

349722



Case E 4-2536<sup>†</sup>A

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).

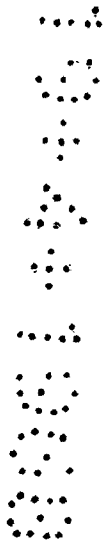
= . =

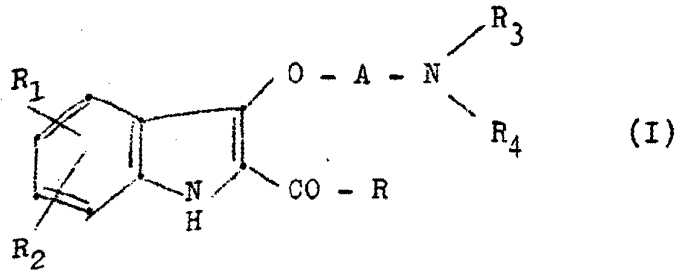
MEMORIA DESCRIPTIVA

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





5.

en la que

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,

10.

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>

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

15.

A

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

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>

significan, cada una, un grupo alquílico inferior o como -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> un grupo pirrolidino, piperidino, hexametenimino, morfolino, dialquilmorfolino inferior o tetrahidropiridino,

20.

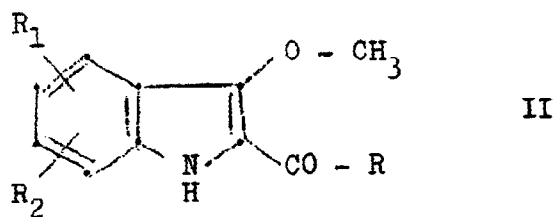
poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial actividad analgésica, inhibidora, de inflamaciones (antiin-



- flamatoria) así como antitusígena, tranquilizante, antia...:  
lérgica, antiedematosa, adrenoplítica y potenciadora de  
la narcosis. Al propio tiempo tiene una toxicidad relativa-  
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 transtornos mentales, que son accesibles al trata-  
miento con tranquilizantes, así como para la potenciación  
10. de la narcosis.

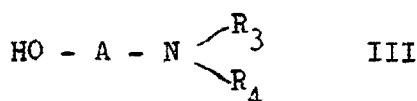
Los nuevos compuestos de la fórmula general  
I y sus sales se preparan sorprendentemente en forma sen-  
cilla al hacer reaccionar un derivados de indol de la fór-  
mula general

15.



en la que

- R tiene la significación arriba indicada y,  
20. R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen la significación arriba indicada con ex-  
clusión de grupos hidroxilo,  
con un compuesto de la fórmula general III,



en la que

25. A, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> tienen la significación arriba indicada,



el eliminar eventualmente los grupos bloqueados mediante

5. 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-metilendio-xifenílico, 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, hexametenimino, morfolino, 2,6-dimetilmorfolino o un grupo tetrahidropiridino.

10. Los grupos hidroxilo bloqueados  $R_1$  y/o  $R_2$  de la fórmula general II son por ejemplo los grupos alcaniloilo inferiores desdoblables hidrolíticamente, como el grupo acetoxi y el grupo metoxi hidrolítico asimismo desdobleable o el grupo benciloxi hidrogenolítico o hidrolítico desdobleable. Una medida facultativa que corresponde a la definición de  $R_1$  y  $R_2$  bajo la fórmula I es la liberación de los grupos hidroxilo de grupos alcaniloilo inferiores, grupos metoxi o grupos benciloxi.

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

20. La reacción se realiza de preferencia a temperaturas, en las que el metanol liberado destila eventualmente

25.



- junto con una parte del medio reaccional. Como medio reaccional se utiliza por ejemplo un exceso en un compuesto de la fórmula general III, sólo o en mezcla con un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo tolueno. Como bases fuertes se utilizan por ejemplo, metales alcalino o compuestos de metales alcalinos, como sodio o bien hidruro sódico, mediante los cuales, antes de la reacción con el derivado de indol de la fórmula general II, se transforma eventualmente la fracción equimolar del compuesto de la fórmula general III o una fracción del mismo en el alcoholato correspondiente. Además se puede utilizar como bases fuertes, por ejemplo hidruro bencil-trimetilamónico.
- 5.
- 10.

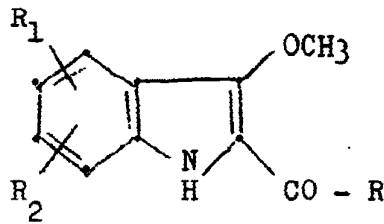
- Los nuevos derivados de indol de la fórmula general I se transforman en cada caso deseado en sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, como por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxi-etansulfónico, 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,
- 15.
- 20.
- 25.



