

36



374644

P - 43.554

B 12116
Case P.C. 5181-
LH/MK(SDG)

Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. : C
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>H</u>

para solicitar CERTIFICADO DE ADICION ~~xxxx~~ ~~xxxx~~

a nombre de PFIZER CORPORATION

entidad / ~~de nacionalidad~~ panameña

con domicilio en Calle 15 $\frac{1}{2}$, Avenida Santa Isabel, Colón, República de Panamá y con establecimiento comercial en 102 Rue Leon Theodor, Jette, Bruselas, Bélgica.

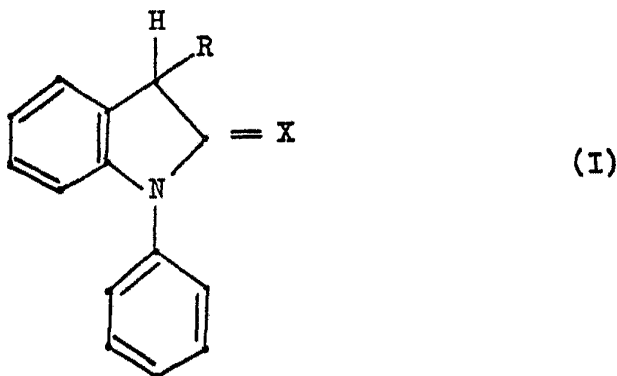
por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 350.691", expedida el 11 de Abril de 1.969 por "Un procedimiento para preparar compuestos como agentes terapéuticos que comprenden derivados de N-fenilindolina" (Clase Internacional C07d).

26.1.70



La invención se refiere a agentes terapéuticos que comprenden derivados de N-fenilindolina, y está relacionada particularmente con 3-amino-alcohol-1-fenil indolinas y 2-indolinonas, las cuales se han encontrado útiles por su acción sobre el sistema nervioso central y sobre el sistema cardiovascular. En particular se ha descubierto que muchos de estos compuestos poseen una útil actividad anti-depresiva y/o antihipertensiva, particularmente cuando se administran por vía oral.

Los compuestos de la invención son aquellos que tienen una fórmula estructural representada por



20 donde: (i) R representa, bien sea un grupo $-C_nH_{2n}-NR^1R^2$, en el cual R^1 y R^2 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol inferior o un grupo bencilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterocíclico saturado que contiene al me-

25 nos 4 átomos de carbono en el anillo el cual, si contiene un átomo adicional de nitrógeno en el anillo puede estar sustituido en tal átomo de nitrógeno con un grupo alcohol o hidroxialcohol inferior o un grupo bencilo, y C_nH_{2n} representa un grupo hidrocarburo alifático inferior saturado bivalente que separa el átomo

30



de nitrógeno del anillo de indilina al menos por dos átomos de carbono;

o bien un grupo: $-C_m H_{2m} - CH \text{---} R^4$, en el que m está comprendido entre 0 y 4 y R^4 representa un grupo bivalente que contiene hasta (7 -m) átomos de carbono y que forma con el átomo de carbono al que está unido un anillo heterocíclico saturado que contiene al menos 4 átomos de carbono y al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, estando separado cualquiera de tales átomos de nitrógeno del anillo de indolina al menos por 2 átomos de carbono y estando no-sustituído o sustituido con un grupo alcohol o hidroxialcohol inferior o un grupo bencilo;

(ii) X representa un átomo de oxígeno o dos átomos de hidrógeno; y

(iii) cualquier anillo de benceno en la fórmula estructural o en R^1 , R^2 ó R^4 puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno, grupos alcohol o alcoxi inferiores, grupos trifluorometilo, grupos nitro, grupos hidroxilo o grupos sulfamoilo o sulfamoilo N-sustituido;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

En esta Memoria descriptiva, el término "inferior", cuando se aplica a grupos alcohol, hidroxialcohol o alifáticos, indica que tales grupos no contienen más de 8 átomos de carbono, en una cadena recta o ramificada.


Cuando R^1 y R^2 forman un anillo heterocíclico saturado con el átomo de nitrógeno al que se unen, tal anillo puede constituir, por ejemplo, un grupo pirrolidino,



1970

piperidino, piperazino, morfolino, o hexametenimino.

En el grupo C_nH_{2n} , n tiene que ser por supuesto como mínimo 2, y preferiblemente no será mayor de 4. Puede ser, por ejemplo, un grupo etileno, propileno, trimetileno o tetrametileno. Preferiblemente es un grupo etileno o trimetileno.

Cuando R es un grupo $-C_mH_{2m}-CH$  R^4 , entonces tal grupo puede ser, por ejemplo, un grupo 3-pirrolidinilo, un grupo 2- o 3-pirrolidinil- C_{1-4} alcoholo, un grupo 3-ó 4-piperidinilo, un grupo 2-,3-, ó 4-piperidinil- C_{1-3} alcoholo (o grupos análogos imidazolinilo, piperazinilo, morfolinilo y azepinilo y diazepinilo saturados que contengan un máximo de 8 átomos de carbono en los cuales cualquier átomo de nitrógeno de anillo esté separado del anillo de indolina al menos por dos átomos de carbono), o N-alcohol, N-hidroxic alcohol- o N-bencil-derivados de los mismos.

Muchos compuestos de la invención poseen una actividad acusada sobre el sistema nervioso adrenérgico de animales experimentales, y tienen propiedades en común con las drogas anti-depresivas. En particular, los últimos se oponen a la sedación inducida en las ratas por la tetrabenazina inyectada intraperitonealmente, potencial la respuesta a los estímulos eléctricos de baja frecuencia de la membrana nictitante del gato, potencian los efectos de la inyección de adrenalina o noradrenalina en la presión sanguínea del gato, e invierten la hipotermia causada por la noradrenalina inyectada intraventricularmente, o por la reserpina inyectada subcutáneamente, en el ratón.

Asimismo, un gran número de compuestos de la in-



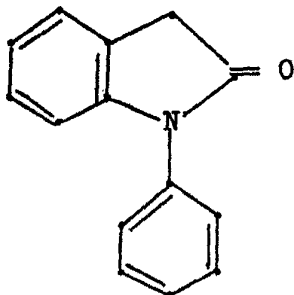
invención poseen un efecto acusado sobre el sistema cardiovascular de animales experimentales, en particular, un efecto anti-hipertensivo cuando se ensayan en ratas o perros hipertensivos conscientes.

