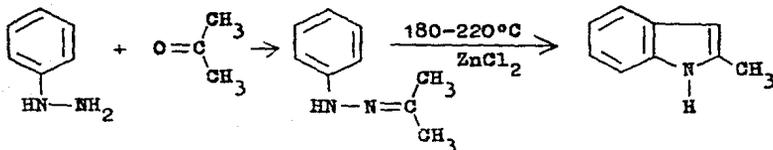


FIG. 3: Condensación de la fenilhidrazina con acetona para producir 2-metil-indol.

2. Desarrollo histórico.

La primera reacción de este tipo, reportada por Fischer y Jourdan (6) fue la ciclación de la metilfenilhidrazona del ácido pirúvico (figura 4) con un rendimiento del 5%. La naturaleza verdadera del producto, sin embargo, fue establecida hasta más tarde (7).

El nacimiento y desarrollo del proceso ha sido revisado por Van Order y Lindwall (8), listan muchos indoles sustituidos.

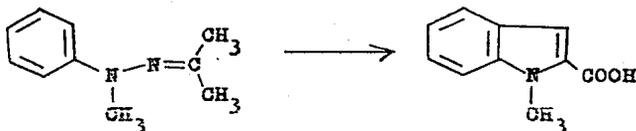


FIG. 4: Preparación del ácido 1-metil-indol-
-2-carboxílico.

El uso de catalizador en la reacción tal como el cloruro de zinc ayuda sustancialmente a incrementar el rendimiento.

Se han empleado varios catalizadores, Endler y Becker (9) usaron el hidruzo de calcio (ver figura 5) obteniendo un 50% de rendimiento de 3-metil-2-oxo-indol a partir de la β -propionilfenilhidrazona.

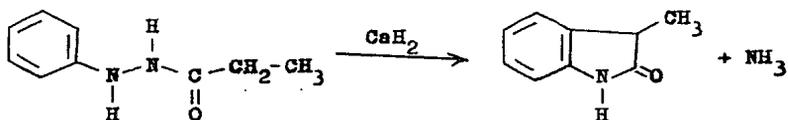


FIG. 5: Obtención del 3-metil-2-oxo-indol.

Los rendimientos tan altos como el 95% se han alcanzado frecuentemente con el catalizador más adecuado.

3. Mecanismo.

Se han propuesto varios mecanismos para la ciclación, el que se ha aceptado más ampliamente es el de Robinson y Robinson (10). Este mecanismo quedó mejor argumentado con las observaciones hechas por Allen y Wilson (11) y Clusius y Weiser (12), quienes demostraron por medio del ^{15}N (nitrógeno marcado), que el nitrógeno retenido está apoyado en el anillo aromático. El mecanismo ha sido discutido (13) a la luz de conceptos comunes; incluye un resarreglo que se da antes de la ciclación (ver figura 6).

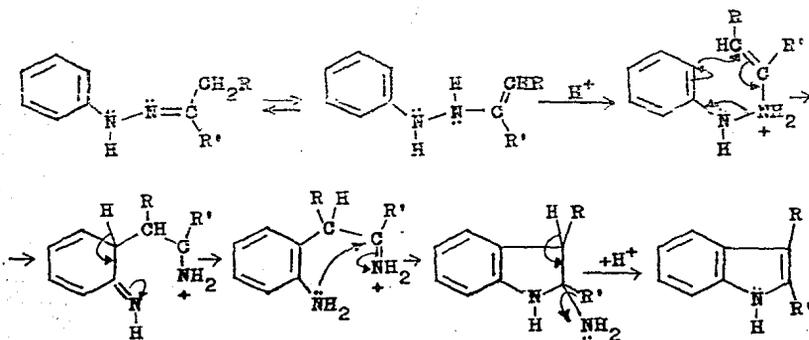


FIG. 6: Resarreglo y ciclación de la fenilhidreazona para obtener el indol.

Los intentos posteriores para aislar los intermedios formados en éste proceso ayudan a sostener el mecanismo aceptado (14, 15).

4. Condiciones generales de reacción.

La reacción de Fischer normalmente es un proceso directo y fácil de llevar a cabo. La fenil hidrazona se mezcla con un gran exceso de catalizador, un ácido de Lewis, agitando y calentando a 170°C durante un periodo corto. En frío se solidifica la mezcla y se rompe; se trata con ácido clorhídrico diluido. El producto orgánico se filtra y se re cristaliza.

En muchos casos el indol se forma en un proceso continuo tratando a reflujo la cetona y la arilhidrazina en presencia de ácido acético o ácido sulfúrico durante 1-2 horas. En frío se cristaliza el indol y se separa por filtración. Este tipo de proceso fue empleado por Rogers y Corson (16) para dar 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol con 85% de rendimiento a partir de ciclohexanona y fenilhidrazina (figura 7).

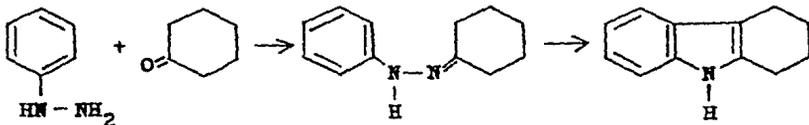


FIG. 7: Obtención del 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol.

5. Aplicación.

Se ha encontrado que los fenoles reaccionan frecuentemente en la forma ceto cuando se tratan con hidrazinas, y esto puede emplearse como paso inicial para una indolización Fischer (17). El 3,4-benzocarbazol se ha preparado a partir de 2-naftol (18) por ésta aproximación (figura 8).

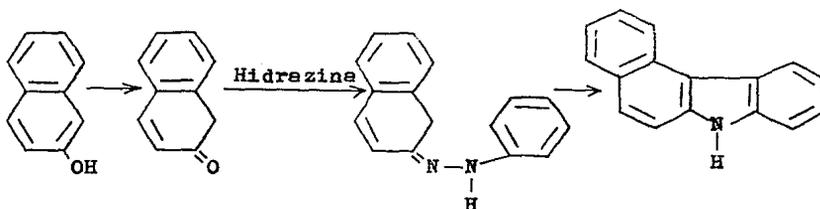


FIG. 8: Preparación del 3,4-benzocarbazol a partir de 2-naftol.

