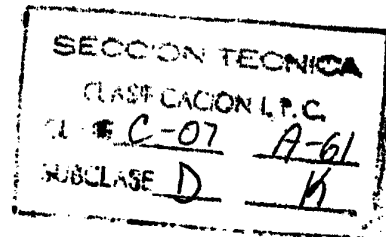


369.757



Case 4-2879 +c



PATENTE  
DE  
INVENCION

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

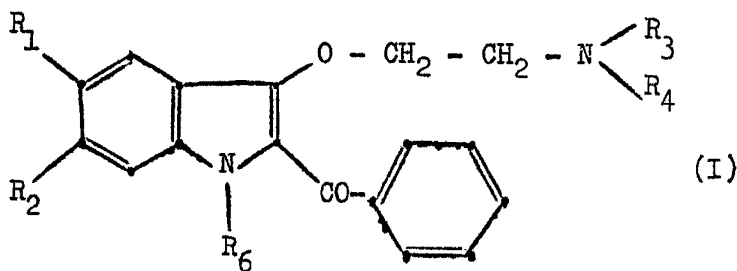
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

5. Se ha encontrado sorprendentemente que los nuevos derivados de indol de la fórmula general I,

10.





en la que

- uno de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  significan hidrógeno, cloro, el grupo metílico o metoxi y el otro hidrógeno o ambos juntos significan el grupo metilendioxi, y
5.  $R_3$  y  $R_4$  significan, cada uno, un grupo alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo o junto con el átomo de nitrógeno adyacente como  $-NR_3R_4$ , el grupo 1-pirrolidinílico o piperidínico,
10.  $R_5$  significa hidrógeno, cloro, el grupo metílico o un grupo alcoxi con 3 átomos de carbono a lo sumo y
- $R_6$  significa un grupo alquílico, alquénico o alquínico con 3 átomos de carbono a lo sumo
15. en cada caso y posición de enlace saturada, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, poseen propiedades valiosas farmacológicamente, ejerciendo en animales de sangre caliente acciones en especial analgésica así como tranquilizante, antianafiláctica y antiedematósica. Al propio tiempo tienen una toxicidad relativamente
20. escasa y por ello son apropiadas como materias activas para preparados farmacéuticos para mitigar y eliminar estados de dolor, para tratamiento de alergias y de trastornos de conciencia mental, que son abordables al tratamiento con tranquilizantes.
- 25.

Los compuestos de la fórmula general Y y las



- materias de partida correspondientes abajo citadas  $R_3$  y  $R_4$  son como grupos alquílicos, por ejemplo los grupos metílico, etílico, n-propílico, n-butílico o isobutílico,  $R_5$  es como grupo alcoxi inferior, por ejemplo los grupos metoxi, etoxi, n-propoxi o isopropoxi y  $R_6$  es por ejemplo el grupo metilílico, etílico, n-propílico, isopropílico, alílico o 2-propinílico.
- 5.

- La acción analgésica de los nuevos derivados de indol de la fórmula general I, por ejemplo del 1-etil-2-(p-etoxi-benzoil)-3-(2-dietil-amino)-etoxi-5,6-metilendioxi-indol, del 1-metil-2-(p-etoxi-benzoil)-3-(2-dietil-amino-etoxi-5,6-metilendioxi-indol, del 1-metil-2-(p-etoxi-benzoil)-3-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-5,6-metilendioxi-indol y de los hidratos de clorhidrato de estas bases, se pueden comprobar en la aplicación peroral, por ejemplo en el ratón según el método descrito por E. Siegmund, R. Cadmus y G. Lu, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729 (1957), en el que se comprueba la dosis de substancia, que es necesaria para impedir el síndrome efectuado por inyección intraperitoneal de 2-fenil-1,4-benzoquinona. Además se puede demostrar la actividad analgésica de los derivados de indol de la fórmula general I, por ejemplo mediante medida de la prolongación efectuada del tiempo reaccional en el ratón mediante su administración oral, al irritar la cola mediante irradiación térmica según la disposición de ensayo de M. Friebel y Cl. Reichle, Arch. Exp. Path, und Pharmacol. 226, 551 (1955).
- 10.
- 15.
- 20.

