



349,723

Case E 4-2536 +B

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).

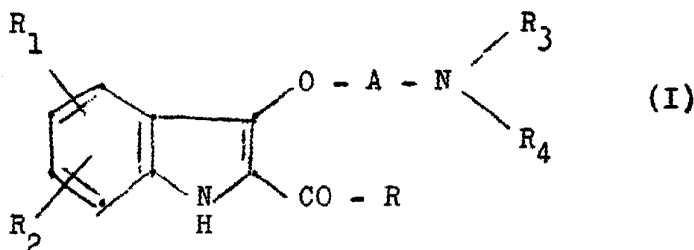
= . =

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



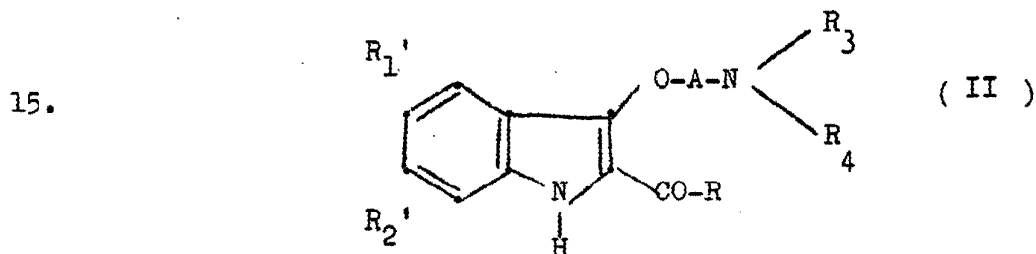
en la que

10. R significa un grupo alquílico inferior o un grupo fenílico, que puede estar substituido mediante grupos alquílicos o alcoxi inferior o un átomo de halógeno hasta el número atómico 35,
15. R_1 y R_2 significan, hidrógeno, grupos alquílicos, alcoxi o alcenoiloxi inferiores, un grupo fenilalcoxi y con 9 átomos de carbono a lo sumo o significan juntas el grupo metilendioxi,
20. 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, dialquilmorfolino inferior o tetrahidropiridino,
- poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial actividad analgésica, inhibidora de inflamaciones (antiin-



5. inflamatoria) así como antitusígena, tranquilizante, anti-
lérgica, antiedematosa, adrenolítica y potenciadora de
la narcosis. Al propio tiempo tienen una toxicidad relati-
vamente escasa y son apropiados por ello como materias ac-
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
de la narcosis.

Los nuevos compuestos de la fórmula general
I y sus sales se preparan al hacer reaccionar un derivado de
indol de la fórmula general



en la que

20. A, R, R₃ y R₄ tienen la significación arriba indicada y,
R₁' y/o R₂' significan un grupo hidroxilo,
con un agente de alquilación o bien alcanoilación correspon-
diente, y en caso deseado al transformarse los compuestos
así obtenidos de la fórmula general I en sales utilizables
farmacológicamente.



En la fórmula general I pueden significar por ejemplo:

- 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 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$;
- R el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico,
 5. n-butílico, isobutílico, n-amílico, fenílico, o-tolú-
 lico, m-tolílico, p-tolílico, 2,4-dimetilfenílico,
 2-cloro-4-metilfenílico, o-metoxifenílico, m-metoxife-
 nílico, p-metoxifenílico, o-etoxifenílico, m-etoxifení-
 lico, p-etoxifenílico, o-etoxifenílico, 3,4-metilendio-
 10. xifenílico, p-n-propoxifenílico, p-isopropoxifenílico,
 p-n-butoxifenílico, o-clorofenílico, m-clorofenílico,
 p-clorofenílico, o-bromofenílico, m-bromofenílico,
 p-bromofenílico, o-fluorofenílico, m-fluorofenílico o
 p-fluorofenílico;
- 15. R_1 y R_2 hidrógeno, grupos metílico, etílico, n-propílico,
 isopropílico, n-butílico, isobutílico, n-amílico,
 metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, acetoxi
 propionoxi, butiroxi, isobutiroxi, benziloxi, feniletio-
 loxi, fenil-(n)-propoxi o juntas el grupo metilendioxi.
- 20. Como agentes de alquilación, es decir para la
 transformación de un grupo hidroxilo como R_1 y/o R_2 en un gru-
 po alcoxi inferior, pueden entrar especialmente en conside-
 ración diazoalcanos, como por ejemplo diazometano.