C. EL CONTROL DE CALIDAD.

El control de calidad incluye una serie de actividades que realiza un profesional en la industria farmacéutica para determinar si las propiedades de un producto, compaginan con las especificaciones necesarias, tanto para su óptima conservación como para poder diseñar, a partir de estos datos, una forma farmacéutica apropiada en la que se puede administrar el principio activo a un paciente, de manera segura y eficiente. Tales actividades pueden agruparse como se

menciona a continuación:

1. Observaciones macroscópicas.

La apariencia general, el color y el olor de una sustancia medicinal bajo investigación se puede registrar junto con la densidad aparente y propiedades de flujo. Con esto se establecen las bases de comparación para futuros lotes. En algunos, casos, los órganos de los sentidos pueden detectar diferencias que no son posibles de percibir durante el análisis.

2. Observaciones microscópicas.

La importancia de éstas, radica en que la información que se obtiene proviene de una partícula única de la sustancia. Por medio de la microscopía polarimétrica puede determinarse: el tamaño de partícula, rango de tamaño, forma de la partícula y/o el hábito cristalino básico. El tamaño de partícula y la distribución de las partículas determinan la proporción de disolución del fármaco, la absorción, la uniformidad de contenido, sabor, textura, color y estabilidad. La determinación del tamaño de partícula ayuda a conocer el grado de contacto superficial del ingrediente con los excipientes.

La uniformidad de contenido aceptable en la forma farmacéutica sólida depende de gran manera del tamaño y distribución de partícula del ingrediente activo, particularmente con fármacos de alta potencia y dosis bajas.

3. Propiedades físicas y químicas.

a. Solubilidad. Se considera importante examinar la solubilidad de un producto por qué de ello depende la proporción en que el fármaco pueda estar disponible en solución para ser absorbido por el organismo. Debe tomarse en cuenta porque podría suceder que el producto sea muy soluble pero con el riesgo de provocar concentraciones tóxicas en el organismo; o en contraparte, si no fuese suficientemente soluble la concentración terapéutica necesaria no se alcanzaría en ningún momento.

En el caso de que la sustancia sea insoluble se procura buscar derivados; si aún así no resulta, se buscan métodos de complejación, micronización o dispersión de sólidos. Además, conociendo la solubilidad del fármaco, se puede saber si necesita un cosolvente o si el aumento o disminución de la solubilidad es un factor crítico según la hidratación o solvatación de la molécula.

b. Punto de fusión. Con la determinación del punto de fusión se obtiene un parámetro que ayuda al analista en ensayos de identidad del producto, así como puede ser usado también para verificar la pureza del fármaco en cuestión.

c. Estructura química. Conociendo la estructura química del fármaco se pueden definir métodos analíticos cualitativos y cuantitativos; con las pruebas cualitativas se procura el seguimiento del principio activo y si es necesario con las cuantitativas se evalúa la proporción presente del

fármaco. Se establecen también: los métodos de separación, la polaridad y carga neta de la molécula para conocer el equilibrio que se establece según el pH del lugar con el que interaccionará, la presencia de metabolitos y, ayuda a la selección de excipientes.

d. pKa y pH. La determinación de la constante de disociación es importante porque puede ser una indicación de las características de absorción del fármaco. La mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles, por lo que al cambiar el pH del medio se forman sales según el caso, ya que son más solubles que la base.

e. Polimorfismo. Es importantísimo conocer si la sustancia que se investiga pueda ser sensible a originar diferentes arreglos cristalinos, porque puede provocar diferencias en el punto de fusión, solubilidad y densidad.

f. Coefficiente de partición. El conocimiento del grado de partición es importante para el profesional en la industria farmacéutica porque establece con éste, el modo de preparación de sistemas aceite-agua; por otra parte, le ayuda a conocer que tanto se absorbe y distribuye un fármaco a través del organismo humano, así como la acción del fármaco en sitios no específicos.

g. Grado de hidratación. Se debe investigar si el fármaco está hidratado, anhidro o solvatoado porque la solubilidad de estas formas es distinta y por ello puede provocar problemas en el proceso.

h. Proporción de disolución. Los datos de velocidad de disolución de un fármaco combinados con su solubilidad, coeficiente de partición y pKa sirven para predecir la absorción potencial de éste fármaco "in vivo". Los factores que afectan la velocidad de disolución son el tamaño de partícula, el polimorfismo y las propiedades de superficie.

4. Estudios de estabilidad.

La estabilidad de un fármaco debe conocerse para asegurar que el paciente recibe la dosis prescrita de un principio activo y no un producto degradado, terapéuticamente inactivo. El productor es responsable de garantizar la estabilidad de un medicamento vendido dentro de los límites de su fecha de caducidad.

La comunidad farmacéutica requiere de un conocimiento fiel de los factores que afectan la estabilidad, de manera que sea posible: almacenar apropiadamente los fármacos prefabricados, seleccionar el empaque idóneo para dispensar el medicamento, anticipar probables interacciones cuando está en contacto con otras sustancias e informar al paciente, de cualquier cambio que pueda aparecer después de que ha sido dispensado el producto.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Debido a la problemática económica existente en nuestro país, se hace necesario buscar nuevas alternativas en la producción de fármacos que hagan posible su obtención con materias primas y recursos nacionales, para que de este modo se reduzca de alguna manera la dependencia del extranjero. Por otra parte y en particular, la síntesis de Indometacina ha resultado algo difícil para los alumnos que la han llevado a cabo como proyecto, en el laboratorio de Materias Primas y Síntesis de Medicamentos de la E.N.B.P. Zaragoza, reflejándose este hecho en los nulos o bajos rendimientos del producto final.

IV. OBJETIVOS.

El objetivo principal es la preparación de Indometacina por una vía distinta a la que se ha desarrollado hasta ahora en el laboratorio de Materias Primas y Síntesis de Medicamentos.

El segundo objetivo, no menos importante, es el de analizar el producto obtenido para garantizar que cumple con las especificaciones mínimas de control de calidad.

V. HIPOTESIS DE TRABAJO.

La Indometacina es una sustancia que por su estructura molecular pertenece al grupo de los indoles, para los cuales existen síntesis específicas, entre ellas está el método de Fischer; con este método se obtendrá la Indometacina.

VI. MATERIAL Y METODOS.

A. REACTIVOS.

- Acido clorhídrico (J. T. Baker).
- Acido fosfórico (J. T. Baker).
- Acido levulínico.
- Acido sulfúrico (J. T. Baker).
- p-Anisidina.
- Cloruro de p-clorobenzoilo, preparado a partir de ácido p-clorobenzoico (J. T. Baker).
- Dimetilformamida (J. T. Baker).
- Hidróxido de sodio (J. T. Baker).
- Nitrito de sodio (J. T. Baker).
- Sulfito de sodio (J. T. Baker).
- Terbutanol (J. T. Baker).
- Trietilamina (J. T. Baker).