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 former uno de los alcoholes citados.

Las materias de partida de la fórmula general

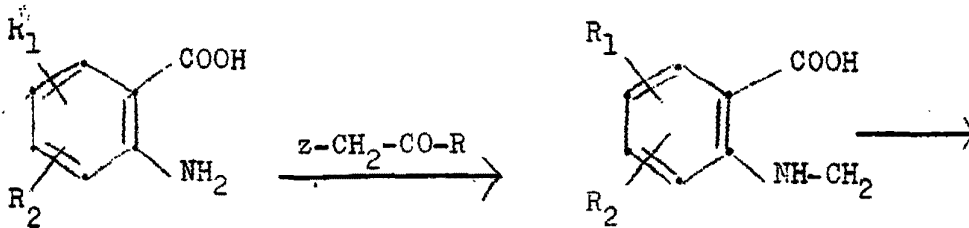
10.



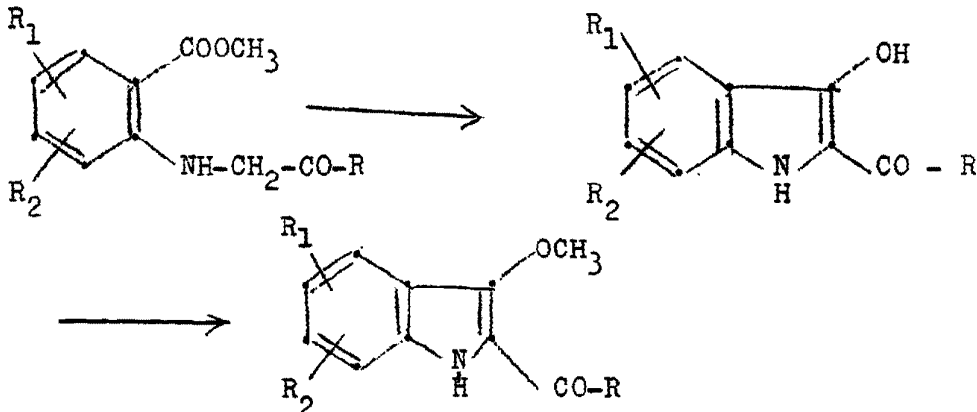
II

en la que R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> 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  $-10^{\circ}$ . 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 raspar o inocular se obtiene en general el producto correcto.

15. 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.

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

25.



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 extrae 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%.

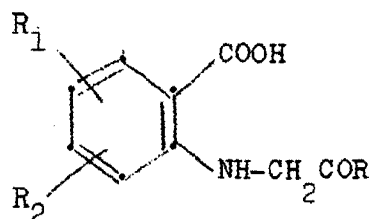
Algunos ejemplos de los derivados de indol preparados según este método se indican en la Tabla 4.

Síntesis de 2-benzoil-3-metoxi-indoles:

- Se obtienen los materiales de partida de la fórmula general II, al hacer reaccionar un compuesto 3-hidroxi correspondiente con un haluro metílico, sulfato dimetílico o diazometano.



Tabla 1

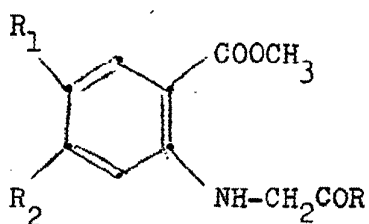


5.

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



Tabla 2



5.

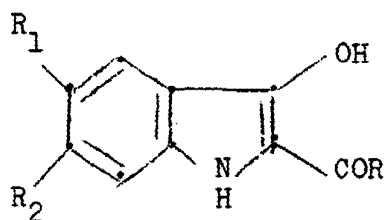
10.

15.

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



Tabla 3



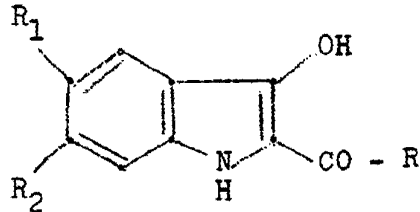
10.

15.

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



Tabla 4



5.

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

10.

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.



EJEMPLO 1

250 mg de 2-benzoil-3-metoxiindol se introducen  
en una solución de 50 mg de sodio en 2,0 cc de 2-pirrolidinoetanol. El recipiente reaccional está provisto de una  
5. columna de destilación y se calienta durante 24 horas a  
120°. Con ello la solución se tinte de oscuro y se obtiene  
un destilado. Se deja enfriar, se adiciona agua y se ex-  
trae con éter. El extracto de éter se lava con agua y  
luego se extrae con ácido clorhídrico diluido. Los extrae-  
10. tos ácidos se regulan en forma débilmente alcalina y se  
extrae con éter, el extracto se lava con agua, y se seca  
sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se fija en  
acetona y se trata con una solución de gas clorhídrico en  
éter. Al machacar se obtiene el clorhidrato cristalino de  
15. punto de fusión 209-211°. Tras recristalizar bajo adición  
de un poco de carbón animal se obtiene el clorhidrato de  
2-benzoil-3-[2-(1-pirrolidinil)-etoxil]-indol de punto de  
fusión 215-217°.

EJEMPLO 2

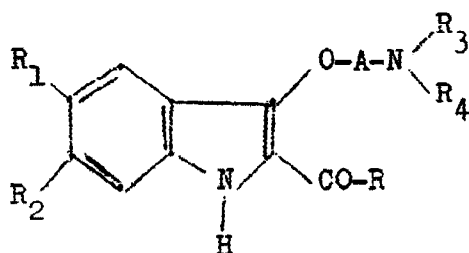
20. 230 mg de 2-benzoil-3-metoxiindol se introducen  
en una solución de 30 mg de hidruro sódico en 2,0 cc de  
dimetilaminoetanol y tras adición de 5 cc de tolueno se  
calienta en un aparato de destilación con una columna  
Vigreux durante 24 horas hasta suave ebullición, de forma  
25. que la temperatura en la cabeza de la columna asciende a



60-70° La solución se tife de oscuro y se obtiene un destilado. La elaboración y el aislado del producto se efectúa como se describe bajo el ejemplo 11. Se obtiene en acetona, el clorhidrato de 2-benzoil-3-(2-dimetilaminoetoxi)indol en cristales amarillentos de punto de fusión 215-217°.

En forma análoga pueden prepararse los compuestos indicados en la Tabla 5.

TABLA 5



en forma de sus clorhidratos

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	N $\begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$	Punto de fusión
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	229°
4'-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>	247° Descomposición
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	- O-CH <sub>2</sub> -O-		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	240° Descomposición



R	R <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	A	N $\begin{matrix} \diagup R_3 \\ \diagdown R_4 \end{matrix}$	Punto de fusión
	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	244°
5.	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	190°
	4'-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	242°
	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	275° Descomposición
	4'-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	240°
10.	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>	222° Descomposición
	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	198°
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	N $\begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$	220°
15.	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>	226°
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	216°
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NC <sub>5</sub> H <sub>8</sub>	200°
20.	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	Impuro
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	Impuro
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	214°



R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	N $\begin{cases} R_3 \\ R_4 \end{cases}$	Punto de fusión
5. C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	N $\begin{cases} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{cases}$	162°
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	N $\begin{cases} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{cases}$	160°
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	230°
10. 4'-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	230°
4'-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	236-238°
4'-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	250°
4'-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	166°
15. 4'-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	207°
4'-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	211-221°

20. NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub> = Pirrolidino  
 NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O = Morfolino  
 NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub> = Piperidino  
 NC<sub>5</sub>H<sub>8</sub> = 1,2,3,6-Tetrahidropiridino.



EJEMPLO 3

5. 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 carbón animal como catalizador, con lo cual se fija rápidamente 110% de las dosis calculadas de hidrógeno.

10. Se filtra del catalizador, se concentra y recristaliza el residuo 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%.

EJEMPLO 4

15. 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  
20. obtenida se vierte bajo agitación, en un litro de solución de bicarbonato sódico 0,3n, con lo cual precipita inmediatamente un precipitado amarillo claro. Se filtra, se lava con agua y con un poco de metanol frío, se disuelve en 250 cc de etanol caliente y se trata a continuación con 3 cc  
25. de ácido clorhídrico. Tras el enfriado a 0° se filtra y se



lava con isopropanol y éter. El rendimiento del clorhidrato de 2-bencil-3-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-5-hidroxi-indol, punto de fusión 255° con descomposición, asciende al 78%.

EJEMPLO 5

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 ácido bromhídrico al 48%. Tras la elaboración como en el Ejemplo 4, se obtiene clorhidrato de 2-benzoil-3-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-5-hidroxi-indol al 35%, de punto de fusión 255°.
- 10.

EJEMPLO 6

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 clorhídrico 1n. Se concentra y el residuo recristaliza dos veces en etanol. El rendimiento en clorhidrato de 2-benzoil-3-[2-(1-pirrolidinol)-etoxi]-5-hidroxi-indol, punto de fusión 255° con descomposición, asciende al 80%.

