

349.721



Case E 4-2536

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE INDOL", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

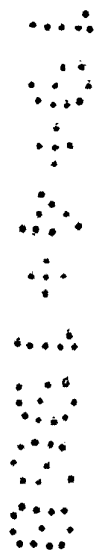
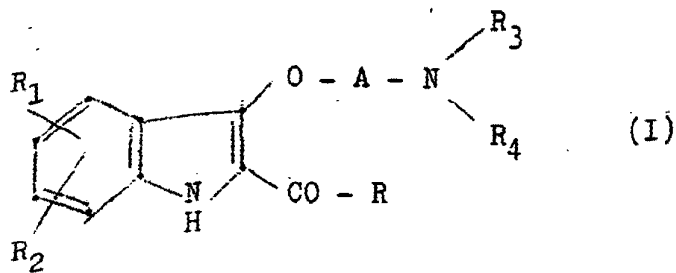
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de indol con propiedades valiosas farmacológicamente y sus sales tolerables farmacéuticamente con ácidos inorgánicos y orgánicos.

5.

Se ha hallado sorprendentemente, que los nuevos derivados de indol de la fórmula general



en la que

10. R significa un grupo alquílico inferior o un grupo fenílico, que puede estar substituido mediante grupos alquílicos o alcoxi inferiores o un átomo de halógeno hasta el número atómico 35,

R₁ y R₂ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, grupos alquílicos, alcoxi o alcanciloxi inferiores, un grupo fenilalcoxi y con 9 átomos de carbono a lo sumo, fluor, cloro, bromo o grupos hidroxí, o significan juntas el grupo metilendioxi,

15. A significa un radical alquilénico con no más de 4 átomos de carbono,

20. R₃ y R₄ significan, cada una, un grupo alquílico inferior o como -NR₃R₄ un grupo pirrolidino, piperidino, hexametenimino, morfolino, dialquilmorfolino inferior o tetrahidropiridino,

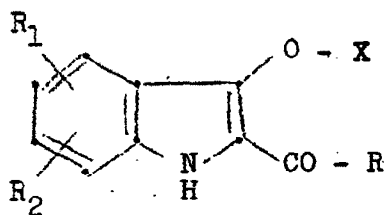
poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial actividad analgésica, inhibidora, de inflamaciones (antiin-



- flamatoria) así como antitusígena, tranquilizante, anti-
lérgica, antiedematosa, adrenergica y potenciadora de
la narcosis. Al propio tiempo tiene una toxicidad relati-
vamente escasa y son apropiados por ello como materias ac-
5. tivas de preparados farmacéuticos para aliviar y eliminar
estados de dolor, para el tratamiento de inflamaciones,
trastornos de circulación periféricos, tos irritativa,
ciertos trastornos mentales, que son accesibles al trata-
miento con tranquilizantes, así como para la potenciación
10. de la narcosis.

Los nuevos compuestos de la fórmula general
I y sus sales se preparan sorprendentemente en forma sen-
cilla al hacer reaccionar un derivados de indol de la fór-
mula general

15.



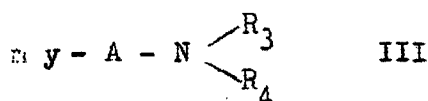
en la que

R tiene la significación arriba indicada y,

20.

R₁ y R₂ tienen la significación arriba indicada con ex-
clusión de grupos hidroxil,

con un compuesto de la fórmula general III,



en la que

25. A, R₃, R₄ y -NR₃R₄ tienen la significación arriba indicada,



y
x e y significan átomos o grupos atómicos, que pueden reaccionar conjuntamente bajo formación de un puente de éter entre el anillo de pirrol y A,

5. el eliminar eventualmente los grupos bloqueados mediante hidrólisis o hidrogenólisis y en caso deseado al transformar los productos reaccionales así obtenidos en sales utilizables farmacológicamente.

En la fórmula general I pueden significar por ejemplo:

10. A un radical de la fórmula $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$;
15. R el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, n-amílico, fenílico, o-tolílico, m-tolílico, p-tolílico, 2,4-dimetilfenílico, 2-cloro-4-metilfenílico, o-metoxifenílico, m-metoxifenílico, p-metoxifenílico, o-etoxifenílico, m-etoxifenílico, p-etoxifenílico, o-etoxifenílico, 3,4-metilendioxfenílico, p-n-propoxifenílico, p-isopropoxifenílico, p-n-butoxifenílico, o-clorofenílico, m-clorofenílico, p-clorofenílico, o-bromofenílico, m-bromofenílico, p-bromofenílico, o-fluorfenílico, m-fluorfenílico o p-fluorfenílico.
20. R_1 y R_2 hidrógeno, grupos metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isoburílico, n-amílico, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, acetoxi propionoxi, butiroxi, isobutiroxi, benziloxi, feniletiloxi, fenil-(n)-propoxi o hidroxi, fluor, cloro o bromo o juntas el grupo metilendioxi;
- 25.



R_3 y R_4 independientemente entre sí el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico o n-amílico, y

5. $-NR_3R_4$ el grupo pirrolidino, piperidino, hexametileno, morfolino, 2,6-dimetilmorfolino o un grupo tetrahidropiridina.

En las fórmulas general II y III significan por ejemplo:

10. x hidrógeno, sodio, potasio, rubidio o trialquilamonio, y y halógeno, como por ejemplo, cloro o bromo, o un grupo funcional equivalente, como por ejemplo, el grupo bencensulfoniloxi o toluensulfoniloxi.

15. Los grupos hidroxí bloqueados R_1 y/o R_2 de la fórmula general II son por ejemplo los grupos alcanoiloxi inferiores desdoblables hidrolíticamente, como el grupo acetoxi y el grupo metoxi hidrolítico asimismo desdoblable o el grupo benciloxi hidrogenolítico o hidrolítico desdoblable. Una medida facultativa que corresponde a la definición de R_1 y R_2 bajo la fórmula I es la liberación de los grupos hidroxí de grupos alcanoiloxi inferiores, grupos metoxi o grupos benciloxi.
- 20.

Un desdoblamiento de éter en todo caso hidrolítico para la transformación de un radical alcoxi en substituyentes R_1 y/o R_2 en el radical hidroxí se efectua



según métodos de por sí conocidos, en especial mediante tratamiento con ácido bromhídrico al 48%. La transformación en todo caso de un radical alcanoiloxi en substituyentes R_1 y/o R_2 en el grupo hidroxil se efectúa mediante hidrólisis, en especial en una forma de por sí conocida.

La reacción según la invención se realiza de preferencia en un disolvente, como por ejemplo acetona, dioxano, acetato de etilo, sulfóxido dimetílico o dimetilformamida, o en una mezcla de disolventes. Eventualmente se utiliza un agente de condensación, como por ejemplo carbonato potásico, carbonato de rubidio o hidruro sódico.

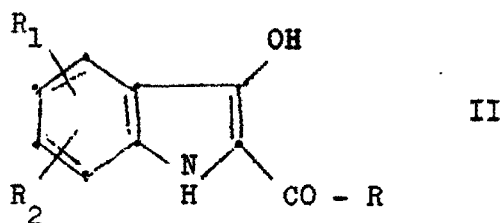
Los nuevos derivados de indol de la fórmula general I se transforman en caso deseado en sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, como por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxi-etansulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético, ácido mandélico o ácido embónico. La preparación de las sales citadas y otras puede efectuarse en forma usual. Por ejemplo se trata una solución, en caso deseado calentada, de una amina de la fórmula general I en un disolvente orgánico, como éter dietílico,



metanol, etanol, isopropanol, acetona o butanona, o en agua, con el ácido deseado como componente de sal o una solución del mismo y se separa la sal precipitada inmediatamente o después de enfriamiento, concentración o adición de un líquido orgánico oportuno, por ejemplo éter dietílico para formar uno de los alcoholes citados.

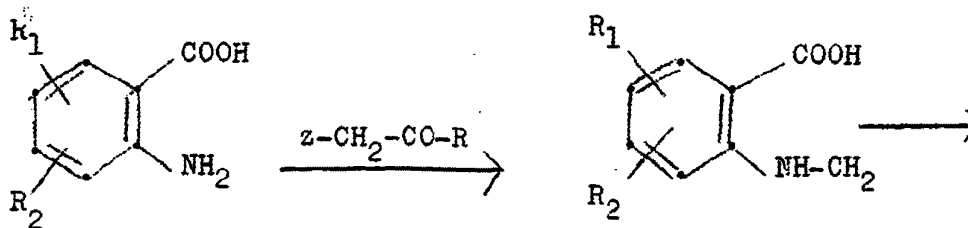
Las materias de partida de la fórmula general

10.

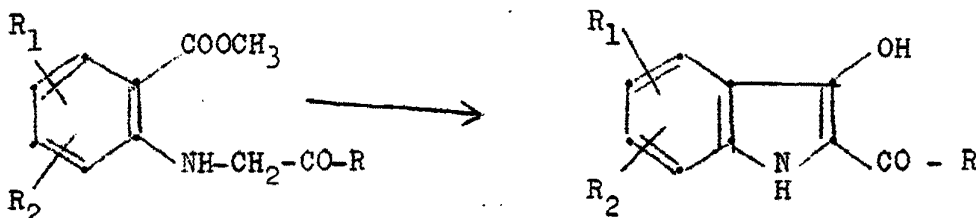


en la que R, R₁ y R₂ tienen la significación arriba indicada, pueden prepararse según el método siguiente:

15.



20.





en donde

- z significa un átomo de halógeno, cuando R es un grupo alquílico, véase patente alemana 111.890 de 29 de Mayo de 1900; o un grupo hidroxilo, cuando R es un grupo fenílico o un grupo fenílico sustituido.

Síntesis de ácidos N-fenacil-antranílicos.

La mayoría de compuestos de este tipo se pueden preparar según el procedimiento general siguiente:

10. 0,2 mol de una omega-hidroxi-acetofenona y 0,2 mol de un ácido antranílico se disuelven en 200 cc de etanol al 95% y la mezcla se hierve a reflujo durante la noche. Luego la mezcla se enfría a -10° . Los cristales que se separan constan en su mayor parte del producto deseado. Estos se filtran. Cuando los cristales constan de una de las materias de partida se disuelven, la mezcla reaccional se calienta y se enfría de nuevo. Al rascar o inocular se obtiene en general el producto correcto.

20. El producto reaccional es en general impuro y difícil de purificar. Afortunadamente se puede utilizar directamente para las fases siguientes. Algunos ejemplos de productos reaccionales se indican en la Tabla 1.

Síntesis de ésteres metílicos de ácidos N-fenacil-antranílicos.

25. Estos compuestos se preparan según el procedimiento general siguiente:



El ácido N-fenacil-antranílico bruto se adiciona al diazometano en éter para formar un exceso. La mezcla se deja reposar durante algunas horas a temperatura ambiente y luego se evapora el éter bajo presión reducida.

5. El residuo recristaliza en metanol o etanol.

Algunos ejemplos ilustrativos de los compuestos preparados según este método se indican en la Tabla 2.

Preparación de 2-benzoil-3-hidroxi-indoles:

10. El procedimiento general siguiente se utiliza para todos los compuestos de este tipo:

0,1 mol de sodio se disuelve en 250 cc de etanol al 99,5%. 0,1 mol del éster metílico del ácido N-fenacil-antranílico se adiciona y la mezcla hierve a reflujo durante 20 minutos. Luego se vierte sobre una mezcla de hielo y ácido clorhídrico. Los cristales originados se filtran y recristalizan, usualmente en etanol.

15.

De los numerosos compuestos preparados según este método se indican algunos ejemplos ilustrativos en la Tabla 3.

20.

En especial para la preparación de 2-benzoil-3-hidroxi-indoles puede utilizarse el método siguiente:

30 gramos (150 milimoles) de bromuro fenacílico en 50 gramos (330 milimoles) de éster metílico de ácido antranílico se dejan reposar durante 20 horas a 20°. La masa cristalina originada se calienta durante 2 horas a

25.



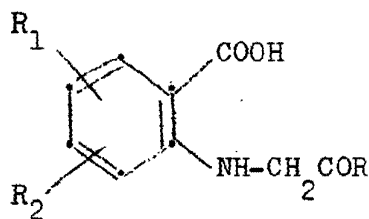
- 90°, se deja enfriar y luego se disuelve en 300 cc de etanol absoluto. Luego se adiciona una solución de 6,9 gramos (300 milimoles) de sodio en 400 cc de etanol absoluto y la mezcla se calienta durante 30 minutos a reflujo. Se concentra, el residuo se disuelve en 500 cc de agua y 150 cc de cloruro metilénico y se filtra por cellita y carbón activo. La fase acuosa se separa, se trae 4 veces con 150 cc de cloruro metilénico cada vez y a continuación se regula a un pH de 1 con 100 cc de ácido clorhídrico 2 n. El precipitado así obtenido se filtra, se lava con 50 cc de agua y recristaliza en etanol. El rendimiento de 2-benzoil-3-hidroxiindol, punto de fusión 126°, asciende al 65%.

Algunos ejemplos de los derivados de indol

15. preparados según este método se indican en la Tabla 4.



Tabla 1



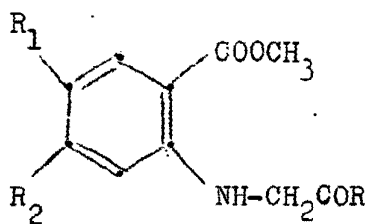
5.



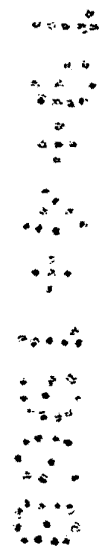
R	R ₁	R ₂	Rendimiento	Punto de fusión	Pureza
C ₆ H ₅	H	H	43%	205°	
10. C ₆ H ₅	CH ₃ O	H	61%	210°	
4'-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	H	59%	232°	impuro
4'-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	H	62%	100°	impuro
4'-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₃	H	65%	110°	impuro
4'-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄	H	H	62%	160-170°	impuro
15. 4'-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄	CH ₃	H	34%	224°	puro
4'-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄	H	CH ₃	56%	160°	impuro
4'-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃ O	H	20%	218°	puro



Tabla 2



5.



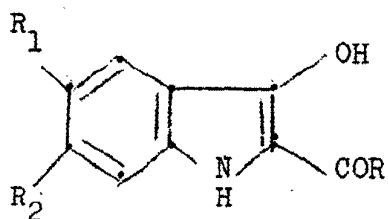
10.

15.

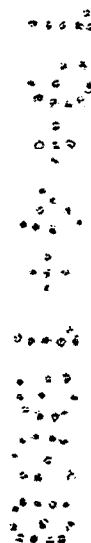
R	R ₁	R ₂	Rendimiento	Punto de fusión
C ₆ H ₅	H	H	89%	78-79°
C ₆ H ₅	CH ₃ O	H	80%	105°
4'-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	H	86%	126°
4'-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	65%	96-99°
4'-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	H	70%	99-103°
4'-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	H	H	35%	146°
4'-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	CH ₃	H	59%	147°
4'-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	H	CH ₃	58%	141°



Tabla 3



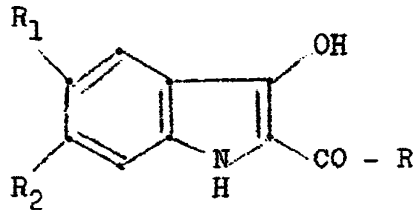
5.



R	R ₁	R ₂	Rendimiento	Punto de fusión
C ₆ H ₅	H	H	74%	126°
10. C ₆ H ₅	CH ₃ O	H	68%	154°
4'-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	H	83%	188°
4'-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	48%	157-158°
4'-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	H	78%	137°
4'-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	H	H	73%	147°
15. 4'-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	CH ₃	H	66%	187°
4'-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	H	CH ₃	58%	158°



Tabla 4



5.

R	R ₁	R ₂	Punto de fusión
C ₆ H ₅	H	H	126º
C ₆ H ₅	CH ₃ O-	H	154º
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ -CH ₂ -O-	H	135º
C ₆ H ₅	-O-CH ₂ -O-	H	215º
C ₆ H ₅	-Cl	H	142º
4'-Cl-C ₆ H ₄	H	H	168º
4'-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	H	154º
15. CH ₃	H	H	155º
CH ₃	H	H	Sin punto de fusión meloso
-C(CH ₃) ₂ -			
CH ₃			

15.

20.

La presente invención se aclara más de cerca mediante los ejemplos siguientes, sin embargo no limitan en ninguna forma. En ellos las temperaturas se indican en grados Celsius.



= 15 =

EJEMPLO 1

5. Una mezcla de 10 gramos de 2-benzoil-3-hidroxi-indol, 100 cc de acetona, 17,3 gramos de carbonato potásico y 5,5 gramos de clorhidrato de cloruro 2-dimetilamino-etílico se hierve a reflujo y bajo agitación durante 24 horas. La mezcla se filtra, se elimina la acetona e impurezas líquidas mediante destilación bajo presión reducida al baño maria. El residuo se disuelve en éter y el clorhidrato se disuelve en éter mediante adición de una solución de ácido clorhídrico. El producto se filtra y recristaliza en etanol. De esta forma se obtienen 4,4 gramos de 2-benzoil-3-(2-dimetilamino-etoxi)-indol como clorhidrato, punto de fusión 220°.

EJEMPLO 2

15. Una mezcla de 5,2 gramos de 2-(p-etoxibenzoil)-3-hidroxi-5-metil-indol, 60 cc de acetona, 7,3 gramos de carbonato potásico y 3,0 gramos de clorhidrato de cloruro 2-pirrolidino-etílico se hierve a reflujo durante 24 horas. El producto se aísla como se describe bajo el Ejemplo 1. Tras recristalizar en isopropanol se obtienen 4,2 gramos de clorhidrato de 2-(p-etoxibenzoil)-3-(2-pirrolidinoetoxi)-5-metilindol, punto de fusión 207°.

EJEMPLO 3

25. Una mezcla de 10 gramos de 2-(p-metilbenzoil)-3-hidro-



xi-5-metilindol, 100 cc de dioxano, 15,7 gramos de carbonato potasico y 7,1 gramos de clorhidrato de cloruro 2-pirrolidinoetílico se hierve a reflujo durante 24 horas. El producto se aísla como se describe en el Ejemplo 1. Tras recrystalizar en etanol se obtienen 8,4 gramos de clorhidrato de 2-(p-metilbenzoil)-3-(2-pirrolidino-etoxi)-5-metilindol, punto de fusión 230°.

EJEMPLO 4

10. En un matraz de 500 cc provisto con agitador y refrigerador de reflujo se colocan conjuntamente 8,4 gramos de cloruro p-toluensulfonílico, 200 cc de acetona y 5,1 gramos de 2-pirrolidinoetanol. La mezcla se hierve a reflujo durante 10 minutos y luego se enfría. A continuación se adiciona 11,8 gramos de 2-(p-etoxi-benzoil)-3-hidroxi-5-metilindol y 16,6 gramos de carbonato potásico y la mezcla se hierve a reflujo durante la noche. Tras el enfriado se filtra y la acetona se evapora. El residuo se extrae con éter hirviente, el éter se evapora y el residuo se disuelve en 200 cc de acetona. Esta solución se acidula con una solución de ácido clorhídrico en acetona y se filtra caliente. Luego se concentra a un pequeño volumen. Tras enfriar se obtiene clorhidrato de 2-(p-etoxibenzoil)-3-(2-pirrolidinoetoxi)-5-metilindol, punto de fusión 207°.

25. EJEMPLO 5



Una mezcla de 8,5 gramos de 2-(p-etoxibenzoil)-3-hidroxi-5-metilindol, 200 cc de acetona y 10,8 gramos de cloruro 2-pirrolinoetílico se hierve a reflujo durante la noche. Luego se adiciona 10 gramos de carbonato potásico y la mezcla se agita a reflujo durante algunos minutos. Luego el producto se aísla justamente de la misma forma que se describe bajo el Ejemplo 2. El producto obtenido de esta forma requiere recristalizar varias veces en isopropanol hasta que el punto de fusión asciende a 207°.

EJEMPLO 6

Una mezcla de 11,2 gramos de 2-benzoil-3-hidroxiindol, 120 cc de trietilamina y 7,5 gramos de clorhidrato de cloruro 2-dimetilamino-etílico se hierve a reflujo durante la noche. Luego se adiciona 20 gramos de carbonato potásico. La mezcla se filtra y el residuo se trata como se describe bajo el Ejemplo 1. El producto obtenido de esta forma requiere recristalizar varias veces en etanol, hasta que el punto de fusión asciende a 220°.

EJEMPLO 7

1,0 gramos de hidruro sódico al 50% se disuelve en 150 cc de sulfóxido dimetílico. Luego se adicionan 11,8 gramos de 2-(p-etoxibenzoil)-3-hidroxiindol y 6,7 gramos de cloruro 2-pirrolidinoetílico. La mezcla se agita durante 3 horas al ba-



ño maría, se deja enfriar y se filtra. El disolvente se desti-
la bajo presión reducida y el residuo se disuelve en éter. El
clorhidrato precipita mediante adición de una solución de áci-
do clorhídrico en éter y el producto recristaliza en etanol.

5. Se obtienen 5 gramos de clorhidrato de 2-(p-etoxibenzoil)-3-(2-pirrolidinoetoxi)-indol, punto de fusión 166°.

EJEMPLO 8

10. En el Ejemplo 2 se substituye carbonato potásico por una dosis equivalente de carbonato de rubidio. De esta forma se obtiene 4,3 gramos de clorhidrato de 2-(p-etoxibenzoil)-3-(2-pirrolidinoetoxi)-5-metilindol, punto de fusión 207°.

EJEMPLO 9

15. Una mezcla de 11,2 gramos de 2-benzoil-3-hidroxiindol, 120 cc de acetona, 19,5 gramos de carbonato potásico y 11,5 gramos de bromuro 2-dietilaminoetílico se hierve a reflujo durante la noche. El producto, clorhidrato de 2-benzoil-3-(2-dietilamino-etoxi)-indol se aísla en un rendimiento de 8,6 gra-
20. mos, como se describe en el Ejemplo 1, punto de fusión 162°.

EJEMPLO 10

25. Se substituye en el Ejemplo 2, la acetona por el mismo volumen de dimetilformamida, y se obtiene 4,0 gramos de clorhidrato de 2-(p-etoxibenzoil)-3-(2-pirrolidinoetoxi)-5-metilindol, punto de fusión 207°.



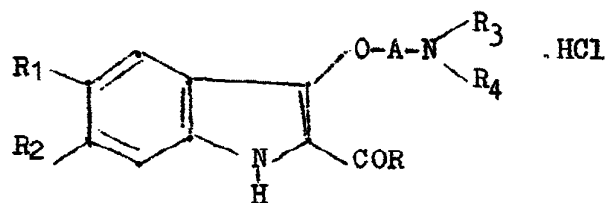
= 19 =

Segun el método del Ejemplo 1 pueden prepararse asimismo compuestos, en los que R_1 significa hidrógeno y R_5 significa 5-metilo, 6-etilo, 7-metilo, 5-fluor, 5-cloro, 5-metoxi y 5-benziloxi (para hidrogenolisis para formar un grupo 5-hidroxi), así como asimismo aquellos, en los que R_1 significa 5-metilo y R_2 6-metilo o R_1 6-metilo y R_2 7-metilo, al utilizar los 2-benzoil-3-hidroxiindoles substituidos correspondientes.

Segun los mismos metodos pueden prepararse asimismo compuestos, en los que NR_3R_4 se encuentra para el grupo pirrolidino, piperidino, hexametilenimino, morfolino, 2,6-dimetilmorfolino y un grupo tetrahidropiridino, al utilizar los clorhidratos de cloruro aminoetílico correspondientes.

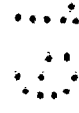
Segun el metodo del Ejemplo 2 pueden prepararse asimismo compuestos, en los cuales R significa metilo, tercibutilo, m-metilfenilo, o-metoxifenilo, p-metilfenilo, p-clorofenilo y p-bromofenilo, al variar correspondientemente el grupo acilo en el 2-acil-3-hidroxiindol. Una serie de ejemplos ilustrativos de los compuestos preparados se recopilan con los rendimientos correspondientes en la Tabla 5:

TABLA 5





= 20 =



R	R ₁	R ₂	A	N $\begin{matrix} \diagup R_3 \\ \diagdown R_4 \end{matrix}$	Rendimiento	Punto de fusión
C ₆ H ₅	H	H	CH ₂ CH ₂	N(CH ₃) ₂	27 %	220°
C ₆ H ₅	H	H	CH ₂ CH ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	37 %	160°
C ₆ H ₅	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	61 %	160°
C ₆ H ₅	H	H	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	55 %	215°
C ₆ H ₅	H	H	CH ₂ CH ₂	NC ₅ H ₁₀	74 %	225°
C ₆ H ₅	H	H	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈ O	67 %	230°
C ₆ H ₅	CH ₃ O	H	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	40 %	244°
4'-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	51 %	230°
4'-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	62 %	236-238°
4'-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	45 %	250°
4'-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	H	H	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	57 %	166°
4'-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	56 %	207°
4'-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	33 %	211-221°
C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈ O	-	214°
C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	NC ₅ H ₈	-	200°

- NC₄H₈ = Pirrolidino
- NC₄H₈O = Morfolino
- NC₅H₁₀ = Piperidino
- NC₅H₈ = 1,2,3,6-tetrahidropiridino

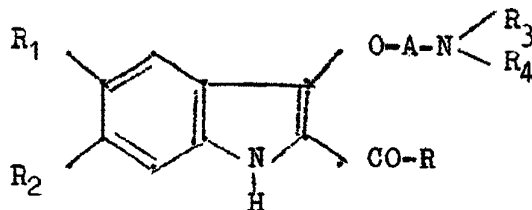


EJEMPLO 11

4.74 gramos (20 milimoles) de 2-benzoil-3-hidroxiindol, 3,17 gramos (22 milimoles) de clorhidrato de cloruro 2-dimetilaminoetilico y 6,07 gramos (44 milimoles) de potasa finalmente pulverizada se calientan a reflujo durante 15 horas. En 100 cc de acetato de etilo y 1 cc de agua. Se enfria a 15°, se adiciona 100 cc de agua, la fase orgánica se separa y se lava dos veces con 25 cc de lejía de sosa 1n cada vez. Luego se extrae dos veces con 100 cc de ácido clorhídrico 0,5n cada vez y se lava los extractos reunidos con 50 cc de éter. Mediante adición de lejía de sosa 2n enfriada con hielo precipita la base y se separa mediante tres extracciones con 50 cc de cloruro metilénico cada vez. El secado de la fase orgánica sobre potasa, concentrado y tratamiento del residuo con ácido clorhídrico en isopropañol da clorhidrato de 2-benzoil-3-[2-dimetilamino-etoxi]-indol al 95% de punto de fusión 216°.

En forma analoga pueden prepararse los compuestos indicados en la Tabla 6.

TABLA 6



en forma de sus clorhidratos.



R	R ₁	R ₂	A	N $\begin{matrix} \diagup R_3 \\ \diagdown R_4 \end{matrix}$	Rendimiento	Punto de fusión
C ₆ H ₅	Cl	H	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	60 %	229°
4'-Cl-C ₆ H ₄	H	H	CH ₂ CH ₂	NC ₅ H ₁₀	75 %	247° Descom- posición
C ₆ H ₅	- O-CH ₂ -O-		CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	50 %	249°
C ₆ H ₅	CH ₃ O	H	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	60 %	244°
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	65 %	190°
4'-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	H	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	90 %	242°
CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	90 %	275° Descom- posición
4'-Cl-C ₆ H ₄	H	H	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	60 %	240°
C ₆ H ₅	CH ₃ O	H	CH ₂ CH ₂	NC ₅ H ₁₀	85 %	222° Descom- posición
C(CH ₃) ₃	H	H	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	40 %	198°
C ₆ H ₅	H	H	CH ₂ CH ₂	N $\begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$	95 %	220°
C ₆ H ₅	H	H	CH ₂ CH ₂	NC ₅ H ₁₀	87 %	226°
C ₆ H ₅	H	H	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	85 %	216°
C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	NC ₅ H ₈	-	200°
C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	-	Impuro
C ₆ H ₅	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈	-	Impuro
C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂	NC ₄ H ₈ O	-	214°

EJEMPLO 12

10,0 gramos (21 milimoles) de clorhidrato de 2-benzoil-



.....
.....
-3-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-5-benziloxiindol se hidrogenan a presión normal en 400 cc de etanol absoluto con 1 gramo de paladio al 10% sobre carbon animal como catalizador, con lo cual se fija rápidamente el 110% de la dosis calculada de hidrógeno.

5.

.....
.....
Se filtra del catalizador, se concentra y el residuo recristaliza en metanol. El rendimiento en clorhidrato de 2-benzoil-3-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-5-hidroxi-indol, punto de fusión 255° con descomposición, asciende al 40%.

10.

EJEMPLO 13

10,5 gramos (22 milimoles) de clorhidrato de 2-benzoil-3-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-5-benziloxi-indol se suspenden en 50 cc de ácido acético glacial. Al adicionar 21 cc (187 milimoles) de ácido bromhídrico al 48% se obtiene una solución clara. Tras 20 horas a 20° se trata la mezcla reaccional con 500 cc de éter, se decanta y el residuo se disuelve en 300 cc de metanol caliente. La solución así obtenida se vierte bajo agitación en un litro de solución de bicarbonato sodico 0,3n, con lo cual precipita inmediatamente un precipitado amarillo claro. Se filtra, se lava con agua y un poco de metanol frío, se disuelve en 250 cc de etanol caliente y a continuación se trata con 3 cc de ácido clorhídrico concentrado. Tras el enfriado a 0° se filtra y se lava con isopropanol y éter. El rendimiento en clorhidrato de 2-bencil-3-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-

15.

20.

25.



= 24 =

5-hidroxi-indol. punto de fusion 255° con descomposicion, as-
ciende al 78%.

EJEMPLO 14

5. 200 mg (0,5 milimoles) de clorhidrato de 2-benzoil-3-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-5-metoxi-indol se deja reposar durante 48 horas a 20° en 3 cc de acido bromhidrico al 48%. Tras la elaboracion como bajo el Ejemplo 13, se obtiene clorhidrato de 2-benzoil-3-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-5-hidroxi-indol al 35% de punto de fusion 255°.

EJEMPLO 15

15. 430 mg de clorhidrato de 2-benzoil-3-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-5-acetoxi-indol se calientan a reflujo durante 2 horas en 100 cc de ácido clorhidrico 1n. Se concentra y el residuo recrystaliza dos veces en metanol. El rendimiento en clorhidrato de 2-benzoil-3-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-5-hidroxi-indol, punto de fusión 255° con descomposicion, asciende al 80%.

20. Para la preparacion de formas unitarias de dosis para la administracion peroral, que contienen como substancia activa un compuesto de la formula general I o una de sus sales utilizables farmacologicamente, se mezcla la substancia activa, por ejemplo con substancias de vehiculo sólidas, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita y mannita o almidones,
- 25.



= 25 =

como por ejemplo almidón de patata, almidon de maiz y amilopectina. Asimismo son apropiados el polvo de laminaria o polvo de pulpas cítricas. Se pueden adicionar derivados de celulosa o gelatina, como también deslizantes, como por ejemplo

5. estearato magnésico o calcico o polietilenglicoles de consistencia cérica (carbowax), para la preparacion de tabletas o núcleos de cápsulas. Las últimas pueden recubrirse, por ejemplo, con soluciones concentradas de azucar, que pueden contener goma arábiga, talco y/o anhídrido titánico, o pueden recubrirse con una laca disuelta en un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos facilmente fluidificables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes. por ejemplo para determinar diferente contenido en substancia activa. Las cápsulas de gelatina blanda (capsulas cerradas en forma de perlas)

15. y otras capsulas cerradas constan por ejemplo de una mezcla de gelatina y glicerina y contienen por ejemplo mezclas de substancia activa con carbowax, y las capsulas de gelatina dura contienen por ejemplo, granulados de la substancia activa con substancias de vehiculos sólidas en forma de polvo,

20. como por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbitol o mannita; almidones como almidon de patata, almidón de maíz o amilopectina; derivados de celulosa o gelatinas, como también estearato magnésico o ácido esteárico.

