

PATENTE DE INVENCION

Case 6038

37/KU/MK



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de derivados del
pirrol/2,3-bindol".

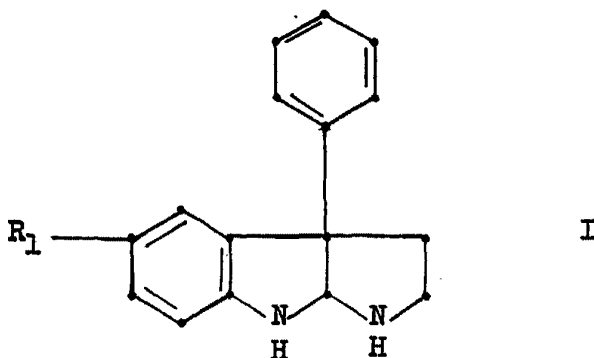
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la producción de derivados del pirrol/2,3-bindol, de fórmula general I, en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno o cloro o un radical alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos

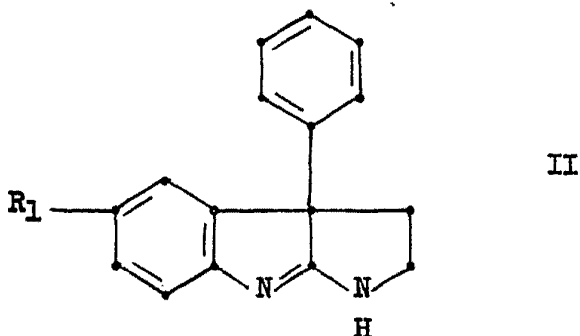
5.

15

de carbono inclusive, y sus sales de adición de ácido



Los compuestos de fórmula general I, pueden obtenerse reduciendo un compuesto de fórmula general II,



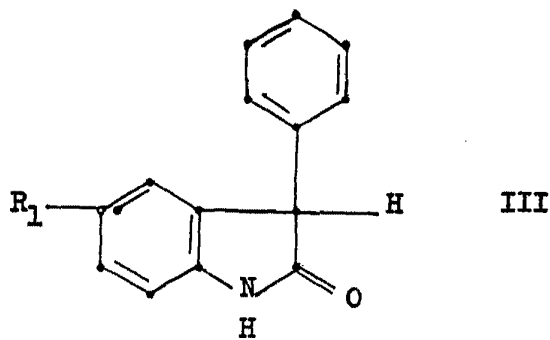
5. en la que R_1 tiene el significado arriba indicado, - con cinc en anhídrido acético, desacetilando el derivado 1,8-diacetílico del compuesto resultante, obteniéndose un compuesto de fórmula general I.

10. Un método preferido para efectuar el procedimiento del invento consiste en tratar un compuesto de fórmula general II con cinc en anhídrido del ácido acético, a una temperatura entre 30 y 90°C. Seguidamente se desacetilan los derivados 1,8-diacetílicos del compuesto resultante, por ejemplo -
15. una solución acuosa etanólica de un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de potasio) en un condensador al reflujo.



Los materiales iniciales de fórmula general II son nuevos y éstos, junto con el procedimiento para su producción, también forman parte de la presente invención.

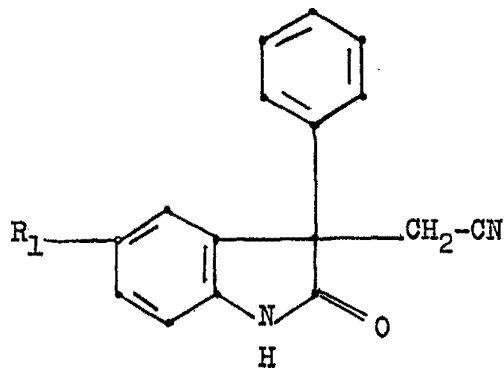
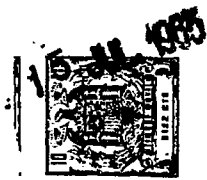
5. Los compuestos de fórmula general II pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general III,



10. en la que R_1 tiene el significado arriba indicado, en un disolvente orgánico adecuado que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, con hidruro sódico a una temperatura entre 0° y 60°C , con o sin agitación, y reaccionando el compuesto sódico resultante in situ con un compuesto de fórmula general IV,



15. en la que Hal significa un átomo de cloro o bromo, - en el mismo disolvente u otro disolvente orgánico o mezcla de disolventes que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, a una temperatura entre 0° y 60°C , reduciendo seguidamente el compuesto resultante de fórmula general V,



5. en la que R_1 tiene el significado arriba indicado, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, con hidruro de litio-aluminio mediante calentamiento hasta ebullición durante 4 horas en un condensador al reflujo, para dar un compuesto de fórmula general II.