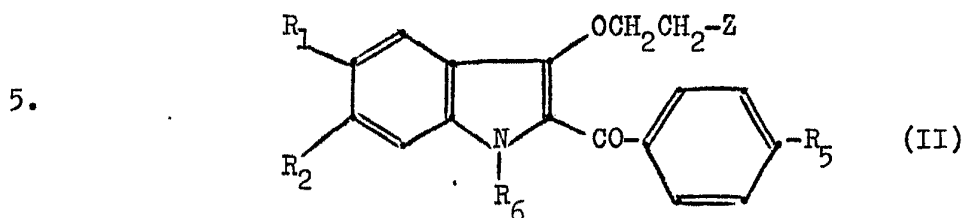
25. La actividad antianafilactoide de los derivados



- de indol de la fórmula general I arriba citados y de otros se demuestra por ejemplo en la hiperergia al dextrano de las ratas. Se administra a grupos de 20 ratas, dosis determinadas per os de las sustancias a ensayar. Después de
5. 60 minutos se inyecta intraperitonealmente a cada animal de ensayo así como a un grupo igual o mayor de animales de control, 1 cc de una solución acuosa de dextrano al 6 %, con lo cual se originan hinchazones de las partes extremas del cuerpo. 120 minutos después de la inyección
10. de dextrano se mueren los animales, se amputan todas las patas y se determinan la diferencia de peso frente a las patas de la totalidad de animales no tratados. Mediante comparación de las diferencias de peso de las patas de los grupos de animales de ensayo y de los grupos de animales de control se determina la disminución de hinchazón en
15. % conseguida por la administración de las sustancias de ensayo diferentes.

- La actividad amortiguadora central, en especial tranquilizante de los derivados de indol de la fórmula
20. general I, por ejemplo del 1-metil-2-benzoil-3-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-indol y su hidrato de clorhidrato se demuestra por ejemplo en los resultados de ensayos standard seleccionados. Disposiciones de ensayo correspondientes se describen por ejemplo por R. Domenjoz y W.
25. Theobald, Arch. Int. Pharmacodyn. 120, 450 (1959)

Los derivados de indol de la fórmula general I y su sales de adición de ácido se preparan al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general II,



con una amina de la fórmula general III,



en cuyas fórmulas

Z significa un átomo de halógeno, un grupo alcansulfonilo inferior, un grupo arensulfonilo, como el grupo metansulfonilo o bien p-toluensulfonilo,

15.  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  y  $R_6$  así como  $R_3$  y  $R_4$  o bien  $-NR_3R_4$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

y eventualmente un derivado de indol obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

20. Para alcanzar los derivados de indol de la fórmula general II se hace reaccionar por ejemplo los compuestos sódicos de los 2-benzoil-3-hidroxi-indoles substituidos correspondientes con 1-bromo-2-cloroetano.

Los nuevos derivados de indol de la fórmula



- general I se transforman en caso deseado en sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico,
5. 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
10. sales citadas y de otras puede efectuarse en forma usual. Por ejemplo se trata una solución eventualmente 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
15. componente de sal en una solución del mismo y la sal precipitada se separa inmediatamente o tras enfriar, concentrar o adicionar un segundo líquido orgánico, por ejemplo éter dietílico para formar uno de los alcoholes citados.
20. Los nuevos derivados de indol de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido utilizables farmacéuticamente, con ácidos inorgánicos y orgánicos se elaboran de preferencia peroral o rectalmente. Las dosis diarias para animales lactantes oscila entre 0,1 y 10 mg/kg. Las formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas,
25. cápsulas o supositorios, contienen como materia activa



de preferencia 10-250 mg de un derivado de indol de la fórmula general I o de una de sus sales de adición de ácido utilizable farmacéuticamente, cuya parte en la fórmula unitaria de dosis importa de preferencia del 20 al 80%.