5

Los compuestos de la invención pueden prepararse por cierto número de métodos incluyendo los siguientes:

(1) Una 1-fenil-2-indolinona no sustituida en la posición 3, de la fórmula

10



(II)

15

(en la cual cualquier anillo bencénico puede estar sustituido, como se ha descrito ya), puede hacerse reaccionar con un metal alcalino (o un hidruro, amida o alcóxido de los mismos) en un disolvente adecuado, por ejemplo, tolueno o dimetil formamida, para formar un derivado del metal alcalino de la indolinona, y después con una amina halogenada de la fórmula $\text{Hal-C}_n\text{H}_{2n}\text{-NR}^1\text{R}^2$, donde ni R^1 ni R^2 es hidrógeno, para producir un compuesto de la fórmula

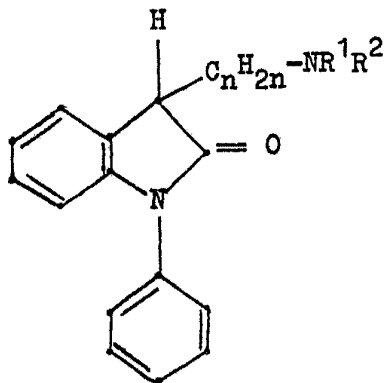
25

26.1.70

374644



5



(III)

10

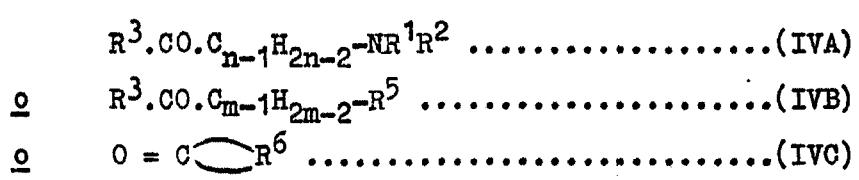
No obstante, en esta reacción se forman cantidades importantes de 3,3-bis-(aminoalcohol)-derivados y se prefiere utilizar, en vez de un metal alcalino, bien sea talio metálico o bien un alcóxido talioso, ya que en estas condiciones se forman proporciones mucho mayores de 3-mono

15 (amino-alcohol)-derivados.

15

(2) Un compuesto de la fórmula II anterior puede hacerse reaccionar con un aldehído o cetona que tenga una de las fórmulas

20



25

donde $C_{n-1}H_{2n-2}$ y $C_{m-1}H_{2m-2}$ representan, respectivamente, los grupos C_nH_{2n} y C_mH_{2m} (ya definidos, siendo m como mínimo 1) de los cuales se ha separado un grupo $-CHR^3-$ terminal, R^1 y R^2 son como se ha definido ya o bien, cuando éstos últimos forman un anillo heterocíclico, pueden formar un anillo insaturado; R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo que no contiene más de 8-n ó 4-m átomos de carbono respectivamente; R^5 representa el grupo

30 $-CH \text{---} R^4$ ya definido, o un derivado insaturado del mismo;

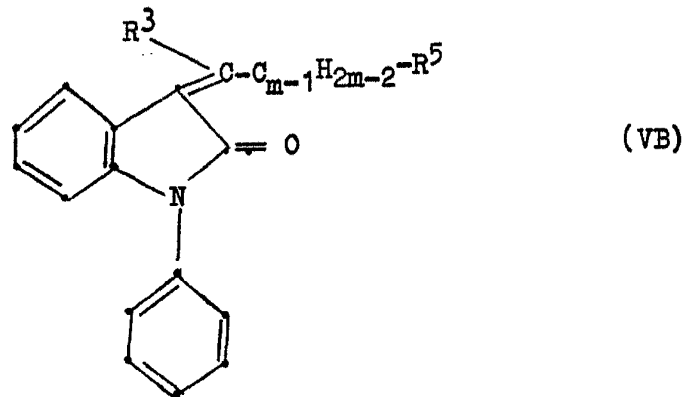
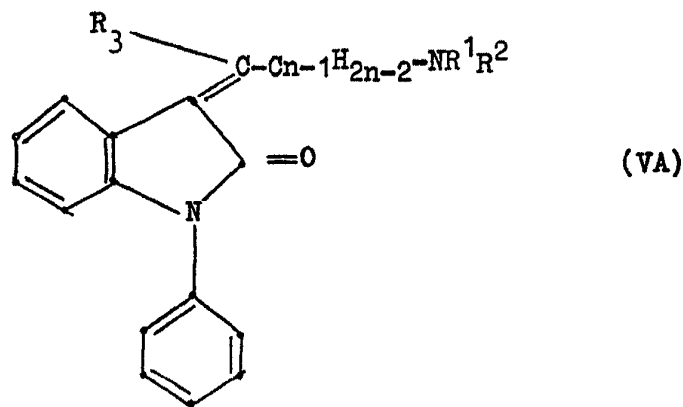
26.1.70

374644



5 y R⁶ representa el grupo R⁴ ya definido, o un derivado insaturado del mismo; con la condición de que ni R¹ ni R² sea hidrógeno, y de que cualquier átomo de nitrógeno secundario en R⁵ ó R⁶, ó en R¹ y R² juntamente, esté sustituido con un grupo alcohol o hidroxialcohol inferior o un grupo bencilo. Las cetonas de la fórmula IVC son cetonas heterocíclicas saturadas o insaturadas que incluyen, por ejemplo, 3-pirrolidonas N-sustituídas, 3- ó 4-piperidonas N-sustituídas (e imidazolinonas, piperizinonas, azepinonas y diazepinonas análogas) así como compuestos insaturados tales como 3 ó 4-oxo-1,2-dihidro-piridina, y 4-piridonas N-sustituídas.

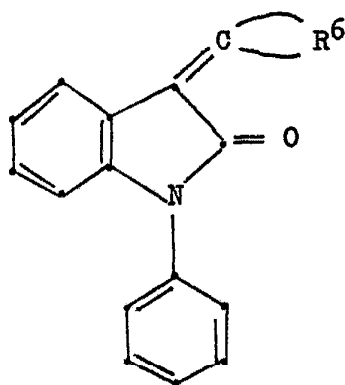
10 En el método (2), el producto de la reacción es un compuesto de las fórmulas:



30 374644



10



(VC)

5

10

correspondientes al empleo de un compuesto de las fórmulas IVA, IVB, ó IVC, respectivamente, como material de partida, siendo el compuesto de fórmula VC, por ejemplo una 1-fenil-3-(N-sustituída) piperidiliden-2-indolinona o compuesto análogo.