20. Para la preparación de formas unitarias de dosis para la administración peroral, que contienen como sustancia activa un compuesto de la fórmula general I o una de sus sales utilizables farmacéuticamente, se mezcla la
25. sustancia activa, por ejemplo con sustancias de vehículo



- sólidas, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita y mannita o almidones, como por ejemplo almidón de patata, almidón de maíz y amilopectina. Asimismo son apropiados el polvo de laminaria o polvo de pulpas cítricas.
5. Se pueden adicionar derivados de celulosa o gelatina, como también deslizantes, como por ejemplo estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles de consistencia cerosa (carbowax), para la preparación de tabletas o núcleos de cápsulas. Las últimas pueden recubrirse, por ejemplo, con soluciones concentradas de azúcar, que pueden contener
10. goma arábica, talco y/o anhídrido titánico, o pueden recubrirse con una laca disuelta en un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos fácilmente fluidificables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para determinar diferente contenido en sustancia activa.
15. Las cápsulas de gelatina blanda (cápsulas cerradas en forma de perlas) y otras cápsulas cerradas constan por ejemplo de una mezcla de gelatina y glicerina y contienen por ejemplo mezclas de sustancia activa de carbowax, y las cápsulas de gelatina dura contienen por ejemplo, granulados de la sustancia activa con sustancias de vehículos sólidas en forma de polvo, como por
20. ejemplo lactosa, sacarosa, sorbitol o mannita; almidones como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina;
25. derivados de celulosa o gelatinas, como también estearato



magnésico o ácido esteárico.

5. Para la administración rectal se utiliza supositorios como formas unitarias de dosis. Estos constan de una mezcla de la sustancia activa con una base de grasa neutra. Son en especial apropiados para la aplicación rectal las cápsulas de gelatina, que constan de una mezcla de sustancia activa con polietilenglicoles de consistencia cética (carbowax).

10. Los jarabes y suspensiones para la administración peroral constan por ejemplo de una solución, que contiene por lo menos 2 y a lo sumo 20 % en peso de sustancia activa junto con azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerina, como también propilenglicol y por ejemplo materias aromáticas, sacarina y/o celulosa carboximetilica (para suspensiones).

15. Las ampollas para la administración parentérica mediante inyección contienen de preferencia una sal acuosa soluble, administrable farmacéuticamente, de la sustancia activa según la invención, en una concentración de preferencia de 0,5 a 10%, facultativamente junto con agentes de estabilización y/o sustancias tampón convenientes, en solución acuosa.

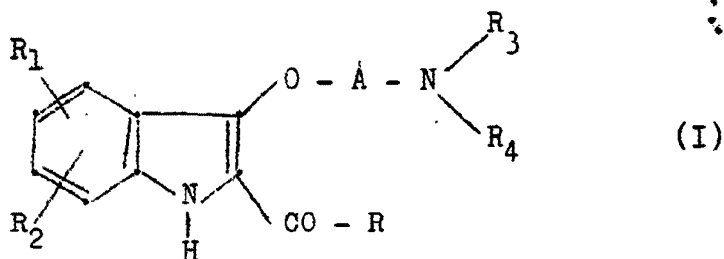
20.



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones

1. Procedimiento para la preparación de derivados de indol de la fórmula general



en la que

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,

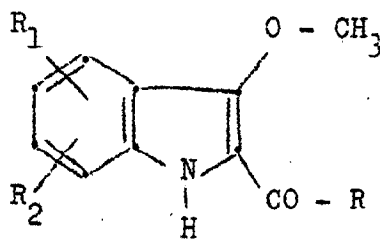
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan, independientemente entre sí, hidrógeno, grupos alquílicos, alcoxi o alcanoiloxi inferiores, un grupo fenilalcoxi con 9 átomo de carbono a lo sumo, fluor, cloro, bromo o grupos hidroxí, o significan juntas el grupo metilendioxi,

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



$R_3$  y  $R_4$  significan, cada una, un grupo alquílico inferior o como  $-NR_3R_4$  un grupo pirrolidino, piperidino, hexametenimino, morfolino, dialquil-morfolino inferior o tetrahidropiridino,

5. así como sus sales utilizables farmacéuticamente, caracterizado porque un derivado de indol de la fórmula general



(II)

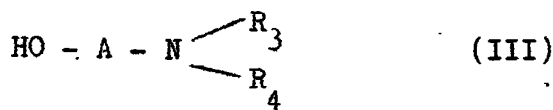
10.

en la que

R tiene la significación arriba definida, y

$R_1$  y  $R_2$  tienen la significación arriba definida, con exclusión de grupos hidroxilo,

15. se hace reaccionar en presencia de una base fuerte con un compuesto de la fórmula general



(III)

en la que

20. A,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $-NR_3R_4$  tienen la significación arriba indicada, 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.



4. Procedimiento para la preparación derivados de indol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 25 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, a 24 de Enero de 1968

p.a.

JAIMÉ ISERA

8 2

Firmado: LUIS REY PADILLA