5. Para la preparación de formas unitarias de dosis para la administración peroral, que contienen un compuesto de la fórmula general I o una de sus sales tolerable farmacéuticamente como materia activa, se mezcla la materia activa por ejemplo con sustancias de vehículo sólidas, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita o almidones, como por ejemplo almidón de patata, almidón de maiz y amilopectina. Además son apropiados el polvo de laminaria o el polvo de pulpa cítrica. Pueden adicionarse derivados de celulosa o gelatina, como también deslizante, como por ejemplo estearato magnésico o cálcico, o polietilenglicoles de consistencia cerea (carbowax) para la preparación de tabletas o núcleos de grageas. Las últimas pueden recubrirse por ejemplo con soluciones concentradas de azúcar, que pueden contener goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o pueden recubrirse con una laca disuelta en disolventes o mezcla de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para determinar contenidos en sustancia activa diferentes. Las cápsulas
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



- 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 con carbowax, y las cápsulas de gelatina
5. duras contienen por ejemplo granulados de la sustancia activa con sustancia de vehículo sólidas en forma de polvo, como por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbita o manita; almidones, como almidón de patata, sorbita o manita; almidones, como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina; derivados
10. de celulosa o gelatina, como también estearato magnésico o ácido esteárico.

- Para la administración rectal se utilizan como formas unitarias de dosis los supositorios. Estos constan de una mezcla de la sustancia activa con una
15. base grasa neutra. Asimismo para la administración rectal son apropiadas las cápsulas de gelatina, que constan de una mezcla de la sustancia activa con polietilenglicoles de consistencia cerea (carbowax).

- A continuación se describe la preparación de formas
20. de aplicación típicas de los derivados de indol según la invención, estas formas de aplicación no muestran sin embargo las únicas formas que pueden entrar en consideración.

- a) 250 gramos de materia activa, por ejemplo hidrato de clorhidrato de 1-metil-2-(p-etoxibenzoil)-3-(2-dietil-
25. -amino-etoxi)-5,6-metilendioxi-indol, se mezclan con 175,8 gramos de lactosa y 169,7 gramos de almidón de patata, la mez-



- cla obtenida se humedece con una solución alcohólica de 10 gramos de ácido esteárico y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezcla 160 gramos de almidón de patata, 200 gramos de talco, 2,5 gramos de estearato magnésico y 32 gramos de anhídrido silícico coloidal y la mezcla se prensa en 10.000 tabletas de 100 mg de peso y 25 mg de contenido de materia activa, cada una. Las tabletas pueden estar provistas en caso deseado con marcos de partición para facilitar un afinado en las prescripciones de dosificación.
- 5.
10.           b) A partir de 250 gramos de materia activa, por ejemplo hidrato de clorhidrato de 1-metil-2-(p-etoxibencil)-3-[2-(1-pirrolidinil)-etoxil]-indol, 175,9 gramos de lactosa y la solución alcohólica de 10 gramos de ácido esteárico se prepara un granulado. Tras el secado se mezcla el granulado
15.           con 56,6 gramos de anhídrido silícico coloidal, 165 gramos de talco, 20 gramos de almidón de patata y 2,5 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 10.000 núcleos de grageas. Estos se recubren primero con una solución alcohólica de 6 gramos de goma laca, luego un jarabe concentrado
20.           de 502,28 gramos de sacarosa cristalizada, 10 gramos de goma arábiga, 0,22 gramos de colorante y 1,50 gramos de dióxido de titanio y luego se secan. Las grageas obtenidas pesan 120 gramos y contienen 25 mg de materia activa.
25.           La presente invención se aclara en detalle mediante los ejemplos siguientes, pero éstos no la limitan en ninguna forma. En ellos, las temperaturas se indican en grados Celsius.



EJEMPLO 1

- 314 mg (0,001 mol) de 1-metil-2-benzoil-3-(2-cloroeto-xi)-indol se hierven a reflujo en baño de vapor durante 3 ho-ras con 730 mg (0,0010 mol) de dietilamina. La dietilamina
5. en exceso se concentra luego en vacío, el residuo se disuelve en 50 cc de ácido clorhídrico 1-n y se clarifica con carbón por el hiflo. El filtrado amarillo claro se regula álcalina-mente con amoniaco acuoso concentrado y la base precipitada se fija en 50 cc de benceno. La fase orgánica se separa y se
10. lava todavía cinco veces con 50 cc de agua cada vez; luego se seca con carbonato potásico y se concentra.