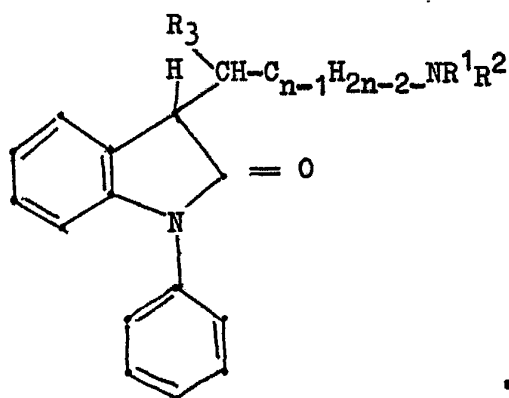
15

El compuesto de la fórmula VA, VB ó VC se reduce luego catalíticamente con hidrógeno, o bien se reduce con borohidruro de sodio, reduciéndose cualquier anillo heterocíclico insaturado presente por hidrogenación catalítica, bien sea simultáneamente o (con mejor rendimiento) a continuación de la reducción con borihidruro de sodio.

20

Los compuestos de las fórmulas VA, VB y VC son compuestos nuevos, así como los compuestos parzialmente reducidos, es decir, los compuestos de las fórmulas:

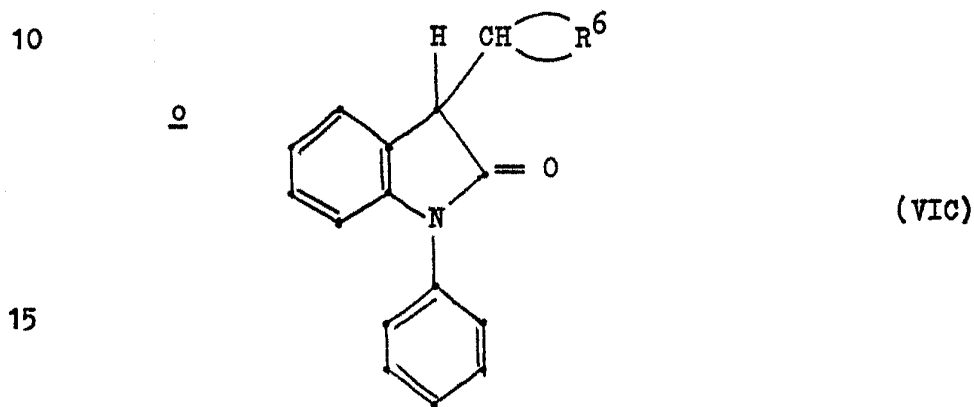
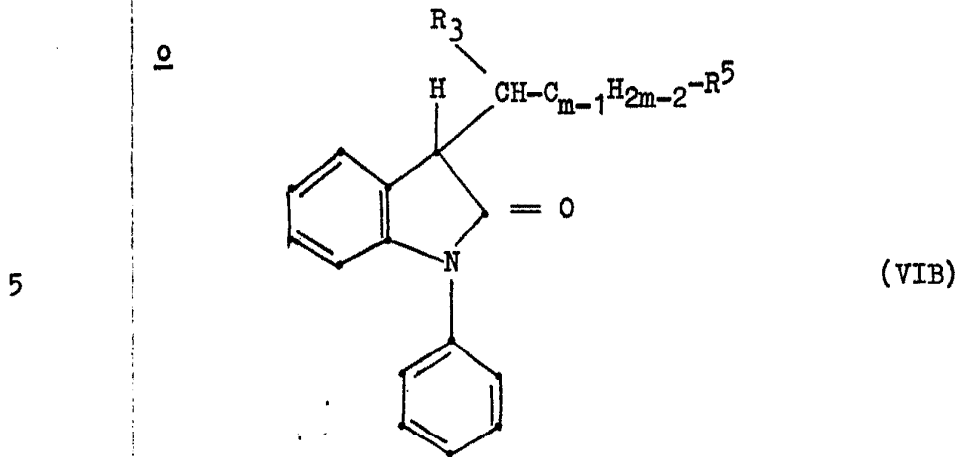
25



(VIA)

30

374644



20 donde R^1 y R^2 forman un anillo insaturado, y R^5 y R^6 son derivados insaturados de los grupos $-\text{CH}(\text{R}^4)$ y R^4 , respectivamente.

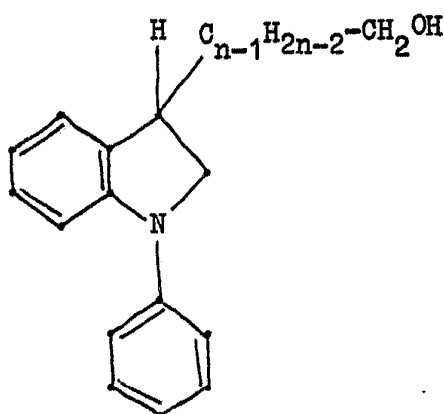
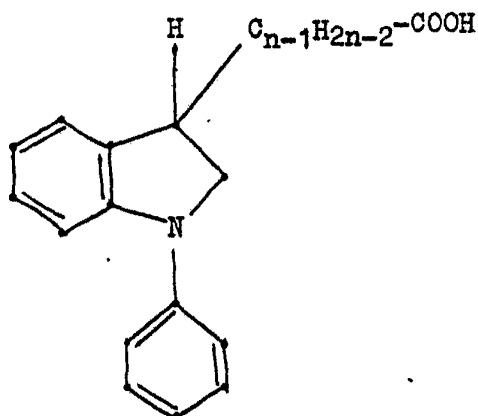
25 (2) Los compuestos de la fórmula I en los cuales R es $-\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{NR}^1\text{R}^2$ y R^1 es bencilo pueden convertirse en compuestos en los cuales R^1 es hidrógeno por reducción con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, eliminándose así el grupo bencilo.

(3) Análogamente, los compuestos de la fórmula I en los cuales el grupo R contiene un anillo heterocíclico saturado N-bencil-sustituído, pueden convertirse en los correspondientes compuestos N-insustituídos.

30 (4) Los compuestos de la fórmula I en los cuales X es un

átomo de oxígeno pueden convertirse en compuestos en los que X es H₂ por reducción con diaborano.

(5) Los compuestos de la fórmula I en los cuales R es -C_nH_{2n}HR¹R² y X es H₂ pueden prepararse también a partir de ácidos 1-fenil-2-indolinil carboxilícos o alcoholes análogos de las fórmulas:



25 donde C_{n-1}H_{2n-2} representan ahora el grupo C_nH_{2n} del que se ha separado un grupo -CH₂- terminal, bien sea convirtiendo el ácido (o éster adecuado del mismo) en la amida apropiada por reacción con amoniaco o una amina de la fórmula R¹R²HN y reduciendo la amida con hidruro de aluminio y litio, o bien convirtiendo el alcohol directamente en la

30

26.1.70



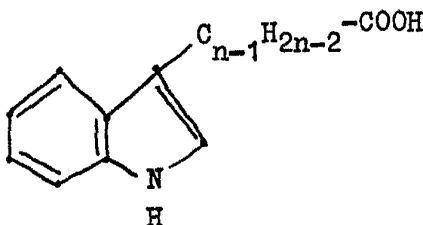
30 ENE 1970

amina requerida por reacción de un derivado adecuado del mismo (en el cual el grupo -OH está reemplazado por un grupo "activo", tal como un átomo de halógeno o un grupo p-toluensulfonilo) con amoníaco o una amina de la fórmula R^1R^2NH .

5

Los compuestos de la fórmula VIIA y B se preparan a partir de ácidos 3-indolil carboxílicos de la fórmula:

10



(o ésteres adecuados de los mismos) por hidrogenación a una presión suficientemente alta (por ejemplo 280 kg/cm²) en presencia de níquel Raney, como han descrito Kornfeld y otros en J. Amer. Chem. Soc., Vol. 78, pag. 3096 (1956), o a una presión más baja en presencia de un catalizador de níquel, paladio o platino recientemente preparado in situ, para producir el ácido o éster 3-indolinil carboxílico correspondiente, el cual, seguidamente, o bien se fenila directamente por la reacción de Ullmann, con un haluro de fenilo y cobre en polvo, o se reduce en primer lugar con hidruro de aluminio y litio al alcohol y se fenila después.

15

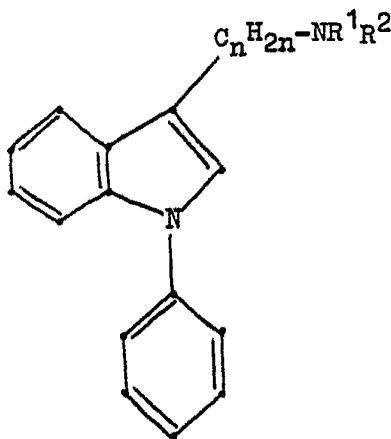
20

25

(6) Los compuestos de la fórmula I en los cuales X es H₂ y R es $-C_nH_{2n}-NR^1R^2$ pueden prepararse también a partir de los correspondientes compuestos de indolilo de la fórmula:

26.1.70

374644

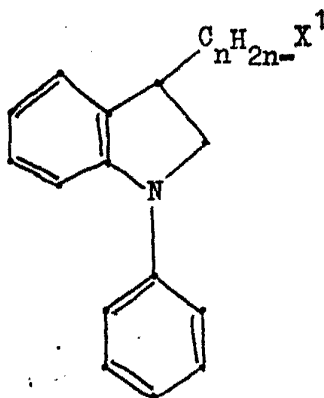


(VIII)

- 10 por reducción con sodio en amoniaco líquido. Los compues-
tos de la fórmula VIII se preparan fácilmente por los mé-
todos siguientes (similares a los descritos en la solici-
tud de patente asimismo pendiente número 34722/68): (A)
a partir de N-fenil-indol-3-carboxaldehidos por reacción
15 con aldehidos, cetonas o ésteres alifáticos que tengan
un grupo alfa-metileno, o con un alfa-halo-éster (reacción
de Reformatsky), para dar los aldehidos o ésteres 3-(3-
indolil) acrílicos correspondiente, los cuales se hidroge-
nan catalíticamente, se hacen reaccionar con una amina
20 apropiada para formar las 3-(3-indolil) propionamidas o
propilen-iminas correspondientes, y se reducen a las ami-
nas correspondientes;
- (B) a partir de N-fenil-indol-3-carboxaldehidos por reac-
ción de grignard con halo-aminas de la fórmula $hal-C_nH_{2n}$
25 e hidrogenación catalítica de la amina insturada así forma
da;
- (C) a partir de haluros o ésteres de (N-fenil-3-indolil)
alcoholo, de la fórmula:

26.1.70

374644



10 en la que X^1 es halógeno o cualquier grupo adecuado que "deje" un éster, tal como p-toluensulfoniloxi, por reacción con una amina apropiada, o

15 (D) a partir de indol-3-carboxaldehidos N-insustituídos o de haluros o ésteres de (3-indolil) alcoholo por los métodos descritos en (A), (B) o (C), seguidos de fenilación por la reacción de Ullmann.

20 Los compuestos de la invención (distintos de los de las fórmulas VA, B y C) existen en formas isómeras D y L ópticamente activas, en virtud del átomo de carbono asimétrico en la posición 3 del núcleo de indolina, y la invención comprende tanto los compuestos en las formas D y L separadas, como las mezclas racémicas DL- producidas por los métodos anteriores.

25 Acidos a partir de los cuales se pueden preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención son aquellos que forman sales de adición no-tóxicas que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato acido, acetato, maleato, fumarato, lactato,

30

30 ENERO 1970



tartrato, citrato, gluconato, sacarato y p-toluensulfonato.

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse solos, pero generalmente se administrarán en mezcla con un vehículo farmacéutico seleccionado en relación con la vía de administración proyectada y con la técnica farmacéutica normalizada. Por ejemplo, pueden administrarse por vía oral en forma de tabletas que contienen excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas
10 bien solos o en mezcla con excipientes, o en forma de elixires o suspensiones que contienen agentes aromatizantes o colorantes. Pueden inyectarse por vía parenteral, por ejemplo, intramuscular o subcutáneamente. Para la administración parenteral, se utilizan preferiblemente en
15 forma de una solución acuosa estéril que puede contener otros solutos, por ejemplo, sales o glucosa en cantidad suficiente para hacer isotónica la solución.

20 La invención se ilustra por los Ejemplos siguientes de la preparación y caracterización de compuestos de la invención. En estos Ejemplos, todas las temperaturas se expresan en °C.