- Acetato de etilo (J. T. Baker).
- Acetona (J. T. Baker).
- Benceno (J. T. Baker).
- Etanol (J. T. Baker).
- Metanol (J. T. Baker).
- Tolueno (J. T. Baker).

(+) Todos los reactivos utilizados fueron químicamente puros.

- Carbón activado.
- Siliosgel GF 254 (Merck & Dohme).

B. MATERIAL.

- Adaptador para vacío 24/40.
- Barra magnética (1 pulgada).
- Cámaras de elución para CCF.
- Cabeza de destilación 24/40.
- Crisoles de porcelana (604).
- Desecador con entrada para vacío.
- Embudo de adición 24/40 (50ml).
- Embudo Büchner (6 cm de diámetro).
- Embudos de extracción (125 ml).
- Matraz volumétrico (100, 250 ml).
- Matraz bola 24/40 (100ml).
- Matraz receptor para rotavapor (50 ml).
- Papel filtro.
- Pesafiltros.
- Pinzas de 3 dedos con nuez.
- Pinzas para crisol.
- Pipetas graduadas (1, 5 ml).
- Pipetas volumétricas (1, 2, 5 ml).
- Portaobjetos.
- Probetas (25, 50, 100 ml).
- Tapón esmerilado 24/40.
- Termómetro (-10°-200°C).

- Trampa de Dean-Stark.
- Tubos capilares.
- Adaptador para desecante 24/40.
- Tubo refrigerante 24/40.
- Adaptador "Y", 2 hembras y un macho 24/40.
- Soportes universal.

C. APARATOS.

- Agitador magnético (Magnestir).
- Aparato para determinación del punto de fusión (Fischer-Johns).
- Balanza analítica (Mettler).
- Canastilla de calentamiento.
- Espectrofotómetro de infrarrojo (Unicom SP1050).
- Espectrofotómetro de ultravioleta (Perkin-Elmer Lambda 3A).
- Espectrómetro de RMN (Varian EM360L).
- Horno con vacío (Precisión CGA Corporation).
- Mufia (51848-Lindberg).
- Reostato (Staco Energy Products Co.).
- Rotavapor (Büchi).

D. MÉTODOS.

1. Síntesis de Indometacina.

a. Preparación del sulfonato de p-metoxifenilhidrazina (I). En un matraz bola (100 ml) se colocan 23 ml de agua destilada y 24 ml de ácido clorhídrico concentrado, se enfría a 0°C en una mezcla frigorífica y se homogeniza la disolución con agitación magnética. Alcanzada esta temperatura se añade 0.0813 mol de p-anisidina y se continúa agitando durante 30 minutos; después de concluido el tiempo, se agregan 56.81 g de hielo molido para mantener la temperatura a 0°C y se agita 15 minutos más. Luego, con ayuda de una pipeta, se agrega 0.0956 mol de nitrito de sodio en 7 ml de agua fría (0-3°C) para formar una sal de diazonio; se continúa agitando 15 minutos y después se deja reposar la mezcla reaccionante 3 horas en refrigeración.

Mientras tanto, se prepara una disolución con 0.2023 mol de sulfito de sodio anhidro y 0.0575 mol de hidróxido de sodio en 60 ml de agua, se disuelve los componentes y se enfría a 0°C.

Terminado el tiempo de reposo, se filtra la mezcla reaccionante, se enfría a 0°C y se vierte a la disolución de sulfito e hidróxido de sodio en un intervalo de tiempo no mayor a 15 minutos, con agitación vigorosa y manteniendo la temperatura en 0°C; aparecerá un color rojo-naranja brillante y posteriormente, conforme se sigue añadiendo la mezcla reaccionante el color cambia a amarillo. Se revisa el

pH, que debe estar en el intervalo de 1 a 2, de lo contrario se añade ácido clorhídrico concentrado. Pocos instantes después comienzan a precipitar pequeños cristales de color amarillo claro, los cuales se filtran a vacío y luego, se secan a vacío en presencia de ácido sulfúrico concentrado.

En la figura 9 se puede apreciar la secuencia de las reacciones para obtener la Indometacina.

b. Preparación del sulfonato de N¹-p-metoxifenil-N²-terbutil hidrazina (II). Se vierten en un matraz bola (100 ml) 10 ml de terbutanol y 5 ml de agua destilada, se ajusta el pH en 8-9 con hidróxido de sodio 0.1 N, se agita la disolución durante 5 minutos. Se añade 4.5823×10^{-3} mol de (I) manteniendo la temperatura en 25°C y la agitación durante una hora.

Concluido el tiempo de reacción se deja reposar en frío para provocar la cristalización; se filtran los cristales de color amarillo claro que se obtienen. El producto se seca a vacío en presencia de ácido sulfúrico concentrado.

c. Preparación del ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-3-acético, Indometacina (III). Se vierte en un matraz bola (100 ml) 0.1292 mol de dimetilformamida seca y 0.0143 mol de trietilamina seca, se agita y se protege el sistema de la humedad ambiente. Se añade 3.6451×10^{-4} mol de (II) y se continua agitando 15 minutos conservando la temperatura a 25°C. Se añade 4.1919×10^{-4} mol de cloruro

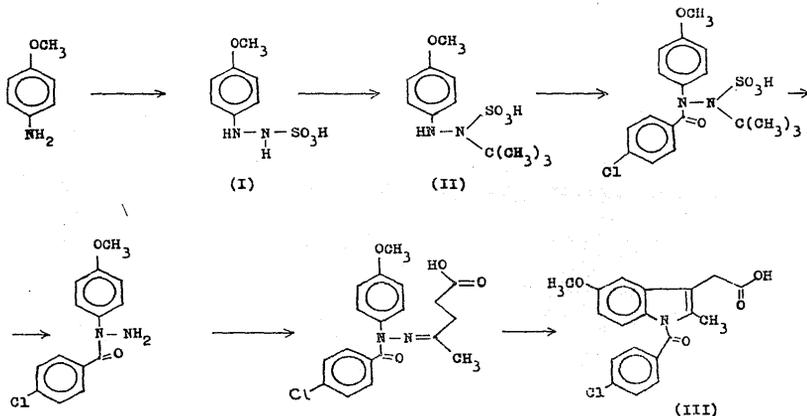


FIG. 9: Secuencia de las reacciones para la preparación de la Indometacina.

de p-clorobenzoilo lentamente desde un embudo de adición y cuidando de que la temperatura se mantenga a 25°C. Terminada la adición se eleva la temperatura a 30-35°C y se agita la mezcla de reacción durante 3 horas.

Cuando se ha completado el tiempo de reacción se vierte en el matraz una disolución compuesta de 9.8 ml de tolueno y 2.2 ml de hidróxido de sodio 0.2 N, se separa la fase orgánica y se extrae nuevamente la fase acuosa con 4.2 ml de tolueno; se unen los extractos de tolueno y se lavan con dos porciones equivalentes de agua destilada. Se concentra la fase orgánica a vacío hasta un tercio del volumen para remover el terbutanol.

Se añade tolueno seco al concentrado para llevarlo al volumen original. Se agrega 9.5617×10^{-3} mol de ácido fosfórico, se agita 15 minutos a temperatura de 25°C. Se agrega 7.2902×10^{-4} mol de ácido levulínico, se calienta hasta llegar a la temperatura de reflujo y se mantiene durante 90 minutos, a la vez que se retira el agua de la reacción con ayuda de una trampa de Dean-Stark.

Terminado el tiempo de reacción se disminuye la temperatura a 80°C, se adiciona agua caliente (80°C) y se agita durante 5 minutos; en un embudo de extracción se separan las fases, se toma la fase acuosa y se extrae nuevamente con 4 ml de tolueno caliente (80°C); se unen las fases de tolueno para lavarse con agua caliente (80°C). Se evapora el tolueno a vacío hasta un tercio del volumen original, se

enfria para cristalizar y se filtra el polvo cristalino. Para purificar el producto se trata con benceno y carbón activado, después de recristalizado se seca a vacío (100°C, 2 horas y 5 mm de Hg) y se conserva protegido de la humedad y la luz.

2. Control de calidad.

a. Pruebas organolépticas. El producto obtenido debe ser un polvo cristalino de color blanco, sin olor e insípido.

b. Pruebas colorimétricas.

1) Se disuelven aproximadamente 300 mg en 15 ml de metanol. A una porción de 5 ml de ésta disolución se añade una granalla de hidróxido de sodio, se agita para disolver y, se deja reposar 5 min.; el color de la disolución cambia de amarillo intenso a un amarillo muy claro. A otra porción de 5 ml se añaden 2.5 ml de ácido clorhídrico; se forma un precipitado blanco, denso, y el líquido sobrenadante se decolora o se torna amarillo muy claro.

2) Se disuelven aproximadamente 100 mg en 100 ml de agua que contiene 0.5 ml de hidróxido de sodio 0.1 N. A una porción de 1 ml, se añade 1 ml de nitrito de sodio recién preparado (1 en 100), se deja reposar 5 min. y se añade 0.5 ml de ácido clorhídrico; aparece un color verde.

c. Pruebas espectrofotométricas. Para que los espectros que han de evaluarse sean confiables, el producto se

seca en un horno con vacío; durante 2 horas se mantiene la temperatura a 100°C y la presión a 5 mm de Hg.

1) Espectro de ultravioleta. En un matraz volumétrico de 100 ml se vierten 0.0625 g de muestra, se disuelve con 50 ml de ácido clorhídrico en metanol al 0.1 N y posteriormente se afora hasta la marca; después se toma 1 ml para vaciarlo en un matraz volumétrico de 50 ml, y se afora hasta la marca con ácido clorhídrico en metanol al 0.1 N. Asimismo, también se prepara una disolución de estandar de referencia con la misma concentración. Se corre el espectro de ultravioleta, en el máximo de absorbancia a aproximadamente los 318 nm la diferencia entre la disolución problema y la disolución del estandar no debe ser mayor al 3%. La pureza del estandar es del 99.81%, con este dato y conociendo los máximos de absorbancia y las concentraciones de las preparaciones, se puede calcular la pureza del problema con la siguiente relación: $(A_p/A_s)(C_s/C_p)$ 99.81, donde A_p y A_s son las absorbancias del problema y el estandar respectivamente, C_s y C_p son las concentraciones del estandar y el problema.

2) Espectro de infrarrojo. Una muestra de aproximadamente 5 mg se integra a una pastilla de KBr y se corre el espectro de infrarrojo. Paralelamente se hace de una muestra de referencia el espectro correspondiente. El comportamiento de la muestra problema debe ser similar al del estandar.

3) Espectro de RMN. Se disuelven 40 mg de muestra en 4 ml de cloroformo deuterado, se filtra y se corre el espectro de resonancias magnéticas nucleares. A su vez, se desarrolla el espectro de la muestra de referencia; el resultado de ambos espectros debe reflejar el mismo comportamiento.

d. Pruebas de control farmacéutico.

1) Pérdida al secado. En un pesafiltro puesto a peso constante se pesan 0.3 g del producto, con cuidado se dispersa el polvo cristalino de modo que el lecho del secado no exceda los 3 mm de espesor. Se introduce el pesafiltro con el producto en un horno con vacío, durante 2 horas se mantiene la temperatura en 100°C y la presión en 5 mm de Hg. Terminado el tiempo de secado se retira el pesafiltro y se guarda en un desecador para que se enfríe a la temperatura ambiente; posteriormente se pesa y se comparan las lecturas registradas antes y después del secado. La diferencia entre estas no debe ser mayor al 0.5%.

2) Residuo de ignición. Se pesan 0.3 g del producto en un crisol que ya ha sido puesto a peso constante; se calienta suavemente hasta que se carboniza completamente, se enfría el crisol y posteriormente, se humedece el residuo con 1 ml de ácido sulfúrico concentrado, nuevamente se calienta suavemente hasta el momento en que ya no se producen vapores blancos. Después se introduce el crisol en una mufla y se fija la temperatura en 800°C para que se consuma el carbón. Terminada esta operación se enfría el aparato a 150°C

se retira el crisol y se coloca en un desecador para que se enfríe a la temperatura ambiente; se pesa y se calcula el peso del residuo. El peso del residuo no debe exceder el 0.2% del peso inicial.

3) Metales pesados.

Solución patrón de nitrato de plomo. Se disuelven 159.8 mg de nitrato de plomo en 100 ml de agua a la que se le ha adicionado 1 ml de ácido nítrico concentrado, posteriormente se diluye con agua hasta 1000 ml. Se guarda en un envase de vidrio.

Solución estándar de plomo. El día que se usa, se diluyen 10 ml de la solución patrón con agua hasta 100 ml. Cada ml de la solución estándar contiene el equivalente de 10 mcg de plomo. Se prepara una solución de comparación en base a que 100 ml de solución por gramo de sustancia examinada, contiene el equivalente a 1 parte de plomo por millón de sustancia examinada.

Preparación del estándar. En un tubo para comparación de color (50 ml) se vierten 2 ml de solución estándar (20 mcg de Pb) y se diluye con agua a 25 ml. Se ajusta el pH en un intervalo de 3 a 4 con ácido acético 1 N, usando papel indicador de intervalo corto, luego se diluye con agua hasta 40 ml y se mezcla.

Preparación del problema. Se transfiere 1 g del producto a un crisol tarado, se añade suficiente ácido sulfúrico concentrado para humedecer la sustancia y se quema cuidado-

amente a baja temperatura hasta que se carboniza completamente (para evitar pérdidas se cubre el crisol con su tapa durante la carbonización). Se añade a la masa carbonizada 2 ml de ácido nítrico concentrado y 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado, y se calienta hasta que dejan de formarse vapores blancos. Se lleve a ignición, preferentemente en una mufla a 500 - 600°C, hasta que se consume todo el carbón. Se enfría el crisol, se añaden 40 ml de ácido clorhídrico 6 N, se cubre, se somete a digestión en un baño de vapor durante 15 min., se destapa y se evapora lentamente en el baño de vapor hasta sequedad. Se humedece el residuo con 1 gota de ácido clorhídrico concentrado, se añaden 10 ml de agua caliente y se digiere durante 2 minutos. Goteando, se añade hidróxido de amonio 6 N hasta que justamente la solución se torna alcalina, se diluye con agua hasta 25 ml y se ajusta el pH a 3-4 con ácido acético 1 N, usando papel indicador de intervalo corto. Se filtra si es necesario, se lava el crisol y el filtro con 10 ml de agua, se combina el filtrado y el lavado en un tubo para comparación de color (50 ml), se diluye con agua hasta los 40 ml y se mezcla el contenido.

Procedimiento. Tanto al tubo de solución estandar como al de la solución problema se añaden 10 ml de sulfuro de hidrógeno recién preparado, se mezcla, se diluye con agua hasta los 50 ml, se deja reposar 5 min. y se compara los colores.

La solución problema no debe ser más oscura que la solución estándar.

e. Punto de fusión. Se toma una muestra del producto, se eligen uno o dos cristales y se colocan en la platina del aparato para determinación del punto de fusión Fischer-Johns (calibrado); se enciende el calentamiento y cuando comienza a fundirse el cristal se anota la lectura, asimismo cuando este totalmente licuado. Se repite el proceso con cristales de muestra de referencia. El punto de fusión debe estar comprendido entre 157-159°C.

f. Polimorfismo. Se disuelve 0.1 g del producto final en 15 ml de metanol dentro de un matraz bola (50 ml), se agita magnéticamente hasta disolución total; se somete a reflujo durante 5 min. y luego se recristaliza. Después de secar la muestra a vacío (2 h a 100°C y 5 mm de Hg), se toman uno o dos cristales y se colocan en la platina de un aparato para la determinación del punto de fusión Fischer-Johns. Si no existe cambio alguno, se cambia el disolvente por benceno y se repite el proceso nuevamente. Si el producto recristalizado presenta polimorfismo el punto de fusión cambiará significativamente.

g. Solubilidad. En un portaobjetos se colocan unos cristales del producto, y se le añade una gota de metanol; con un movimiento circular y horizontal se agita para provo-car la disolución. Se repite el mismo procedimiento cambiando el disolvente por etanol, cloroformo y por último, agua.

VII. RESULTADOS.A. SINTESIS DE INDOMETACINA.

El rendimiento, así como el punto de fusión de cada uno de los productos obtenidos se presenta en el cuadro 1.

CUADRO 1

Resultados de los métodos de preparación.

<u>Producto.</u>	<u>Punto de fusión.</u>	<u>Rendimiento.</u>
Sulfonato de p-metoxifenil hidrazina.	168-172°C ^a	95%
Sulfonato de N ¹ -p-metoxifenil-N ² -terbutil hidrazina.	178-180°C ^a	95%
Indometacina.	157-159°C	15-18% ^b

(a) Para ambos sulfonatos los resultados no están reportados en la bibliografía.

(b) El rendimiento de la Indometacina no lo reporta la bibliografía.

Para el primer producto también se corrió un espectro de infrarrojo, con el fin de verificar el acoplamiento del radical sulfonato en la hidrazina. Las señales resultantes en dicho espectro y su asignación se presentan en el cuadro 2.

 CUADRO 2

 Resultados del espectro IR del sulfonato de
 p-metoxifenilhidrazina.

<u>Banda</u> (cm ⁻¹)	<u>Asignación</u>
2955, 2830, 1230	CH ₃ -O- (aromático)
1155, 690, 655	HO ₃ S-
1602, 1585, 1510	-C=C- (anillo aromático)
830	C-N

El espectro de infrarrojo para el sulfonato de p-metoxifenilhidrazina está ilustrado en la figura 10.

Otra prueba que se llevó a cabo para comprobar la obtención de la hidrazina, consistió en la formación de la hidrazona del producto, después de desplazar completamente el radical sulfonato y, posteriormente se hace reaccionar el producto con acetona en medio ácido según la técnica de la bibliografía (33). La prueba es positiva porque la hidrazona precipita en forma de cristales amarillos.

 B. CONTROL DE CALIDAD.

 1. Pruebas organolépticas.

- a. Apariencia: polvo cristalino.
- b. Color: blanco.
- c. Olor: inodoro.
- d. Sabor: insípido.

 2. Pruebas colorimétricas.

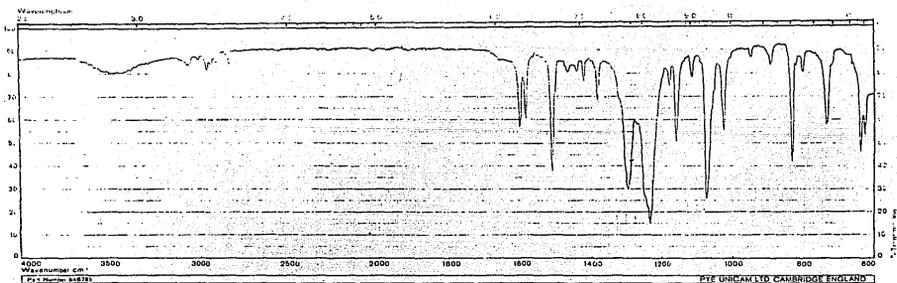


FIG. 10: Espectro de infrarrojo del sulfonato de p-metoxi-
fenil hidrazina.

- a. Positiva, la disolución se torna amarilla en el medio ácido y se presenta un precipitado en el medio alcalino.
 - b. Positiva, la disolución se torna de color verde al interaccionar con el nitrito de sodio.
3. Pruebas espectrofotométricas.
- a. Espectro de ultravioleta. La diferencia entre las absorbancias de la muestra problema y la referencia en el máximo de absorción a 318 nm es de 0.5% (menor al 3% señalado); la pureza calculada es del 96.89% . En la figura 11 se muestra el espectro de ultravioleta que se hizo para ambas muestras.
 - b. Espectro de infrarrojo. El comportamiento de la muestra problema es similar al de la muestra de referencia, los máximos que se presentan son equivalentes en ambos casos. Las señales resultantes y su interpretación se presentan en el cuadro 3, así como sus espectros en las figuras 12 y 13. Al mirar los espectros, se puede observar una fuerte aglomeración de señales que complican su interpretación; en ellas se encuentran las que indican la presencia de los dobles enlaces del anillo indólico y el del benzocilo. Aproximadamente a 1660 cm^{-1} se presenta una señal difícil de distinguir, que probablemente indica

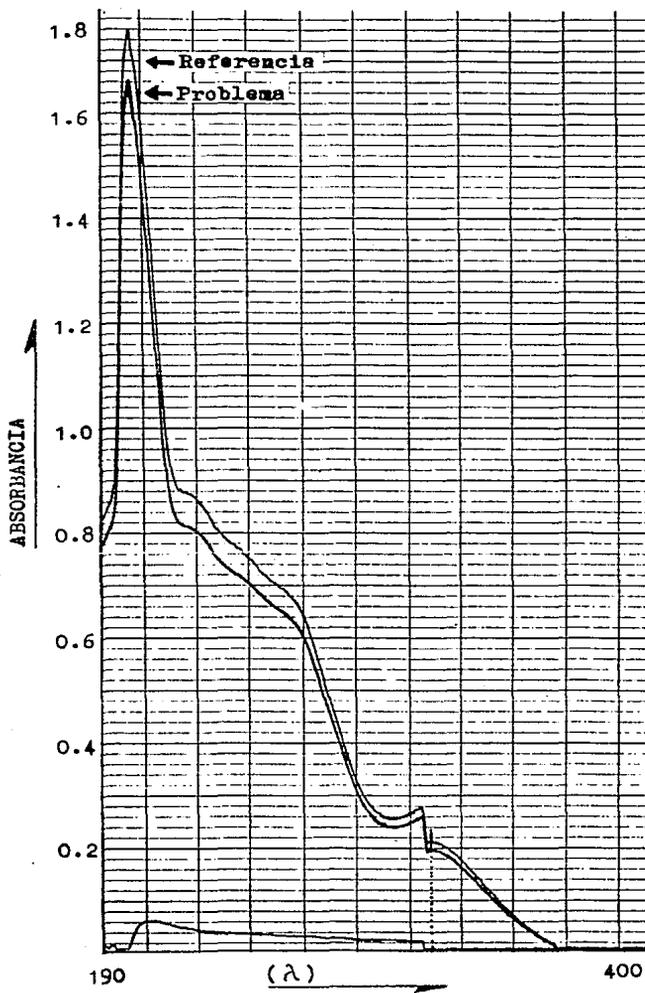


FIG. 11: Espectro de U.V. de la Indometacina.

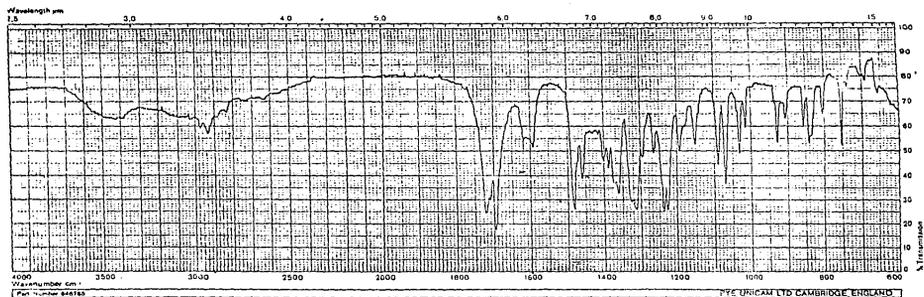


FIG. 12: Espectro de infrarrojo de la Indometacina.
 (Referencia)

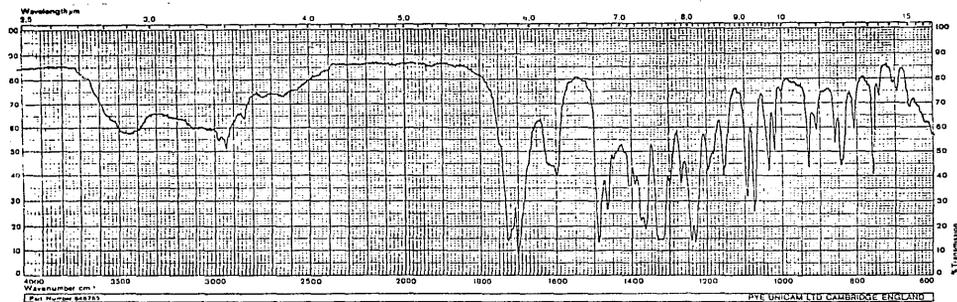


FIG. 13: Espectro de infrarrojo de la Indometacina.

(Problema)

el enlace C-N, el carbono tiene unido un oxígeno con doble enlace, formando así un grupo funcional amido.

CUADRO 3

Resultados del espectro IR de la Indometacina.

Banda (cm^{-1})	Asignación.
2940, 2820, 1230	$\text{CH}_3\text{O}-$ (aromático)
1620, 1595, 1460	$-\text{C}=\text{C}-$ Anillo indólico
1603, 1585, 1510	$-\text{C}=\text{C}-$ Anillo aromático
1595, 1240	$-\text{COOH}$

c. Espectro de RMN. Los diferentes picos registrados para la muestra problema concuerdan con los obtenidos con la muestra de referencia; esta afirmación puede comprobarse al observar los espectros de las figuras 14 y 15. En el cuadro 4 se muestra la interpretación de las diferentes señales obtenidas.

Afortunadamente la resolución de los espectros, permite observar con claridad las señales de los hidrógenos del indol y los del benzoilo; se hace hincapié en esto porque se temía un traslape de estas señales que hicieran difícil su identificación y por supuesto su interpretación.