10. Algunos de los compuestos de fórmula general III son conocidos; los que son desconocidos pueden producirse de materiales iniciales conocidos de acuerdo con el procedimiento descrito en la Patente de los Estados Unidos 2,759,935.

15. Son disolventes adecuados para la reducción de los compuestos de fórmula general V, - con hidruro de litio-aluminio, los éteres, por ejemplo tetrahidrofurano, éter dietílico y éter dibutílico; sin embargo, también pueden usarse mezclas de estos disolventes.

20. La reacción de los compuestos de fórmula general III con hidruro sódico y del compuesto sódico resultante con los compuestos de fórmula -



general IV se efectúa preferentemente en dimetil formamida, dimetil acetamida o una mezcla de uno de estos disolventes y un hidrocarburo aromático, por ejemplo xileno.

5. Los compuestos I son bases cristalinas a la temperatura ambiente; con ácidos inorgánicos u orgánicos pueden convertirse en sus sales de adición de ácido cristalinas.

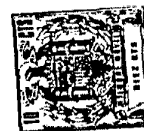
10. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido con los compuestos I: ácido tartárico, ácido metil-sulfónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, ácido salicílico, ácido benceno-sulfónico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

15. Los compuestos I y sus sales de adición de ácido ejercen un efecto estimulante sobre el sistema nervioso central y, por lo tanto, se caracterizan por un fuerte efecto anti-depresivo; algunos de los compuestos también exhiben un efecto analéptico y un efecto analgésico. Los compuestos 3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-pirroló/2,3-b/indol, y 5-metoxi-3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-pirroló/2,3-b/indol, exhiben un efecto analéptico particularmente fuerte. El 5-cloro-3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-pirroló/2,3-b/indol tiene una actividad analgésica.

20. Los compuestos II y sus sales de adición de ácido ejercen un efecto estimulante sobre

25.

30.



el sistema nervioso central. Estos compuestos, con la excepción del 3a-fenil-1,2,3,3a-tetrahidro-pirrólo/2,3-b/indol, se distinguen por un fuerte efecto antidepresivo. El 5-cloro-3a-fenil-1,2,3,3a-tetrahidro-pirrólo/2,3-b/indol exhibe un efecto de reducción de la presión sanguínea particularmente fuerte.

Una dosificación diaria adecuada de los compuestos I es de 30 a 150 mg, y de los compuestos II de 50 a 350 mg.

10. Los compuestos del invento y sus sales pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales apropiadas para aplicarse, por ejemplo en forma oral o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con

15. adyuvantes inorgánicos u orgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

para tabletas y grageas: lactosa, almidón, talco y

20. ácido esteárico;

para jarabes : soluciones de azúcar de caña, azúcar invertido y glucosa;

para soluciones inyectables : agua, alcoholes, glicerinas y aceites vegetales.

25. Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

30. Cada uno de los compuestos farma-



cológicamente activos arriba indicados ⁵ puede usarse, por ejemplo, para aplicación oral en la forma de una tableta con la composición siguiente:

5. 1 - 3% de aglutinante (por ejemplo tragacanto), 3 a 10% de almidón, 2-10% de talco, 0,25 - 1% de estearato magnésico, la cantidad correspondiente de material activo y material de relleno, por ejemplo lactosa, hasta completar el 100%.

10. En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son corregidas.

EJEMPLO 1: 3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-pirrolo
2,3-b7indol.

15. a) 3-cianometil-3-fenil-oxindol.