EJEMPLO I

25 A 20,9 g de 1-fenil-2-indolinona (0,1 mol) disuelta en benceno seco caliente (200 ml) añadió etóxido talioso (24,5 g, 0,1 mol). Se obtuvo al enfriar un precipitado pesado del derivado talioso. Se añadió a la mezcla dimetilformamida seca (150 ml) seguida de cloruro de 3-dimetilaminopropilo (13,36 g, 0,11 moles) recientemente preparado a partir del clorhidrato correspondiente y lentejas
30

26.1.70

- 14 -

374644

30 E



de KOH. Se calentó la mezcla a 90° y se agitó durante 6 horas, después de lo cual se evaporaron los disolventes en el vacío. Trazas de dimetilformamida y del reactivo de alcoholación se eliminaron por destilación azeotrópica en el vacío con xileno. El aceite residual se trató con agua y se extrajo con éter, y los líquidos etéreos se filtraron a través de una pequeña capa de alúmina activada. La solución etérea se secó y se trató con solución etérea de ácido oxálico anhidro. Se obtuvo un precipitado blanco que se lavó a fondo con éter y recristalizó cinco veces a partir de isopropanol para dar 2 g de oxalato de 3-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-2-indolinona puro en forma de un sólido blanco que contenía agua de cristalización (media molécula).

P. f.: 154-155°.

Análisis:

Calculado para: $C_{21}H_{24}NO_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C, 64,10; H, 6,40; N, 7,29

Encontrado: C, 64,33; H, 6,37; N, 7,08

Se ha encontrado que el producto de este Ejemplo posee propiedades en común con las drogas antidepresivas en animales experimentales.

EJEMPLO II

Se añadieron 9,9 g de N-metil piperidina (0,1 mol) a una mezcla de 1-fenil-2-indolinona (20,9 g, 0,1 mol) y 4-piridin-aldehído (10,6 g, 0,1 mol) en benceno seco (360 ml). Se calentaron los reactivos a reflujo durante 30 minutos con separación azeotrópica simultánea del agua formada durante la reacción (aparato de Dean y Stark). Se recogió



la cantidad teórica de agua y se evaporó la mezcla a se-
 quedad. El residuo se mezcló íntimamente con metanol. Se
 separó un sólido pardo (p.f. 153-155°, 19,7 g, 66%), y al
 repetir este procedimiento se obtuvo una segunda cantidad
 5 del material (p.f. 150-151°, 6 g, 20%). La recristaliza-
 ción de ambas cantidades combinadas a partir de etanol
 dió 1-fenil-3(4-piridilmetilen)-2-indolinona en forma de
 un sólido amarillo. P. f. 157-157,5°.

Análisis:

10 Calculado para: $C_{20}H_{14}N_2O$: C, 80,51; H, 4,73; N, 9,39

Encontrado: C, 80,82; H, 4,89; N, 9,26

EJEMPLO III

15 Las condiciones y cantidades de reactivos utili-
 zadas fueron similares a las descritas en el Ejemplo II,
 pero se empleó 3-piridin-aldehído en lugar de 4-piridin-
 -aldehído, utilizándose trietilamina como catalizador bá-
 sico. El rendimiento de 1-fenil-3(-piridilmetiliden)-2-
 20 indolinona fué de 10 g. La recristalización a partir de eta-
 nol dió un sólido amarillo. P. f. 87-89°.

Análisis:

Calculado para: $C_{20}H_{14}N_2O$: C, 80,51; H, 4,73; N, 9,39

Encontrado: C, 80,58; H, 4,81; N, 9,40

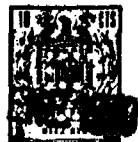
25

Ejemplo IV

Se utilizaron condiciones similares a las del
 Ejemplo II, y las mismas cantidades de reactivos, excepto
 que se empleó 2-piridin-aldehído en vez de 4-piridin-aldehí-
 30 do, y pirrolidina (7ml) como catalizador básico. El rendi-

26.1.70

374644



miento bruto de 1-fenil-3-(2-piridilmetiliden)-2-indolinona fué de 24,5 g. La recristalización a partir de etanol dió un sólido amarillo intenso. P. f. 146,5-147,5°.

Análisis:

Calculado para: $C_{20}H_{14}N_2O$: C, 80,51; H, 4,73; N, 9,39

Encontrado: C, 79,94; H, 4,63; N, 9,74

EJEMPLO V

Una mezcla de 1-fenil-2-indolinona (0,1 ml, 20,9 g), 1-bencil-4-piperidona (0,1 mol, 18,1 g) y piperidina (0,1 mol, 8,13 g 9,45 ml) en 100 ml de metanol se calentó a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se trató con gasolina de 60-80° (200 ml) y se evaporó a vacío para eliminar las trazas de piperidina. El aceite residual se mezcló íntimamente con éter seco y el sólido que se formó se filtró y recristalizó en gasolina de 100-120°. (Rendimiento: 18,1 g). Dos cristalizaciones adicionales a partir del mismo disolvente dieron 3-(1-bencil-4-piperidiliden)-1-fenil-2-indolinona en forma de cristales amarillos. P. f. 125-127°.

Análisis:

Calculado para: $C_{26}H_{24}N_2O$: C, 82,07; H, 6,36; N, 7,36

Encontrado: C, 82,20; H, 6,62; N, 7,35

EJEMPLO VI

Se utilizaron condiciones similares a las del Ejemplo V, y las mismas cantidades de reactivos, excepto que se empleó 1-metil-4-piperidona (11,3 g, 0,1 mol) en



vez del derivado 1-bencílico. Se preparó el clorhidrato
bruto (30 g) tratando la solución etérea de la base con
HCl etéreo. Tres recrystalizaciones a partir de etanol
absoluto dieron el clorhidrato de 3-(1-metil-4-piperidileno)-
5 1-fenil-2-indolinona en forma de un sólido amarillo pá-
lido. P. F. 222-225°.

Análisis:

Calculado para: $C_{20}H_{20}N_2O$: C, 78,92; H, 6,62; N, 9,20

Encontrado C, 78,80; H, 6,60; N, 9,02

EJEMPLO VII

6,1 g de 1-fenil-3-(4-piridilmetilideno)-2-indoli-
nona (preparada como en el Ejemplo II) se disolvieron en
etanol acuoso (3:1, 100 ml) y se acidificó esta solución
15 con HCl concentrado a pH 2. La mezcla se hidrogenó sobre
PtO₂ (1 g) a 3,5 kg/cm² y a 50° hasta que cesó la absor-
ción de hidrógeno. La solución clara resultante después
de la filtración del catalizador se evaporó a sequedad pa-
ra dar un aceite que se extrajo en éter después de alcali-
20 nizar con NaOH 5N. Los extractos etéreos se secaron sobre
Na₂SO₄ y se trataron con solución etérea de ácido maleico,
con lo que precipitó un aceite. Se mezcló íntimamente éste
con isopropanol hasta que se produjo la cristalización. El
25 sólido blanco se recrystalizó a partir de etanol para pro-
ducir 1,5 g de maleato de hidrógeno y 1-fenil-3-(4piperi-
dilmetil)-2-indolinona. P. f. 186-188°.

Análisis:

Calculado para: $C_{24}H_{26}NO_5$: C, 68,23; H, 6,20; N, 6,63

Encontrado: C, 68,20; H, 6,14; N, 6,50

374644

30 ENE 50

EJEMPLO VIII

(A) 0,035 moles de 1-fenil-3-(4piridilmetiliden)-2-indolinona, preparada como en el Ejemplo II, se suspendieron en etanol seco y se añadió NaBH_4 (0,035 moles) con enfriamiento y agitación. Al cabo de quince minutos se obtuvo una solución amarilla clara. El exceso de NaBH_4 se descompuso con la cantidad mínima de solución diluida de ácido acético y la mezcla se evaporó luego a pequeño volumen, se acidificó con un exceso de ácido acético diluido y se extrajo con éter. De los extractos etéreos se obtuvo clorhidrato de 1-fenil-3-(4-piridilmetil)-2-indolinona por adición de HCl etéreo. El sólido blanco que se separó se recrystalizó a partir de etanol/gasolina de 40-60°. Rendimiento: 62% P.F. 239-241°. Una recrystalización ulterior en el mismo disolvente dió cristales blancos. P. F. 249 - 251°.

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$: C, 71,32; H, 5,09; N, 8,32

Encontrado: C, 71,00; H, 4,99; N, 8,34

(B) 0,01 mol del clorhidrato de 1-fenil-3-(4piridilmetil)-2-indolinona obtenido en (A) se suspendieron en etanol (60 ml) HCl (0,01 mol) y se añadió una cantidad suficiente de agua para conseguir la disolución (15 ml). La mezcla se hidrogenó durante 4 horas a 3,5 kg/cm^2 a la temperatura ambiente sobre óxido de platino (300 mg). Después de la filtración del catalizador, se alcalinizó la solución con solución de NaHCO_3 y se extrajo con cloroformo. Se lavaron los extractos con solución saturada de NaCl, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a sequedad. El aceite se tomó en la

374644

5 cantidad mínima de metanol y se añadió solución etérea de ácido maleico. Esto dió lugar a la formación de un precipitado de cristales blancos. P. f. 174-178°. Rendimiento: 90%. Una recrystalización a partir de etanol-éter produjo 54% de maleato de hidrógeno y 1-fenil-3-(4-piperidilmetil)-2-indolinona. P. f. 186-188°.

Análisis:

Calculado para: $C_{24}H_{26}N_5O$: C, 68,23; H, 6,20; N, 6,63

10 Encontrado: C, 68,10; H, 6,14; N, 6,37

EJEMPLOS IX Y X

En condiciones similares a las descritas en el ejemplo VII se obtuvieron los siguientes compuestos:

15 (IX) Maleato de hidrógeno y 1-fenil-3-(3-piperidilmetil)-2-indolinona.

Se preparó este compuesto a partir de 1-fenil-3-(3-piridilmetiliden)-2-indolinona (9,5 g, preparada como en el Ejemplo III) en forma de un sólido blanco cristalino, que se recrystalizó a partir de etanol (4,0 g). P. f. 20 155-158°.

Análisis:

Calculado para: $C_{24}H_{26}N_2O_5$: C, 68,23; H, 6,20; N, 6,63

Encontrado: C, 68,18; H, 6,33; N, 6,99

25 (X) Clorhidrato de 1-fenil-3-(2-piperidilmetil)-2-indolinona.

Se preparó este compuesto a partir de 1-fenil-3-(2-piridilmetiliden)-2-indolinona (14 g, preparada como en el Ejemplo IV) en forma de un sólido blanco cristalino - 30 (12,6 g), que se recrystalizó a partir de isopropanol. P.f.



233,5-238,5°.

Análisis:

Calculado para: $C_{20}H_{23}ClN_2O$: C, 70,10; H, 6,78; N, 8,17

Encontrado: C, 70,06; H, 7,90; N, 7,88

5

Ejemplo XI

3-(1-Metil-4-piperidilen)-1-fenil-2-indolinona (17 g, preparada como en el Ejemplo VI) se hidrogenó en acetato de etilo (200 ml) con 10% de paladio sobre carbón vegetal (0,7 g) a 3,5 kg/cm² y 50°. La solución filtrada dió un sólido blanco por evaporación, el cual se recristalizó a partir de gasolina 60-80° para dar 12,5 g de cristales blancos. P. f. 116-117°.

10

Una cristalización ulterior de 5 g del producto elevó el punto de fusión a 118-120°, dando 3,29 g de 3-(1-metil-4-piperidil)-1-fenil-2-indolinona pura.

15

Análisis:

Calculado para: $C_{20}H_{22}N_2O$: C, 78,4; H, 7,24; N, 9,14

Encontrado: C, 78,23; H, 7,03; N, 8,9

20

EJEMPLO XII

3-(1-Bencil-4-piperidilen)-1-fenil-2-indolinona (10 g, preparada como en el Ejemplo V) en ácido acético (100 ml) se hidrogenó sobre 10% de paladio soportado por carbón vegetal (0,20 g) a 4,2 kg/cm² y 60°, hasta que cesó la absorción de hidrógeno. La solución filtrada se evaporó a sequedad bajo vacío y el residuo se alcalinizó con NaOH 5N y se extrajo el éter. Los licores etéreos secados se trataron con HCl etéreo para producir aproximadamente

25

30



9,5 g de un sólido blanco que resultó ser una mezcla de clorhidrato de 3-(1-bencil-4-piperidil)-1-fenil-2-indolinona y clorhidrato de 1-fenil-3-(4-piperidil)-2-indolinona, en la que predominaba el último. Después de tres recristalizaciones a partir de etanol, se obtuvo un rendimiento de 1,5 g de clorhidrato de 3-(1-bencil-4-piperidil)-1-fenil-2-indolinona. P. f. 279-281°.