- El residuo de 1-metil-2-benzoil-3-(2-dietilaminoetoxi)-indol bruto se disuelve en 20 cc de acetato etílico y se trata hasta reacción ácido congo con solución clorhídrica isopropanó-lica 6-n. Mediante adición de éter, el clorhidrato de 1-metil-
15. -2-benzoil-3-(2-dietilamino-etoxi)-indol originado precipita y se seca a 70° en vacío. Punto de fusión 146-150°.

- En forma análoga se prepara bajo utilización de 710 mg (0,010 mol) de pirrolidina, el clorhidrato de 1-metil-2-benzoil)
20. -3-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-indol de punto de fusión 127-129°.

Asimismo y en forma análoga se obtiene mediante reac-ción de 415 mg (0,001 mol) de 1-etil-2-(p-etoxibenzoil)-3-(2-cloroetoxi)-5,6-metilendioxi-indol con 730 mg (0,010 mol) de dietilamina, el 1-etil-2-(p-etoxibenzoil)-3-(2-dietilamino-eto-



xi)-5,6-metilendioxi-indol y su clorhidrato de punto de fusión 188-190°;

5. mediante reacción de 401 mg (0,001 mol) de 1-metil-2-(p-etoxibenzoil)-3-(2-cloroetoxi)-5,6-metilendioxi-indol con 730 mg (0,010 mol) de dietilamina, el 1-metil-2-(p-etoxibenzoil)-3-(2-dietilaminoetoxi)-5,6-metilendioxi-indol y su monohidrato de clorhidrato de punto de fusión 145-148°;

10. y mediante reacción de 401 mg (0,001 mol) de 1-metil-2-(p-etoxibenzoil)-3-(2-cloroetoxi)-5,6-metilendioxi-indol con 710 mg (0,010 mol) de pirrolidina, el 1-metil-2-(p-etoxibenzoil)-3-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-5,6-metilendioxi-indol y su monohidrato de clorhidrato de punto de fusión 148-152°.

El 1-metil-2-benzoil-3-(2-cloroetoxi)-indol necesario como materia de partida se prepara como sigue:

15. 290 mg (0,006 mol) de hidruro sódico (suspensión al 50% en aceite mineral) se suspenden mediante agitador magnético en 2 cc de benceno absoluto. 1 gramo (0,004 mol) de 1-metil-2-benzoil-3-hidroxi-indol disuelto en 30 cc de triamida de ácido hexametil-fosfórico se adicionan a gotas en el término de 10 minutos a 5-10° bajo refrigeración de hielo. Tras otros 30 minutos de agitación se adiciona a gotas 1 gramo (0,007 mol) de 1-bromo-2-cloroetano en 5 cc de triamida de ácido hexametil-fosfórico. La mezcla reaccional se agita a continuación durante 30 minutos a 5-10°, luego durante otros 30 minutos a 30-40° y



a continuación durante 30 minutos a 70-80°.

Tras el enfriado, la mezcla reaccional se vierte sobre 250 cc de agua helada y 100 cc de éter. La fase orgánica se separa y se lava todavía tres veces con 50 cc de agua cada vez.

5. Luego se extrae la fase orgánica todavía tres veces con 100 cc de lejías de sosa 0,1-n cada vez para eliminar el material de partida no reaccionado, se lava todavía una vez con 50 cc de agua y la fase orgánica amarillo clara se seca con sulfato sódico. Tras el evaporado del disolvente, el aceite amarillo que
10. permanece se disuelve en 2 cc de ciclohexano y se cromatografía sobre 50 gramos de gel silíceo. Se eluye primero con hexano para eliminar el aceite mineral todavía existente.

Mediante clución subsiguiente con benceno-ciclohexano

- 1:1 se obtiene el 1-metil-2-benzoil-3-(2-cloro-etoxi)-indol como aceite espeso, amarillo claro, que cristaliza en el refrigerador después de algunos días. Punto de fusión 54-56°.