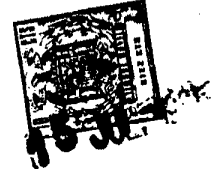
20. Se añaden 23,8 g de una suspensión al 50% de hidruro sódico en aceite mineral en varias porciones mientras se agita en una atmósfera de hidrógeno a una solución de 99,5 g (0,4 moléculas-gramo) de 3-fenil-oxindol en 770 cc de dimetil formamida absoluta. Se calienta la solución resultante hasta 50° durante 3 horas, se enfría seguidamente en un baño de hielo y se añaden 39,5 g (0,53 moléculas-gramo) de cloroacetónitrilo a la solución enfriada.
25. Se agita la mezcla de la reacción resultante a la temperatura ambiente durante 17 horas y seguidamente se calienta hasta 60° durante 3 horas. A continuación se evapora en un vacío y se diluye el residuo resultante con 200 cc de éter dietílico y 200 cc de agua. Se separa el producto cristalino resultante por filtra-
- 30.

15 JUN 1952

ción y se recristaliza de metanol. El 3-ciano-metil-3-fenil-oxindol resultante tiene un P.F. de 174-175°. b) 3a-fenil-1,2,3,3a-tetrahydro-pirrolol/2,3-b/indol.

- 5. Se añade por gotas mientras se agita en el transcurso de 3 horas una solución de 55,7 g de 3-cianometil-3-fenil-oxindol en 450 cc de tetrahydrofurano a una solución hirviente de 17 g de hidru-ro de litio-aluminio en 1350 cc de éter dietílico en un condensador al reflujo. Seguidamente se calienta la solución resultante en un condensador al reflujo, mientras se agita durante una hora y luego se descom-
10. pone el hidru-ro de litio-aluminio no convertido me-diante la adición de un exceso de acetato de etilo y agua. Se filtra la mezcla resultante a través de Ce-
15. lita y se evapora el filtrado en un vacío. Se digie-re el residuo del filtro en una mezcla de cloroformo y metanol, se filtra luego a través de Celita y se -evapora el filtrado en un vacío. Se combinan los re-
20. siduos de los filtrados y se tratan con éter dietíli-co. Se filtra el precipitado resultante y se recris-taliza de metanol. El 3a-fenil-1,2,3,3a-tetrahydro-pirrolol/2,3-b/indol resultante tiene un P.F. de 230-260°.
- 25. c) 3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-pirrolol/2,3-b/in-dol.

Se añaden 40 g de sodio en peque-
ñas porciones a una solución de 8 g de 3a-fenil-1,2,
3,3a-tetrahydro-pirrolol/2,3-b/indol en 560 cc de n-bu
30. tanol mientras se agita a una temperatura entre 90 y



- 100° en el transcurso de 35 minutos. Después de agitar durante un total de 45 minutos se enfría la mezcla de la reacción hasta la temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de la reacción con agua y luego se
5. extrae con éter dietílico. Se seca la solución de éter resultante sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a presión reducida. Después de recristalizar el residuo en éter dietílico el 3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-pirrolo/2,3-b/indol tiene un P.F. de 121-123°. Después de otra recristalización en benceno/éter dietílico el P.F. sube a 122-124°.

EJEMPLO 2: 3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-pirrolo /2,3-b/indol.

15. Se añade por gotas una solución de 10 g de 3-cianometil-3-fenil-oxindol en 60 cc de tetrahidrofurano a una solución de 4 g de hidruro de litio-aluminio en 120 cc de tetrahidrofurano mientras se agita y se calienta la mezcla de la reacción resultante hasta ebullición al reflujo durante 60 horas.
20. Seguidamente se enfría la mezcla y se añaden por gotas 20 cc de agua. Se filtra la mezcla resultante a través de Celita y se evapora el filtrado en un vacío. La recristalización en éter dietílico proporciona el compuesto puro indicado en el título con un P.F. de
25. 122-124°.

EJEMPLO 3: 5-metoxi-3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-pirrolo/2,3-b/indol.

a) 3-cianometil-3-fenil-5-metoxi-oxindol.

30. Se añaden 48 g de una suspensión

15



- al 50% de hidruro sódico en aceite mineral en varias porciones mientras se agita en una atmósfera de nitrógeno a una solución de 215 g (0,9 moléculas-gramo) de 3-fenil-5-metoxi-oxindol en 1500 cc de dimetil formamida absoluta. A continuación se calienta la solución resultante hasta 50° durante 3 horas, se enfría en un baño de hielo y se añaden 75 g (1 molécula-gramo) de cloroacetonitrilo. Se agita la mezcla de la reacción resultante a la temperatura ambiente durante 17 horas, seguidamente se calienta hasta 60° durante 3 horas y luego se evapora en un vacío. Se diluye el residuo resultante con 400 cc de éter dietílico y 400 cc de agua y se separa el precipitado cristalino resultante por filtración. Después de recristalizar en metanol el 3-cianometil-3-fenil-5-metoxi-oxindol tiene un P.F. de 158-160°.
- b) 5-metoxi-3a-fenil-1,2,3,3a-tetrahidro-pirrolol-2,3-b
indol.