Análisis:

Calculado para: $C_{26}H_{27}ClN_2O$: C, 74,6; H, 6,51; N, 6,69

Encontrado: C, 74,42; H, 6,51; N, 6,52

EJEMPLO XIII

A una mezcla de cloroformiato de etilo (19,5 g; 17,2 ml; 0,12 moles) y tolueno seco (50 ml a 50°, se añadió cuidadosamente una solución de 3-(1-metil-4-piperidil)-1-fenil-2-indolinona (18,3 g, 0,06 moles, preparados como en el Ejemplo XI) en tolueno seco (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 15 minutos. Después de ello se hirvió el exceso de cloroformiato de etilo hasta que la temperatura de los vapores alcanzó 110°. Se calentó luego a reflujo la solución durante 3 horas, seguido por extracción con HCl 2N (2 x 50 ml), a fin de eliminar el amino-compuesto inalterado. La capa orgánica se evaporó a vacío para dar 9,4 g de un aceite pardo. Se mezcló éste con HBr acuoso al 48% (20 ml) y ácido acético (60 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de la evaporación de los disolventes a vacío, el aceite resultante se disolvió en agua, se alcalinizó con solución de Na_2CO_3 al 10% y se extrajo con éter. Los extractos etéreos se secaron y se trataron con solución etérea de ácido oxá-



lico. Se obtuvo un precipitado de oxalato crudo (12,6 g), que se recristalizó a partir de etanol-metanol para dar 5,2 g de oxalato de hidrógeno y 1-fenil-3-(4 piperidil)-2-indolinona en forma de cristales blancos. P. f. 231-233^a.

Análisis:

Calculado para: $C_{21}H_{22}N_2O_5$: C, 65,95; H, 5,80; N, 7,33

Encontrado: C, 65,98; H, 5,81; N, 7,31

Los productos de los Ejemplos VII a XIII inclusive tienen la propiedad de rebajar la presión sanguínea en los animales hipertensos.

EJEMPLO XIV

Se disolvió clorhidrato de 3-(3-metilamino-propil)-1-fenil-indol (1,5 g) en agua (5 ml) se alcalinizó con NaOH 5N y se extrajo en éter. Se evaporó el disolvente y la base libre residual se tomó en 10 ml de tetrahidrofurano seco. Esta solución se añadió a amoníaco líquido (80 ml) y, al mismo tiempo que se agitaba en condiciones de sequedad, se añadió sodio (1 g) en pequeñas porciones, añadiéndose cada porción después de la primera tan pronto como hubo desaparecido el color azul. Se consideró completa la reacción cuando el color azul persistió durante más de 7-10 minutos. Se añadió luego cloruro amónico sólido y se evaporó lentamente el amoníaco. La solución final se evaporó a vacío y el aceite residual se disolvió en éter seco. Esta solución se trató con solución etérea de ácido oxálico y el oxalato precipitado se recristalizó una sola vez a partir de isopropanol-agua para dar, 1,2 g de oxalato de hidrógeno y 3-(3-metilamino-propil)-1-fenil-indolina.



P. f. 179-180^a.

Análisis:

Calculado para: $C_{20}H_{24}N_2O_4$: C, 67,39; H, 6,79; N, 7,86

Encontrado: C, 67,45; H, 6,75; N, 7,79

5

Una pequeña muestra del oxalato se convirtió en la base libre y se obtuvo el espectro de masas, encontrándose un ión molecular de 266, concordante con el peso molecular calculado.

10

Se ha encontrado que el producto de este Ejemplo posee propiedades en común con drogas anti-depresivas en animales experimentales, en un grado más acusado que las del producto del Ejemplo I.

15

El compuesto preparado en el Ejemplo XIV se ha preparado también de acuerdo con el Ejemplo siguiente:

EJEMPLO XV

20

(1) Se disolvió 3-(3-indolil) propionato de etilo (21,7 g, 0,1 mol) en ácido acético glacial (250 ml), y se añadió HCl 2N (50 ml, 0,1 mol). se hidrogenó esta solución a 60-70^a y a la presión atmosférica sobre un catalizador de óxido de platino pre-reducido (20 g), agitando cuidadosamente durante todo el tiempo, hasta que se hubo absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. Se filtró luego el catalizador y se evaporó la solución a presión reducida, convirtiéndose en un aceite espeso. Se lavó éste con éter y el aceite residual se neutralizó cuidadosamente con solución de Na_2CO_3 y se extrajo en éter. La evaporación de los extractos etéreos secados dió un aceite que se destiló a vacío a 150-155^a/0,2 mm de mercurio para dar 19 g de 3-(3-indolinil) propionato de etilo.

25

30

26.1.70



(2) Se disolvió el 3-(3-indolinil) propionato de etilo (15,33 g, 0,7 moles) en tetrahidrofurano (50 ml) y esta solución se añadió cuidadosamente a una solución calentada a reflujo de hidruro de aluminio y litio (3,8 g, 0,1 mol) en tetrahidrofurano (200 ml). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 4 horas, destruyéndose después el complejo por adición de 3,8 g de agua seguida por 3,8 ml de NaOH 5N. El precipitado inorgánico se separó por filtración y se evaporó la solución a sequedad, con lo que se produjo un aceite espeso. Se destiló éste a vacío a 180-210°/0,2 mm de mercurio, para dar 11,5 g de 3-(3-indolinil) propanol.

(3) A 11,5 g (0,065 moles) de 3-(3-indolinil)propanol disueltos en hexametil fosforamida (100 ml) se añadieron bromuro cuproso (0,1 g) y K₂CO₃ anhidro (13,9 g, 0,1 mol). La mezcla se calentó a 170° y se añadió bromo-benceno (15,7 g, 0,1 mol) gota a gota, con agitación. La agitación y el calentamiento a 170-180° se mantuvieron durante 6 horas, vertiéndose después la mezcla en un gran volumen de agua y extrayéndose con éter. Los licores etéreos se secaron sobre K₂CO₃ y se evaporaron a vacío para dar un aceite espeso, el cual se destiló a vacío a 210-220°/0,1 mm de mercurio, obteniéndose 10 g de 1-fenil-3-(3-indolinil)propanol.