Como agentes de alcanoilación, es decir para la



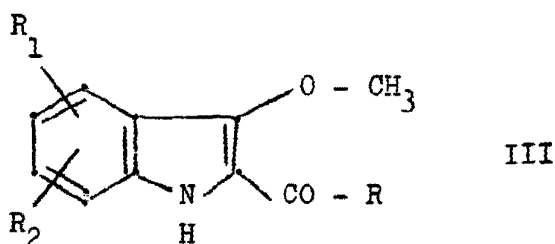
transformación de los grupos hidroxilo como R_1 y/o R_2 en un grupo alcanciloxi inferior, son sobre todo apropiados los derivados funcionales aptos para reacción de ácidos alcancarboxílicos inferiores, como por ejemplo,

5. anhídridos y haluros. Se citan: anhídrido del ácido acético, anhídrido de ácido propiónico, cloruro acético, bromuro acético, así como cloruro propionílico.

10. 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. Se utiliza eventualmente un agente de condensación, como por ejemplo carbonato potásico, carbonato de rubidio o hidruro sódico.

15. Se preparan los compuestos de la fórmula general II, por ejemplo al hacer reaccionar en presencia de una base fuerte, un derivado de indol de la fórmula general

20.

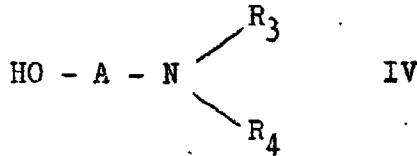


en la que

R_1 , R_2 y R tienen la significación indicada bajo la fórmula I,



con un compuesto de la fórmula general IV



5. en la que

R₃, R₄ y A tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

y en caso deseado al transformar un compuesto así obtenido, de la fórmula general I en sales utilizables farmacéuticamente.

10. La reacción se realiza de preferencia a temperaturas, en las que el metanol liberado, se destila eventualmente junto con una parte del medio reaccional. Como medio reaccional se utiliza por ejemplo un exceso en un compuesto de la fórmula general IV, solo o en mezcla con un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo tolueno.
15. Como bases fuertes se utilizan por ejemplo metales alcalinos 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 III, se transforma eventualmente la dosis equimolar del compuesto de la fórmula general IV o una parte del mismo en el alcoholato correspondiente.
20. Además se puede utilizar como base fuerte, por ejemplo hidróxido bencil-trimetilamónico. Los grupos hidroxilo bloqueados



en R_1 y/o R_2 pueden desdoblarse hidrolítica o hidrogenolíticamente.

- 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-hidroxietansulfónico, 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.
- 5.
- 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.

25.



EJEMPLO 1

381 mg (1 milimol) de clorhidrato de 2-benzoil-3-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-5-hidroxi-indol se suspenden en 5 cc de piridina y se tratan con 204 mg (2 milimoles) de anhídrido de ácido acético en 2 cc de piridina. Tras 20 horas a 20° se vierte la mezcla reaccional sobre 50 cc de agua helada, se trata con 5 cc de lejía de sosa ln y 50 cc de acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se lava 3 veces con 50 cc de agua cada vez, se seca sobre potasa y se concentra. El residuo se disuelve en isopropanol, se adiciona ácido clorhídrico en isopropanol, se enfria y se filtra. El rendimiento en clorhidrato de 2-benzoil-3-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-5-acetoxi-indol, punto de fusión 208°, asciende al 60%.

EJEMPLO 2

350 mg (1 milimol) de 2-benzoil-3-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-5-hidroxi-indol se disuelven en 50 cc de éter dimetílico de etilenglicol caliente. Tras el enfriado se trata con solución etérica de diazometano, se deja reposar durante 2 horas a 20° y se concentra. El residuo se fija en 20 cc de isopropanol, se trata con 2 cc de ácido clorhídrico en isopropanol, se filtra y el precipitado se lava con isopropanol y éter frios. El rendimiento en clor-



hidrato de 2-benzoil-3-[2-(1-pirrolidinil)-etoxil]-5-metoxi-
-indol, punto de fusión 244°, ascende al 80%.

En forma análoga se preparan:

5. El clorhidrato de 2-benzoil-3-[2-(1-pirrolidinil)-
etoxil]-5,6-metilendioxi-indol, punto de fusión 240°, con
descomposición.

el clorhidrato de 2-benzoil-3-[2-(α -pirrolidinil)-
-etoxil]-5-benciloxi-indol, punto de fusión 190° y

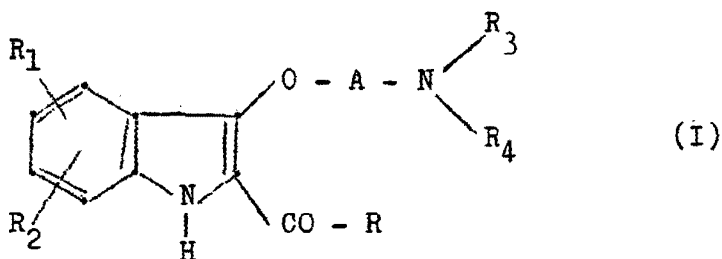
10. el clorhidrato de 2-benzoil-3-[2-(1-piperidinil)-
etoxil]-5-metoxi-indol, punto de fusión 222°, con descompo-
sición.



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

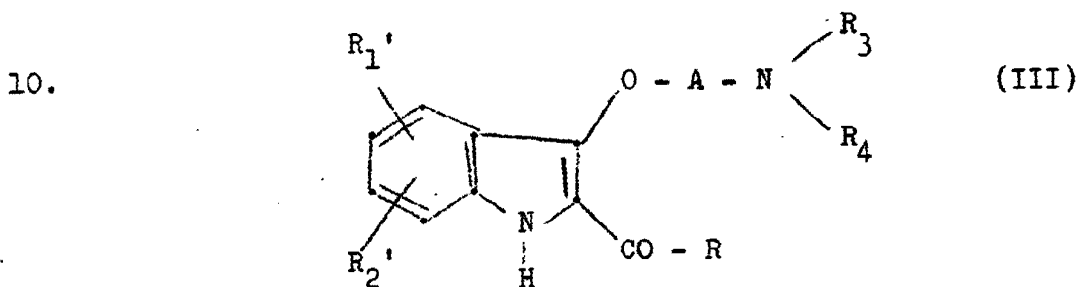
R significa un grupo alquílico inferior o un grupo fenílico, que puede estar substituido mediante grupos alquílicos o alcoxi inferiores, o un átomo de halógeno hasta el número atómico 35,

R_1 y R_2 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, grupos alquílicos, alcoxi o alcanoihoxi inferiores, un grupo fenilalcoxi con 9 átomo de carbono a lo sumo, fluor, cloro, bromo o grupos hidroxii, 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 un grupo tetrahidropiridino, así como sus sales utilizables farmacéuticamente, caracterizado porque un derivado de indol de la fórmula general



15. en la que
A, R, R_3 y R_4 tienen la significación arriba indicada, y
 R_1' y/o R_2' significa un grupo hidroxilo,
se hace reaccionar con un agente de alquilación o bien agente de alcanoilación correspondiente y en
20 caso deseado los compuestos así obtenidos de la fórmula general I se transforman en sales utilizables farmacéuticamente.

= 12 =



4. Procedimiento para la preparación derivados de indol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 hojas foliadas, y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, a 24 de Enero de 1968

p.a.

DAWE ISERR

E I

FERNANDO LUIS REY PADILLA