20. Se añade por gotas mientras se agita en el transcurso de 3 horas una solución de 70 g de 3-cianometil-3-fenil-5-metoxi-oxindol en 450 cc de tetrahidrofurano a una solución hirviente de 23 g de hidruro de litio-aluminio en 350 cc de éter dietílico en un condensador al reflujo. A continuación se calienta la solución resultante en un condensador al reflujo mientras se agita durante otra hora y luego se descompone el hidruro de litio-aluminio no convertido mediante la adición de un exceso de acetato de etilo y agua. Se filtra la mezcla resultante a través de
- 25.
- 30.



- Celita y se evapora el filtrado en un vacío. Se digiere el residuo del filtro en una mezcla de cloroformo y metanol, se filtra luego a través de Celita y se evapora el filtrado en un vacío. Se combinan los residuos de los filtrados y se tratan con éter dietílico. Se separa la precipitación cristalina resultante por filtración y se recrystaliza de metanol. El 5-metoxi-3a-fenil-1,2,3,3a-tetrahidro-pirroló/2,3-b/indol resultante tiene un P.F. de 196-198°.
10. c) 5-metoxi-3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-pirroló
/2,3-b/indol.

- Se añaden 150 g de sodio en varias porciones mientras se agita a 90-100° en el transcurso de 35 minutos a una solución de 30,5 g de 5-metoxi-3a-fenil-1,2,3,3a-tetrahidro-pirroló/2,3-b/indol en 2000 cc de n-butanol. Después de agitar durante un total de 45 minutos, se enfría la mezcla de la reacción a la temperatura ambiente y se diluye con agua.
15. A continuación se extrae con éter dietílico, se seca la solución de éter sobre sulfato sódico y se evapora la solución secada a presión reducida. Después de recrystalizar el residuo en éter dietílico el 5-metoxi-3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-pirroló/2,3-b/indol resultante tiene un P.F. entre 98° y 100°. Después de recrystalizar en benceno/éter dietílico el P.F. del compuesto permanece igual.
20. 25.

EJEMPLO 4: 5-cloro-3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-pirroló/2,3-b/indol.

30. a) 5-cloro-3-cianometil-3-fenil-oxindol.

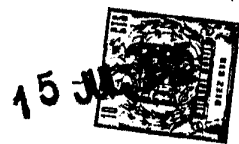


- Se añaden 26,6 g de una suspensión al 50% de hidruro sódico en aceite mineral mientras se agita en una atmósfera de nitrógeno a una solución de 130,3 g (0,54 moléculas-gramo) de 5-cloro-3-fenil-oxindol en 770 cc de dimetil formamida absoluta. Se calienta la solución resultante hasta 50° durante 3 horas, se enfría a continuación en un baño de hielo y se añaden 44,5 g (0,68 moléculas-gramo) de cloracet tonitrilo. Se agita la mezcla de la reacción resultante a la temperatura ambiente durante la noche (17 horas) y seguidamente se mantiene a 60° durante otras 3 horas. Luego se evapora en un vacío. Se diluye el residuo resultante con 200 cc de éter dietílico y 200 cc de agua y se separa el producto cristalino resultante por filtración y se recristaliza de metanol. El 5-cloro-3-cianometil-3-fenil-oxindol resultante tiene un P.F. de 211-213°.
5. 10. 15.

b) 5-cloro-3a-fenil-1,2,3,3a-tetrahidro-pirroló/2,3-b/indol.

20.

- Se añade por gotas mientras se agita en el transcurso de 3 horas una solución de 65 g de 5-cloro-3-cianometil-3-fenil-oxindol en 450 cc de tetrahidrofurano a una solución hirviente de 18 g de hidruro de litio-aluminio en 1350 cc de éter dietílico en un condensador al reflujo. Después de agitar y calentar la solución resultante en un condensador al reflujo durante otra hora, se descompone el hidruro de litio-aluminio no convertido mediante la adición de un exceso de acetato de etilo y agua. Se -
25. 30.