Para la administracion rectal se utiliza supositorios

25. como formas unitarias de dosis. Estos constan de una mezcla



= 26 =

de la substancia activa con una base de grasa neutra. Son en especial apropiados para la aplicacion rectal las capsulas de gelatina, que constan de una mezcla de substancia activa con polietilenglicoles de consistencia cerea (carbowax).

5. Los jarabes y suspensiones para la administracion peroral constan por ejemplo de una solucion, que contiene por lo menos 2 y a lo sumo 20 % en peso de substancia activa junto con azucar y una mezcla de etanol, agua, glicerina, como tambien propilenglicol y por ejemplo materias aromaticas, sacarina y/o celulosa carboximetilica (para suspensiones).

10. Las ampollas para la administracion parenterica mediante inyeccion contienen de preferencia una sal acuosoluble, administrable farmaceuticamente, de la substancia activa segun la invencion, en una concentracion de preferencia de 0,5 a 10%, facultativamente junto con agentes de estabilizacion y/o substancias tambien convenientes, en solucion acuosa.
- 15.

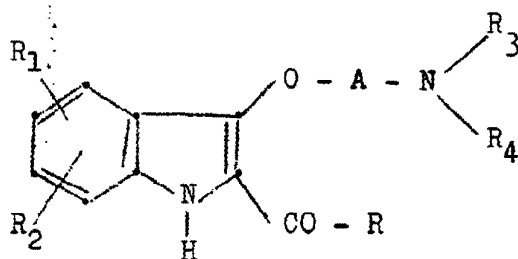
= . =



N O T A

.....
Descrito el objeto del presente invento, se de-
claran nuevas y de propia invención las siguientes reivin-
dicaciones con prioridad de la solicitud de patente
suiza núm. 1131/67 del 25.1.67.
.....

1. Procedimiento para la preparación de deriva-
dos de indol de la fórmula general



en la que

R significa un grupo alquílico inferior o un grupo
fenílico, que puede estar substituido mediante gru-
pos alquílicos o alcoxi inferiores, o un átomo de
halógeno hasta el número atómico 35,

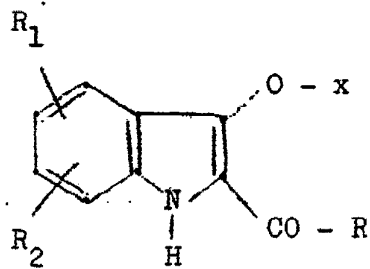
R₁ y R₂ significan, independientemente entre sí,
hidrógeno, grupos alquílicos, alcoxi o alcanciloxi
inferiores, un grupo fenilalcoxi con 9 átomo de
carbono a lo sumo, fluor, cloro, bromo o grupos
hidroxi, o significan juntas el grupo metilendioxi,

A significa un radical alquilénico con no más de
4 átomos de carbono,



5. R_3 y R_4 significan, cada una, un grupo alquílico inferior o como $-NR_3R_4$, un grupo pirrolidino, piperidino, hexametenimino, morfolino, dialquilmorfolino inferior o tetrahidropiridino, así como sus sales utilizables farmacéuticamente, caracterizado porque un derivado de indol de la fórmula general

10.

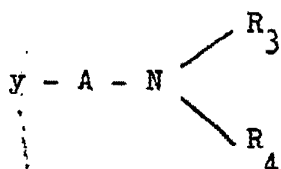


(II)

15.

en la que R tiene la significación arriba definida, y R_1 y R_2 tienen la significación arriba definida con la exclusión de grupos hidroxilo, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general

20.



(III)



en la que

5. A, R₃, R₄ y -NR₃R₄ tienen la significación arriba indicada y

x e y significan átomos o grupos atómicos, que pueden reaccionar entre sí para formar un puente de éter entre el anillo de pirrol y

10. A,

eventualmente se eliminan los grupos de bloqueo mediante hidrólisis o hidrogenólisis y en caso deseado, los productos reaccionales así obtenidos se transforman en sales utilizables farmacéuticamente.

15.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, que en una alternativa de realización se caracteriza porque la reacción se realiza en un disolvente o una mezcla de disolventes.

20.

3. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque la reacción se realiza en presencia de un agente de condensación básico.



4. Procedimiento para la preparación derivados de indol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 30 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 24 de Enero de 1968

p.a.

JAIME ISERS

E D

Elencado: LUIS REY MADRUGA