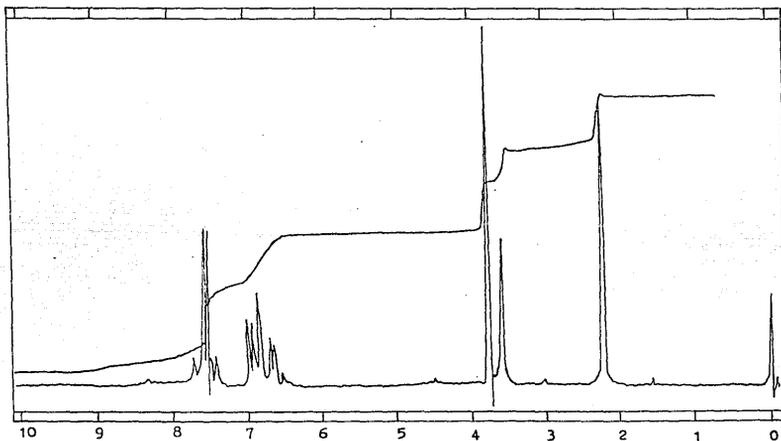


FIG. 14: Espectro de RMN de la Indometacina (estandar).

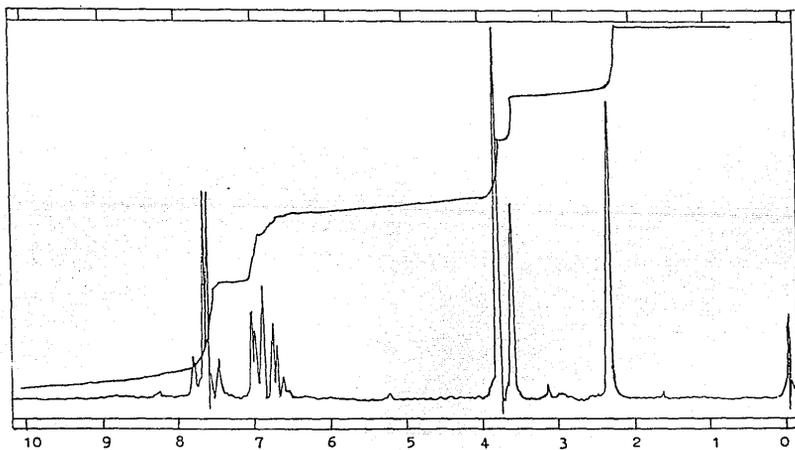


FIG. 15: Espectro de RMN de la Indometacina (problema).

CUADRO 4

Resultados del espectro de RMN de la Indometacina.

<u>Banda (ppm)</u>	<u>Número de protones</u>	<u>Descripción</u>
7.60	4 (cuadruplete)	C-H anillo aromá- tico.
6.86	3 (triplete)	C-H anillo indó- lico.
3.83	3 (singulete)	-CH ₃ metoxilo.
3.60	2 (singulete)	-CH ₂ - metileno.
2.30	3 (singulete)	-CH ₃ metilo.

- Fuera de campo, entre 10 y 11 aparece la señal para el protón del carboxilo, pero en los espectros de las figuras 14 y 15 no se puede apreciar.

4. Pruebas de control farmacéutico.

- a. Pérdida al secado: 0.49% (menor al 0.5%).
- b. Residuo de ignición: 0.189% (menor al 0.2%).
- c. Metales pesados: Negativa, la disolución problema no es más oscura que la disolución de referencia.

5. Punto de fusión: 156-159°C (concuerta con la bibliografía).

6. Polimorfismo: Sí presenta polimorfismo. Después del reflujo, al enfriarse la disolución se forman agujas blancas, las cuales funden alrededor de los

162°C..

7. Solubilidad: Por cada 0.1 g de Indometacina se gastan 4 ml de metanol, 3 ml de cloroformo, 4.5 ml de éter, y en agua es practicamente insoluble (1:40000).

VIII. ANALISIS Y DISCUSION.

Al hacer una semblanza de la ruta sintética que se llevo a cabo, esta comenzó a partir de la p-anisidina, luego se formó la sal de diazonio y después el sulfonato de la hidrazina, para procurar la estabilidad del producto. Especialmente es significativa la estabilidad de la p-metoxifenilhidrazina en forma de sulfonato, porque es bastante sensible al medio ambiente y se degrada rápidamente, dificultando así las reacciones posteriores. La preparación del sulfonato se logra al aprovechar que justamente antes de la formación de la hidrazina, sólo se añade el ácido clorhídrico necesario para desplazar el radical sulfonato que está unido al anillo aromático.

En la siguiente etapa se enlaza el ión terbutilo al N² con el fin de que al saturarse esta posición, la probabilidad de la N-acilación aumente. Para hacer esto, se cuida que el pH se mantenga en el range de 8-9 para favorecer la actividad de la amina; de lo contrario en un medio con pH ácido se corre el riesgo de una sustitución en el anillo aromático, según el modelo de reacción Friedel-Crafts.

Para la tercera etapa, se añade cloruro de p-clorobenzole con el propósito de llevar a cabo la N-acilación en el N¹; cuando se logra esta reacción se retiran del N² los radicales sulfonato y terbutilo cambiando el pH de la reacción a alcalino. Libre el N², se puede continuar la forma-

ción de la hidrazona, haciendo reaccionar la hidrazina con el ácido levulínico. Después, se usa como catalizador el ácido fosfórico y se aumenta la temperatura de la reacción, esto provoca la transposición intramolecular y luego, la ciclación para formar el anillo indólico.

En esta última etapa, es en la que baja considerablemente el rendimiento, las causas de esto pueden ser: 1. En la etapa de la N-cilación, tal vez el tamaño de los anillos aromáticos ocasiona tal repulsión entre ellos, que el impedimento estérico generado no permite el buen desarrollo del acoplamiento esperado; 2. Es probable que después de insertados los anillos aromáticos en la hidrazina, estos provoquen que la aproximación del carbonilo del ácido levulínico se dificulte; 3. Tal vez el ácido fosfórico no fue el catalizador idóneo, además de que el contenido de humedad haya interferido en la reacción; 4. El método de recuperación del producto final no fue tan bueno como se esperaba.

En cuanto a las condiciones del proceso es importante indicar que a partir de la adición del cloruro de ácido, estas se deben mantener anhidras, de lo contrario la ciclación no tiene lugar. Un detalle bastante simple pero que es constante, es la coloración amarillo intenso que conserva la mezcla de reacción durante las etapas II y III; cuando se llega a oscurecer la solución reactante es indicio de: 1. Se añadió exceso de cloruro de p-clorobenzoilo; 2. Durante la adición del cloruro de ácido no se mantiene la tempe-

ratura ambiente; 3. Que el agua de la reacción no se retira eficientemente ocasionado tal vez, porque se hace reflujó en la primera sección de la trampa de Dean-Stark, para lo que se sugiere elevar ligeramente la temperatura.

Con respecto a los análisis, tomando en cuenta que el punto de fusión es equivalente al del producto de referencia y, que el resultado de los exámenes espectrofotométricos indica la identificación plena del producto, se puede tener la certeza de que la pureza de la muestra es alta.

IX. CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS.

A. CONCLUSIONES.

1. El método de preparación es sencillo y se dispone de todos los reactivos necesarios, excepto por el cloruro de p-clorobenzoilo que tuvo que sintetizarse.
2. Dado que el tiempo de reacción que se emplea para la preparación de la Indometacina es relativamente corto, esto hace posible que el alumno la desarrolle en 4 a 6 sesiones de laboratorio.
3. Las pruebas para garantizar su calidad son suficientes para un control de calidad y, puede ser base para desarrollar los estudios de preformulación con el propósito de integrar la Indometacina en una forma farmacéutica que permita su dosificación rápida, segura y eficaz.
4. Por último, se concluye que los objetivos se cumplieron satisfactoriamente, ya que el rendimiento general de la síntesis es de aproximadamente el 70%, aunque cabe la posibilidad de mejorarlo si se optimizan las condiciones de reacción con trabajos posteriores.

B. SUGERENCIAS.

1. Cambiar el catalizador por ácido polifosfórico,

ya que el contenido de humedad es menor y, además, porque la capacidad que presenta para atrapar el agua que se genera en la reacción es mayor.

2. Utilizar levulinato de metilo para la preparación de la hidrazona, porque presenta un grupo saliente de mejor calidad.

X. BIBLIOGRAFIA.

1. Bochner, F.; et. al.; "Manual de farmacología clínica", SALVAT Ed., Barcelona, España (1980).
2. Bowman, W. C. and Rand, M. J.; "Farmacología. Bases bioquímicas y patológicas, aplicaciones clínicas"; 2a. ed., Nueva Editorial Interamericana S. A., México (1984). pp 12.34, 13.16, 13.24, 13.29, 29.14 .
3. Goodman, G. A.; et. al.; "Las bases farmacológicas de la terapéutica", 6a. ed., Editorial Médica Panamericana, México (1982). pp 696 - 698.
4. Shen, T. Y.; et. al.; J. Am. Chem. Soc. 85, 488 (1963).
5. Velluz, L.; "Médicaments Orgéniques de Synthése", Vol. III, Mason Editura, France (1971). pp 148 - 170.
6. Fischer, E. and Jourdan, F.; Ber. det Chem. Gess 16, 2241 (1883); J. Chem. Soc. 46, 52 (1884).
7. Fischer, E. and Hess, O.; Ber. det Chem. Gess. 17, 559 (1884); J. Chem. Soc. (A) 46, 1180 (1884).
8. van Order, R. B. and Lindwall, E. G.; Chem. Rev. 30, 78 (1942).
9. Endler, A. S. and Becker, E. I.; Org. Synth. Coll. 4, 657 (1963).
10. Robinson, R. and G. M.; J. Chem. Soc. 113, 639 (1918); 125, 827 (1924).

11. Allen, C. F. H. and Wilson, C. V.; J. Chem. Soc. 65, 611 (1943).
12. Clusius, K. and Weiser, H. R.; Hel. Chim. Acta 35, 400 (1952).
13. Robinson, B.; Chem. Rev. 63, 373 (1963).
14. Conroy, H. and Firestone, R. A.; J. Am. Chem. Soc. 78, 2290 (1956).
15. Robinson, F. P. and Brown, R. K.; Can. J. Chem. 42, 1940 (1964).
16. Shriner, R. L.; et. al.; Org. Synth. Coll. 3, 725 (1955).
17. Rogers, C. U. and Corson, B. B.; Org. Synth. Coll. 4, 884 (1963).
18. Sumpler, W. C. and Miller, F. M.; "Heterocyclic Compounds with indole and carbazole systems", Weissberger Ed., New York (1954).
19. Jepp, F. R. and Maintland, W.; J. Chem. Soc. 83, 269 (1903).
20. Lachman, L.; "The theory and practice of industrial pharmacy", Lea & Febiger Ed., Philadelphia (1976). pp 1 - 31.
21. Parrot, E. L.; "Pharmaceutical Technology", Burgess Publishing Company, Minneapolis Minn., USA (1970). pp 76 - 83.
22. Villafuerte, L. P.; "Diseño de medicamentos en la industria farmacéutica", s. e., Escuela Nacional de

- Ciencias Biológicas, I.P.N.; México (1984). pp 97 - 129.
23. The United States Pharmacopeia, 20th revision, Rockville N. D., USA (1980). pp 399 - 400.
 24. Clarke, E. G.; Isolation and identification of drugs; Pharmaceutical Press., London (1974). p 150.
 25. Tarbell, et. al.; J. Am. Chem. Soc. 70, 1381 (1948).
 26. Wagner, R. B.; Synthetic Organic Chemistry; John Wiley & Sons Inc., USA (1956). p 734.
 27. Weygand and Hilgetag; Preparative organic chemistry; John Wiley & Sons Inc., Alemania Democrática (1972). p 550, 551.
 28. Vogel, A.; Textbook of practical organic chemistry; 4th ed., Longman Ed., London and New York (1978). pp 726 - 729.
 29. Blaikie, K. G. and Perkin, W. H.; "The methoxyindoles and their derivatives"; J. Chem. Soc. 125, 313 (1924).
 30. Fisnerova, L.; et. al.; "Clorhidrato de N-(p-clorobenzoil)-N-(p-metoxifenil) hidrazina", Checoslovaquia, 162229, 15 Feb 1976, 29 Sep 1972.
 31. Yamamoto, H.; et. al.; Sumimoto Chemical Co., Ltd; "Derivados de N-benzoilindol", Japón, 15092, 22 Ago 1965, 19 Abr 1965.
 32. Sletzinger, M.; et. al.; Merck and Co. Inc., "Acido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-3-acético

de alta pureza"; Francis 1540724, 27 Sep 1968, 13
Oct 1966 - 14 Ago 1967.

33. Shriner, R. L.; Identificación sistemática de compuestos orgánicos; 1a. ed., Ed. Limusa, México (1982). pp 164-165.
34. Conley, R. T.; Espectroscopia infrarroja; 1a. ed., Alhambra Ed., España (1979).
35. Nakaniishi, K.; Infrared absorption spectroscopy; 2th ed., Holden-Day Inc., USA (1977).
36. Silverstein, R. M.; et. al.; Spectrometric identification of organic compounds; 4th ed., John Wiley & Sons, USA (1981).