Análogamente se obtiene bajo utilización de 1,41 gramos (0,004 mol) de 1-etil-2-(p-etoxibenzoil)-3-hidroxi-5,6-metilendioxi-indol (punto de fusión 117-121°) el 1-etil-2-(p-etoxibenzoil)-3-(2-cloroetoxi)-5,6-metilendioxi-indol de punto de fusión 122-125°;

20. y bajo utilización de 1,36 gramos (0,004 mol) de 1-metil-2-(p-etoxibenzoil)-3-hidroxi-5,6-metilendioxi-indol (punto de fusión 136-140°), el 1-metil-2-(p-etoxibenzoil)-3-(2-cloroetoxi)-5,6-metilendioxi-indol.
- 25.



EJEMPLO 2

142 mg de 1-metil-2-benzoil-3-(2-cloroetoxi)-5,6-metilendioxi-indol se hierven a reflujo durante 1 hora en baño de vapor con 284 mg (0,004 mol) de pirrolidina. La pirrolidina en exceso se evapora en vacío, el residuo se disuelve en 10 cc de ácido clorhídrico 1-n y se clarifica con carbón por el hiflo.

El filtrado amarillo se regula alcalinamente con amoníaco y la base precipitada se fija en 20 cc de benceno. La solución bencénica se lava 5 veces con 10 cc de agua cada vez, se seca con carbonato potásico y luego se concentra. El producto bruto que permanece da tras la recristalización en 10 cc de hexano, 66 mg (42% del valor teórico) de 1-metil-2-benzoil-3-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-5,6-metilendioxi-indol de punto de fusión 94-96°.

Esta base libre se disuelve en acetato etílico y se trata hasta reacción ácido congo con solución clorhídrica isopropanólica 6-n. El clorhidrato originado precipita mediante adición de éter y se seca a 50° en vacío. El clorhidrato de 1-metil-2-benzoil-3-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-5,6-metilendioxi-indol obtenido funde a 182-185°.

El 1-metil-2-benzoil-3-(2-cloroetoxi)-5,6-metilendioxi-indol necesario como materia de partida se prepara como sigue:



a) 2,9 gramos (0,013 mol) de éster etílico del ácido N-metil-4,5-metilendioxi-antranílico se disuelven en 3 cc de éter dimetílico de dietilenglicol y tras la adición de 2 gramos (0,010 mol) de bromuro fenacílico se agita durante 3 días a 30-40° (agitador magnético). La mezcla reaccional es muy viscosa. Luego se adiciona 100 cc de acetato etílico, el bromhidrato del producto reaccional se succiona y se lava con 100 cc de acetato etílico. El bromhidrato se disuelve en 100 cc de agua enfriada con hielo, se descompone con bicarbonato sódico y la base liberada se seca en acetato etílico. La fase orgánica se separa, se lava todavía una vez con agua y se seca sobre sulfato sódico. Tras el evaporado del disolvente permanecen 2,5 gramos (73% del valor teórico) de éster etílico del ácido N-fenacil-4,5-metilendioxi-antranílico viscoso y amarillento.

b). El éster obtenido se disuelve sin ulterior purificación en 10 cc de alcohol etílico absoluto y se trata a temperatura de reflujo con 172 mg (0,008 mol) de sodio disuelto en 10 cc de alcohol etílico absoluto. La solución rojo oscura originada se hierve a reflujo durante otros 10 minutos, luego se vierte sobre 100 cc de agua helada y se filtra con carbón por el hiflo. Lo filtrado rojo se regula ácido congo con ácido clorhídrico 2-n, la precipitación amarilla se succiona y se lava hasta neutralidad con agua.

Tras recristalización en alcohol se obtiene 1,85 gramos



(63% del valor teórico) de 1-metil-2-benzoil-3-hidroxi-5,6-metilendioxi-indol como cristales rojo parduzcos de punto de fusión 157-160°.