- filtra la mezcla resultante a través de Celita y se evapora el filtrado en un vacío. Se digiere el residuo del filtro en una mezcla de cloroformo y metanol y se filtra a través de Celita. Este filtrado también se evapora en un vacío. Se combinan los residuos del filtro y se tratan con éter dietílico. Se separa el precipitado cristalino resultante por filtración y se recristaliza en metanol. El 5-cloro-3a-fenil-1,2,3,3a-tetrahidro-pirrolol[2,3-b]indol resultante tiene un P.F. entre 184° y 187°.
5. 10. c) 5-cloro-1,8-diacetil-3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-pirrolol[2,3-b]indol.

- Se añaden 16 g de polvo de cinc - mientras se agita a 60° a una solución de 4 g de 5-cloro-3a-fenil-1,2,3,3a-tetrahidro-pirrolol[2,3-b]indol en 75 cc de anhídrido acético. Se mantiene la mezcla a esta temperatura durante otra hora y a continuación se filtra. Se lava el residuo del filtro con anhídrido acético y benceno y se concentra el filtrado en un vacío. Después de dejar reposar durante la noche (17 horas), se añade metanol y luego agua. Se separa el precipitado cristalino resultante por filtración y se recristaliza en metanol. El 5-cloro-1,8-diacetil-3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-pirrolol[2,3-b]indol resultante tiene un P.F. de 166-167°.
15. 20. 25. d) 5-cloro-3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-pirrolol[2,3-b]indol.

- Se calienta hasta ebullición en un condensador al reflujo durante 30 horas una mez-
- 30.



- cla de 9,4 g de 5-cloro-1,8-diacetil-3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-pirrolo[2,3-b]indol, 20 g de hidróxido de potasio, 20 cc de agua y 140 cc de etanol.
- A continuación se filtra la mezcla de la reacción y
5. se diluye el filtrado con agua. Después de sacudir con éter dietílico, se seca la solución de éter sobre sulfato sódico y a continuación se separa el disolvente en un vacío. Se recristaliza el aceite obtenido como residuo de éter dietílico.
10. Después de otra recristalización en benceno/éter dietílico el 5-cloro-3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-pirrolo[2,3-b]indol puro tiene un P.F. de 130-132°, sobre sulfato sódico y se evapora en un vacío. Se disuelve el residuo aceitoso en é-
15. ter y se añade por gotas una solución de 1,5 g de hidruro de litio-aluminio en éter dietílico a la solución en el transcurso de 15 minutos. Se calienta la mezcla de la reacción resultante hasta ebullición en un condensador al reflujo durante la noche (17 horas)
20. y seguidamente se descompone el hidruro de litio-aluminio no convertido mediante la adición de un exceso de acetato de etilo y agua. Se filtra la mezcla de la reacción resultante a través de Celita y se evapora el filtrado hasta sequedad en un vacío. Se disuelve el residuo aceitoso en éter y se pasa a través de
25. la solución una corriente de gas de cloruro de hidrógeno, con lo cual precipita el clorhidrato de 1,8-dimetil-3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-pirrolo[2,3-b]indol. Después de recristalizar en acetona esta sal
30. tiene un P.F. de 208-209°.

15 JUL 1965

EJEMPLO 5: Descripción de una composición para table-
tas.

	5-cloro-3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro- pirrolo[2,3-b]indol.	40 g
5.	Tragacanto	2 g
	Lactosa	49.5 g
	Almidón de maíz	5 g
	Talco	3 g
	Estearato magnésico	0.5 g
10.	Alcohol SD-30) Agua destilada)	las cantidades necesarias

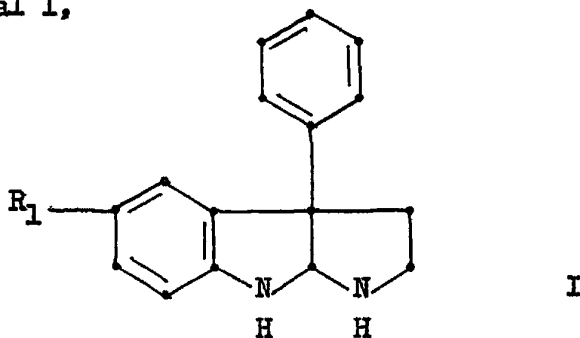
El peso de las tabletas produci-
das depende de la dosificación de compuesto que se -
ha de aplicar.

15. N O T A

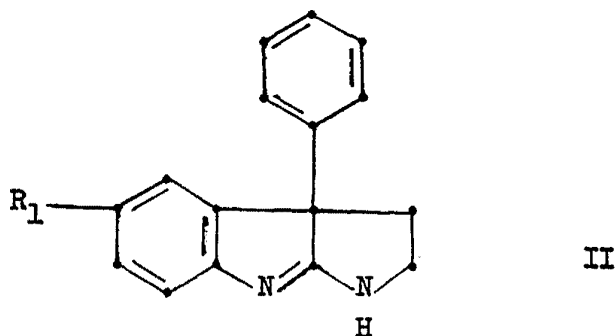
Descrita suficientemente la natu-
raleza del invento, así como la manera de realizarlo
en la práctica, debe hacerse constar que las disposi-
ciones anteriormente indicadas son susceptibles de -
20. modificaciones de detalle en cuanto no alteren su -
principio fundamental. También se hace constar que
el invento corresponde a una solicitud de patente -
presentada en Norteamérica con fecha 17 de junio de
1.965, bajo el número 464.839, acogiéndose por tanto
25. a los beneficios que conceden los Convenios Interna-
cionales en vigor, siendo lo que constituye la esen-
cia del referido invento y por lo que se solicita Pa-
tente de Invención por 20 años en España sobre: "PRO-
CEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DEL PIRROL
30. [2,3-b]INDOL"; caracterizándose por lo siguiente:



1ª.- Procedimiento para la producción de derivados del pirrol[2,3-b]indol de fórmula general I,

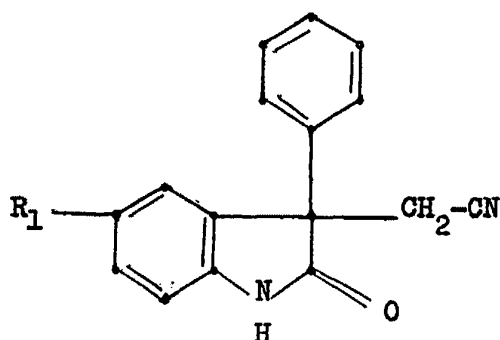


5. en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno o cloro o un radical alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, caracterizado porque se reduce un compuesto de fórmula general II,



10. en la que R₁ tiene el significado arriba indicado, - con cinc en anhídrido acético, y seguidamente se desacetila el derivado 1,8-diacetílico del compuesto - resultante, con los que se obtiene un compuesto de - fórmula general I.

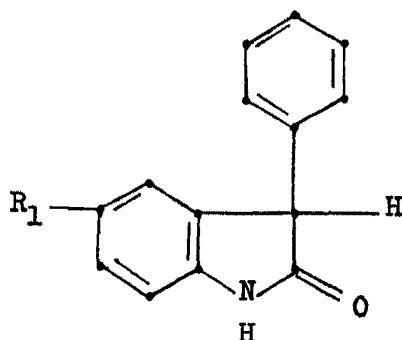
15. 2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se producen los compuestos II reduciendo un compuesto de fórmula general V,



en la que R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1, mediante calentamiento en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, con hidruro de litio-aluminio.

5. 3^a.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se efectúa la reacción al punto de ebullición del disolvente usado en un condensador al reflujo durante 4 horas.

10. 4^a.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque se produce el compuesto V haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general III,

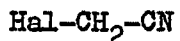


15. en la que R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1, en un disolvente orgánico inerte, con hidruro de sodio a una temperatura de 0-50°C y reaccionando el compuesto sódico resultante in situ con



15 JUL 1937

un compuesto de fórmula general IV,



IV

en la que Hal significa un átomo de cloro o bromo, -
a una temperatura entre 0° y 60°C.

5. 5ª.- Procedimiento para la producción de derivados del pirrol/2,3-b/indol; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria

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

Madrid,
SANDOZ, A.G.,

15 JUL 1937

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
P. P. Firmador F. Hernández Ruiz