(4) Se añadieron 10 g (0,044 moles) de 1-fenil-3-(3-indolinil)propanol en benceno seco (50 ml) a una mezcla fría de piridina (3,5 g, 0,044 moles) y cloruro de p-toluensulfonilo (8,4 g, 0,044 moles) en benceno (50 ml). Se dejó reposar la mezcla durante 12 horas y se vertió luego en agua. La capa bencénica se secó sobre Na₂SO₄ y se trató con un

374644

gran exceso de solución etanólica al 33% de metilamina (100 ml) en una bomba de acero inoxidable a 100°, dejándose en reposo durante 12 horas.

5 Se evaporó luego la mezcla a sequedad y se alcalinizó el residuo con NaOH 5N, extrayéndose en éter. La solución etérea se secó sobre Na_2CO_3 y se evaporó, convirtiéndose en un aceite. Se tomó éste en éter seco y se trató con una solución etérea de ácido oxálico. El precipitado se recristalizó varias veces a partir de isopropanol-agua para dar 8 g de oxalato de hidrógeno y 3-(3-metilamino propil)-1-fenil-indolina puro. P. f. 179-180°.

10

Análisis:

Calculado para: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 67,39; H, 6,79; N, 7,86

15

Encontrado: C, 67,31; H, 6,99; N, 7,97

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, con fecha 18 de Diciembre de 1.968, bajo el N° 60083/68 (prov.), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

N O T A

25

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición en España, son los siguientes:

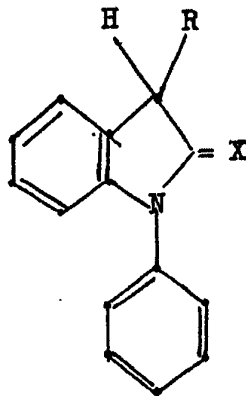
30

1.-Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal n° 350.691, expedida el 11 de abril de 1.969 por "un procedimiento para preparar compuestos como

26.1.70



agentes terapéuticos que comprenden derivados de N-fenil indolina", de fórmula



10

en la que (1) R representa o bien un grupo: $-C_nH_{2n}-NR^1R^2$, en el cual R^1 y R^2 representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo inferior o un grupo bencilo, o juntamente con el átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, que contiene al menos 4 átomos de carbono en el anillo, el cual, si contiene un átomo de nitrógeno más en el anillo, puede ser sustituido en tal átomo de nitrógeno con un grupo alcoholo o hidroxialcoholo inferior, o un grupo bencilo, y C_nH_{2n} representa un grupo bivalente de hidrocarburo alifático inferior saturado que separa el átomo de nitrógeno del anillo de indolina en al menos 2 átomos de carbono; o bien, un grupo: $-C_mH_{2m}-CH(R^4)$, en el cual m es un entero de 0 a 4, y R^4 representa un grupo bivalente que contiene hasta (7 - m) átomos de carbono y que forma, con el átomo de carbono al cual está unido un anillo heterocíclico saturado que contiene al menos 4 átomos de carbono y al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, siendo separado cualquiera de tales átomos de nitrógeno del anillo de indolina por al menos 2 átomos de carbono y siendo o bien no sus-

15

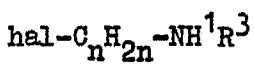
20

25

30



tituidos o bien sustituidos con un grupo alcoholo infe-
 rior o hidroxialcoholo o por un grupo bencilo; (2) X re-
 presenta o bien un átomo de oxígeno o bien 2 átomos de
 hidrógeno; (3) cualquier anillo de benceno en la fórmu-
 la estructural o en R¹, R² o R⁴ puede ser sustituido con
 uno o más átomos de halógeno, grupos alcoholo inferior o
 alcoxi, grupos trifluorometilo, grupos nitro, grupos hi-
 droxilo o grupos sulfamoiilo o sulfamoiil N-sustituidos; y
 las sales de ácido de adición aceptables farmacologicamen-
 te de dichos compuestos; (a) en el cual en un compuesto de
 fórmula I, X es un átomo de oxígeno y R representa el gru-
 po -C_nH_{2n}-NR¹R² en el que ni R¹ ni R² son hidrógeno, ca-
 racterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la
 fórmula II, según se define en la Memoria, con metal ta-
 lio o etóxido de talio en un disolvente apropiado y, a
 continuación, con un compuesto de la fórmula



en la que "hal" representa un átomo de halógeno; o por-
 que se hace reaccionar un compuesto de fórmula II, según
 se define en la Memoria, con un aldehido o cetona que tie-
 ne una de las fórmulas IVA, IVB o IVC, según se describe
 en la Memoria, y se reduce el compuesto insaturado así
 formado para obtener el producto deseado; (b) en el que,
 en un compuesto de fórmula I, X es 2 átomos de hidrógeno
 y R representa el grupo -C_nH_{2n}-NR¹R², caracterizado por
 hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIIA, según se
 define en la Memoria, con amoníaco o una amina de fór-
 mula R¹R²NH para formar la amida correspondiente y redu-

374644



5 cir la amida para obtener el producto deseado; o hacer reaccionar un derivado apropiado de un compuesto de la fórmula VIIB, según se define en la Memoria, con amoniaco o una amina de la fórmula R^1R^2NH ; o reducir un compuesto de la fórmula VIII, según se define en la Memoria, con sodio en amoniaco líquido.

10 2.- Mejoras según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto, caracterizadas porque R^1 y R^2 son cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol inferior, o un grupo bencilo.

3.- Mejoras según la reivindicación 1, para la preparación de 3-(3-~~dimetil~~aminopropil)-1-fenil-2-indolina y su sal de oxalato.

15 4.- Mejoras según la reivindicación 1, para la preparación de 3-(3-metilaminopropil)-1-fenil-indolina y su sal de oxalato.

20 5.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que R es un grupo 3- ó 4-piperidilo o un grupo 2-, 3- ó 4-piperidil-metilo, o un 1-alcohol inferior o un derivado 1-bencilo de tal grupo.

25 6.- "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 350.691", expedida el 11 de Abril de 1.969 por: "Un procedimiento para preparar compuestos como agentes terapéuticos que comprenden derivados de N-fenil-indolina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

374644



30 ENE 1970

Esta Memoria consta de veintinueve hojas y la presente escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 ENE. 1970

P.A.

Alberto de ~~Elizaga~~
For Fedas

26.1.70

AMC/

- 30 -

374644