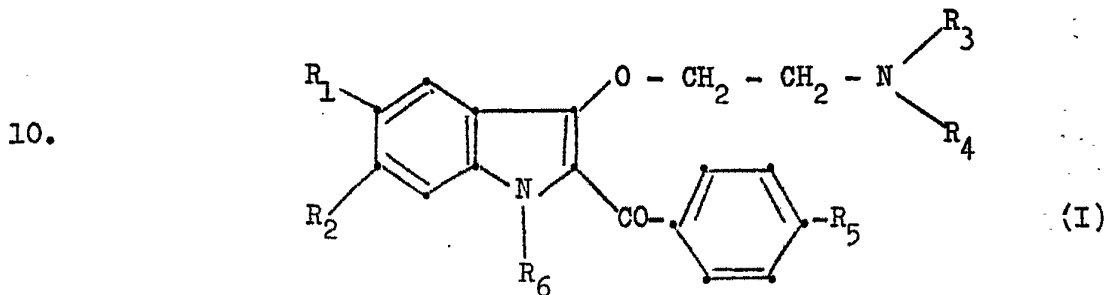
5. c) Una solución de 34 mg (0,0015 mol) de sodio en 20 cc de etanol absoluto se trata a temperatura ambiente con 400 mg (0,0014 mol) de 1-metil-2-benzoil-3-hidroxi-5,6-metilendioxi-indol en 10 cc de triamida de ácido hexametil-fosfórico. El etanol se concentra en vacío a 40°, la solución restante se trata con 4,3 gramos de 1-bromo-2-cloroetano (0,003 mol) y se calienta durante 2 horas a 100°. La mezcla reaccional se enfría y luego se vierte sobre 100 cc de agua helada y 50 cc de benceno. La fase orgánica se separa, se lava dos veces con 100 cc de agua cada vez, luego dos veces con 100 cc de lejía de sosa l-n, se seca sobre sulfato sódico y se concentra.
10. El residuo viscoso, negro se extrae sobre 6 gramos de gel silíceo y se eluye con benceno-ciclohexano 1:1. La solución benceno-ciclohexano amarillo clara se concentra. Así se obtienen 160 mg (33% del valor teórico) de 1-metil-2-benzoil-3-(2-cloro-etoxi)-5,6-metilendioxi-indol como cristales amarillo claros de punto de fusión 113-115°.
15. = . =
- 20.



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza N<sup>o</sup> del 11.7.69

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de indol de la fórmula general I



en la que

15. uno de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  significa hidrógeno, cloro, el grupo metílico o metoxi y el otro significa hidrógeno, o ambos conjuntamente el grupo metilendioxi, y

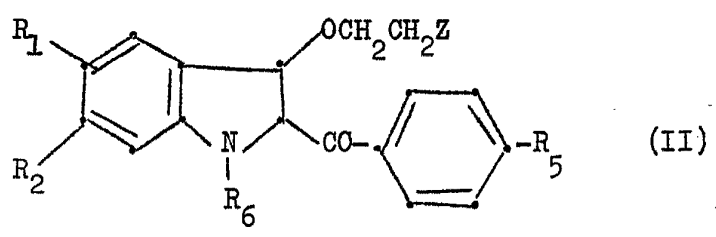
20.  $R_3$  y  $R_4$  significan, cada una, un grupo alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo, o junto con el átomo de nitrógeno adyacente como  $-NR_3R_4$ , el grupo 1-pirrolidinílico o piperidínico,

25.  $R_5$  significa hidrógeno, cloro, el grupo metílico o un grupo alcoxi inferior con 3 átomos de carbono a lo sumo y



5.  $R_6$  significa un grupo alquílico, alquénílico o alquinílico con 3 átomos de carbono a lo sumo cada vez y posición de enlace saturada, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II.

10.

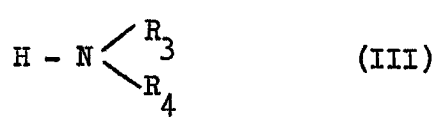


en la que

15. Z significa un átomo de halógeno, un grupo alcansulfoniloxi o arensulfoniloxi inferior,  $R_1, R_2, R_5$  y  $R_6$  tienen la significación indicada anteriormente,

se hace reaccionar con una amina de la fórmula general III

20.



en la que  $R_3$  y  $R_4$  o bien  $-NR_3R_4$  tienen la significación arriba indicada,

25. y en caso deseado un derivado de indol obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

= 18 =



2.- Procedimiento para la preparacion de nuevos derivados de indol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola para.

5.

Madrid a, 22 de Julio de 1.969.

p.a.

**J. P. JAIME IBERTIN**  
**Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ**