

387357

P.- 46.756

PD-1405A

11 FEB 1951



Memoria descriptiva

REGISTRO
CLASIFICACION
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY

entidad / ~~de~~nacionalidad norteamericana

con domicilio en Joseph Campau at the River, Detroit, Michigan, Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS DE
1-AMINO-3-AMINOALCOHIL-3-FENILINDOLINA"
(Clase Internacional C07d)

8.2.71

- 1 -

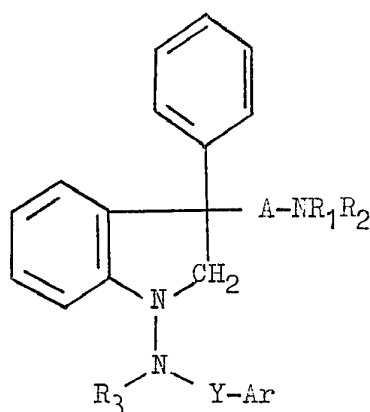
BAD ORIGINAL

387357

11 FEB 1954



La presente invención se refiere a nuevos com-
 puestos de indolina que son útiles como agentes farmacoló-
 gicos, y a métodos para su producción. Más particularmen-
 te, la invención se refiere a nuevos compuestos de 1-amino-
 5 no-3-aminoalcohol-3-fenilindolina, que en forma de base -
 libre tienen la fórmula

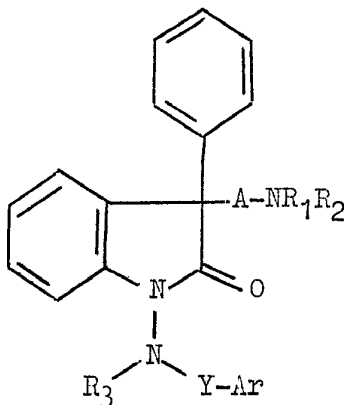


I

y sales de los mismos por adición de ácidos farmacéutica-
 mente aceptables; siendo R_1 y R_2 , individualmente, un ra-
 dical alcoholo que tiene no más de 3 átomos de carbono, ó
 10 R_1 y R_2 están combinados y, juntamente con el átomos de -
 nitrógeno al que están unidos, representan 1-pirrolidini-
 lo, piperidino, hexahidro-1H-azepin-1-ilo, 3-metilpiperi-
 dino ó 2,6-dimetilpiperidino; R_3 es metilo ó etilo; A re-
 presenta etileno, propileno o trimetileno; Y representa
 15 metileno, etileno o etilideno; y Ar representa fenilo, fe-
 nilo monosustituído en el que el sustituyente es flúor,
 cloro, bromo, trifluorometilo, metilo metoxi, etoxi, metil-
 tio, etiltio ó n-propiltio, diclorofenilo, clorofluorofe-
 nilo, clorometoxifenilo, dimetoxifenilo, 2-furilo ó 2-tie-
 20 nilo.



Según la invención, se producen compuestos de 1-amino-3-aminoalcohol-3-fenilindolina que tienen la fórmula I anterior, y sales por adición de ácidos de los mismos, haciendo reaccionar un compuesto de 1-amino-3-aminoalcohol-3-feniloxindol, que tiene la fórmula



II

con un agente reductor; siendo cada R_1 , R_2 , R_3 , A, Y y Ar del significado anteriormente indicado. Los agentes reductores que pueden emplearse incluyen hidruro de litio y aluminio, hidruro de litio y aluminio-cloruro de aluminio, borohidruro de sodio-cloruro de aluminio, trimetoxiborohidruro de sodio, hidruro de aluminio, hidruro de aluminio-cloruro de aluminio, hidruro de diisobutil aluminio, e hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio. De ellos, se prefiere el hidruro de litio y aluminio-cloruro de aluminio. La reacción se efectúa del mejor modo en un medio disolvente anhidro, no reactivo y no hidroxílico. Los disolventes adecuados incluyen diversos éteres, tales como éter dietílico, éter dibutílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, y éter dimetílico de dietilenglicol, N-etilmorfina, e hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xi-

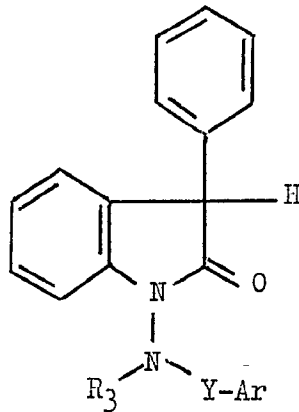
387357



11 FEB 1971

leno, así como combinaciones de éstos. Un medio disolvente preferido es una mezcla de éter dietílico y tolueno. La temperatura y la duración de la reacción no son críticas y pueden variarse ampliamente, la temperatura desde 20 a 120°C, y la duración desde varios minutos a 5-10 horas. Una temperatura preferida es una en el intervalo de 35 a 65°C, y, a esta temperatura, la reacción con el agente reductor preferido de hidruro de litio y aluminio-cloruro de aluminio tiene lugar espontáneamente, y es virtualmente completa al completarse la adición del agente reductor a la mezcla de reacción. Aunque pueden usarse cantidades equivalentes del material de partida de oxindol y del agente reductor, los mejores resultados se obtienen empleando el agente reductor en un exceso moderado. Después de la reacción inicial con el agente reductor de hidruro metálico complejo, la mezcla de reacción es hidrolizada con un medio acuoso, tal como agua, ácidos o bases inorgánicos acuosos diluídos, y otros medios que contienen agua. El producto de la reacción puede aislarse después, bien en forma de base libre o de sal por adición de ácido, por ajuste adecuado del pH de la mezcla de reacción.

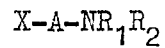
Los compuestos de 1-amino-3-aminoalcohol-3-feniloxindol, que tienen la fórmula II, que se usan como materiales de partida en el anterior procedimiento, se preparan haciendo reaccionar una sal de metal alcalino, preferiblemente la sal de sodio, de un compuesto de 1-amino-3-feniloxindol que tiene la fórmula



III

10

con un compuesto de haloalcohilamina que tiene la fórmula

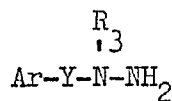


15

IV

en la que R_1 , R_2 , R_3 , A, Y y Ar tienen el mismo significado dado anteriormente, y X es halógeno, preferiblemente cloro o bromo. Los 1-amino-3-feniloxindoles de la fórmula III se preparan haciendo reaccionar cloruro de alfa-clorodifenilacetilo con un compuesto de hidrazina sustituido que tiene la fórmula

20



25

V

en la que Ar, Y y R_3 son como se han definido anteriormente. Las hidrazinas sustituidas requeridas se preparan a su vez por una diversidad de métodos. En uno de ellos, un ácido arilcarboxílico que tiene la fórmula

30

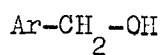
387357



Ar-COOH

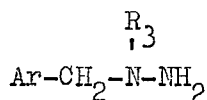
VI

se hace reaccionar con cloruro de tionilo, para dar el correspondiente cloruro de ácido arilcarboxílico, que es esterificado por reacción con metanol, y el éster metílico obtenido se reduce por reacción con hidruro de litio y aluminio, para dar un compuesto de arilmetanol que tiene la fórmula



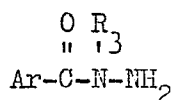
VII

Este compuesto intermedio es hecho reaccionar después con cloruro de tionilo, y el compuesto de cloruro de arilmetilo que se obtiene se hace reaccionar con metil- o etilhidrazina, para dar uno de los materiales de partida deseados de hidrazina sustituida, que puede representarse por la fórmula



VIII

En un segundo método, el cloruro de ácido arilcarboxílico, obtenido de la reacción del ácido arilcarboxílico de fórmula VI con cloruro de tionilo, se hace reaccionar con metil- o etilhidrazina, y la hidrazida de ácido arilcarboxílico obtenida, que tiene la fórmula

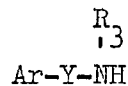


IX

es reducida por reacción con hidruro de litio y aluminio también, para dar uno de los materiales de partida deseados, representados por la fórmula VIII. En un tercer mé-

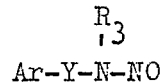


todo, un compuesto de amina que tiene la fórmula



X

5 se hace reaccionar con nitrito de sodio y ácido clorhídrico, para dar un compuesto de N-nitrosamina que tiene la fórmula



XI

10 que es reducido por reacción con hidruro de litio y aluminio, dando uno de los materiales de partida deseados de hidrazina sustituida, que tiene la fórmula V. En las fórmulas anteriores, cada Ar, R₃ e Y tiene el mismo significado dado anteriormente.

15 Los compuestos de la invención pueden existir en forma de base libre que tiene la fórmula I, o en forma de una sal por adición de ácido. Se forman sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables con una variedad de ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, benzoico, cítrico, maleico, málico, tartárico, succínico, glucónico, ascórbico, sulfámico, pamoico, y ácidos relacionados. Las diversas sales por adición de

20 ácido se forman fácilmente; no obstante, en la mayoría de los casos, las sales son difíciles de obtener en un estado cristalino, y por tanto no pueden caracterizarse fácilmente por medio de un punto de fusión, porque están fuertemente solvatadas. Sin embargo, las bases libres y las

25 sales son en general equivalentes para los fines de la in

30

387357



11 FEB 1971

vención, salvo que puedan preferirse unas u otras por propiedades particulares de solubilidad. Los compuestos de la invención pueden existir también en formas ópticamente activas.

5 Los compuestos de la invención son nuevos compuestos químicos que son agentes farmacológicos útiles. Como agentes farmacológicos, son activos fundamentalmente como agentes antidiarreicos. Su actividad a este respecto es demostrable y medible cuantitativamente en un ensayo -
10 ideado para medir la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir el vaciado estomacal, en ratas, de una comida de ensayo que contiene bario radiactivo. El ensayo se efectúa como sigue.

 Ratas macho, que pesan 135-150 gramos cada una,
15 se hacen ayunar durante la noche y se adscriben a grupos de ensayo o de control de vehículo, por distribución al -
 azar, con 10-20 ratas por grupo. Después se administra -
 oralmente el compuesto de ensayo o el vehículo. Treinta -
20 minutos después de la administración del compuesto de ensayo, se da a todas las ratas, por vía oral, 2 ml. de una comida de ensayo que consta de una suspensión de SO_4Ba-Ba^{133}
 al 20% de metocel-disolución de sal. Después de otro período de treinta minutos, las ratas se sacrifican, y se -
 extraen sus estómagos e intestinos delgados, y se dividen
25 en segmentos. Después se miden las emisiones gamma del -
 trazador de Ba^{133} para determinar la cantidad de comida retenida en cada segmento, y se calcula el tanto por ciento de la comida de ensayo administrada que se ha vaciado de cada segmento. El efecto de los compuestos de ensayo -
30 para inhibir el vaciado del estómago se evalúa comparando



los tantos por ciento medios calculados para los grupos de ensayo con los de los grupos de control. La inhibición del vaciado del estómago se usa como criterio de ensayo, porque se ha comprobado que los compuestos que inhiben el vaciado del estómago inhiben también el vaciado de los diversos segmentos del intestino delgado.

Los resultados obtenidos en el ensayo descrito anteriormente con algunos compuestos representativos de la presente invención se dan en la tabla siguiente. En esta table, la actividad de cada compuesto se expresa por la dosis más baja que dió una diferencia significativa - (p 0'05) en el vaciado del estómago entre el grupo de ensayo y el grupo de control de vehículo. La tabla muestra también el resultado con la morfina, que es conocida como agente antidiarreico útil. La demostración de la actividad de la morfina indica la validez del procedimiento de ensayo para determinar la actividad antidiarreica.

INHIBICION DEL VACIADO DEL ESTOMAGO

Dosis mínima efectiva,
mg. de base/kg.

Compuesto

1-[o-clorobencil)metilamino]-3-[2-(diethylamino)etil]- 3-fenilindolina	6'25
1-(bencilmetilamino)-3-[3-(2,6-dimetilpiperidino)pro- pil]-3-fenilindolina	25'0
3-[2-(diethylamino)etil]-1-[m-(metoxibencil)metilamino]- 3-fenilindolina	6'25
3-[2-(dimetilamino)etil]-1-[p-(metoxibencil)metilamino]- 3-fenilindolina	3'12
3-[2-(diethylamino)etil]-1-[p-(metoxibencil)metilamino]- 3-fenilindolina	1'56
3-[2-(diethylamino)etil]-1-{metil[o-(metiltio)bencil]- amino}-3-fenilindolina	12'5
1-[(2-cloro-3-metoxibencil)metilamino]-3-[2-(diethyl- amino)etil]-3-fenilindolina	1'25
morfina (¶)	

(¶) administrada en forma de la sal de sulfato.

387357





Los compuestos de la invención se administran preferiblemente por vía oral, aunque puede usarse también la administración parenteral. Pueden combinarse con un vehículo o diluyente sólido o líquido, y suministrarse en cantidades variables en formas farmacéuticas tales como tabletas, cápsulas, polvos, y suspensiones y disoluciones acuosas y no acuosas.

La invención es ilustrada por medio de los ejemplos siguientes. Los compuestos de 1-amino-3-aminoalcohol-3-fenilindolina de la presente invención, preparados por los métodos descritos en los ejemplos que siguen, se obtuvieron, salvo si se indica otra cosa, en forma de líquidos aceitosos viscosos, que no podían ser destilados fácilmente porque se descomponían parcialmente por calentamiento, ni podían hacerse cristalizar. En casos excepcionales, o bien los compuestos cristalizaban por reposo prolongado, o pudieron obtenerse puntos de ebullición usando un aparato de destilación de corto recorrido y una bomba de alto vacío, tal como una bomba de difusión de mercurio, para conseguir una presión en el intervalo de 0'005 a 0'200 mm. Hg. Aunque la mayoría de los compuestos no podían caracterizarse por medio de un punto de ebullición o un punto de fusión, las estructuras químicas de los compuestos producidos como se describe en los ejemplos siguientes se confirmaron por medio de los espectros de ultravioletas, infrarrojos, y de resonancia magnética nuclear, que eran concordantes con los espectros esperables de esta clase de compuestos de indolina.

Ejemplo 1

A una suspensión de 9'0 g. de hidruro de litio

387357



11 FEB 1944

y aluminio en 1'5 litros de éter a temperatura ambiente, se añade una disolución de 20'0 g. de 1-[(o-clorobencil) metilamino]-3-[2-(dietilamino)etil]-3-feniloxindol, disueltos en una cantidad mínima de tetrahidrofurano caliente, y 150 ml. de éter. La mezcla resultante se calienta suavemente bajo reflujo, al mismo tiempo que se añade en porciones una disolución de 8'8 g. de cloruro de aluminio en 25 ml. de tolueno y 200 ml. de éter. Después de una hora más de calentamiento, la mezcla se enfría y se trata sucesivamente con 17 ml. de agua, 38'0 g. de hidróxido de sodio acuoso al 25%, y 15 ml. de agua. La mezcla obtenida resultante se filtra, y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en una cantidad mínima de éter, y la disolución etérea se trata con carbón vegetal activado y después se vierte sobre una columna de alúmina neutra. La columna es eluída con éter, y los eluidos de éter reunidos se concentran bajo presión reducida, para dar 1-[(o-clorobencil)metilamino]-3-[2-(dietilamino)etil]3-fenilindolina, obtenida en forma de aceite viscoso de color amarillo pálido, que se purifica por destilación después de secar a 120°C, a una presión de 0'15 mm. Hg durante 7 horas; p. de ebul., 158-162°C/0'175 mm. Hg. La sal de monoclórhidrato de este producto de base libre se prepara disolviendo la base libre en 2-propanol y tratando la disolución con un exceso de cloruro de hidrógeno 2-propanólico. El producto de la base libre se convierte en una sal con ácido succínico haciéndolo reaccionar con una cantidad equivalente de ácido succínico en 2-propanol. Se obtiene una sal con ácido cítrico mezclando disoluciones de la base libre y ácido cítrico en metanol, y concentrando



la mezcla hasta un volumen pequeño.

Ejemplo 2

Empleando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1 anterior, se obtienen los siguientes compuestos de 1-amino-3-aminoalcohol-3-fenilindolina, por reducción del correspondiente precursor de 1-amino-3-aminoalcohol-3-feniloxindol. En todos los casos, las relaciones molares de los reaccionantes son aproximadamente las empleadas en el anterior Ejemplo 1.

- 5
- (1) 1-(bencilmetilamino)-3-[3-(dimetilamino)propil]-3-fenilindolina.
- (2) 1-(bencilmetilamino)-3-[3-(dietilamino)propil]-3-fenilindolina.
- 10
- (3) 1-(bencilmetilamino)-3-fenil-3-[2-(1-pirrolidinil)etil]-indolina.
- (4) 1-bencilmetilamino)-3-fenil-3-(2-piperidinoetil)indolina.
- 15
- (5) 1-(bencilmetilamino)-3-fenil-3-(3-piperidinopropil)indolina.
- 20
- (6) 1-(bencilmetilamino)-3-[3-(3-metilpiperidino)propil]-3-fenilindolina.
- (7) 1-(bencilmetilamino)-3-[3-(2,6-dimetilpiperidino)propil]-3-fenilindolina.
- (8) 3-[2-(dimetilamino)etil]-1-(metilfenetilamino)-3-fenilindolina.
- 25
- (9) 3-[2-(dietilamino)etil]-1-(metilfenetilamino)-3-fenilindolina.
- (10) 1-(bencilmetilamino)-3-[2-(dimetilamino)etil]-3-fenilindolina.
- 30
- (11) 1-(bencilmetilamino)-3-[2-(dietilamino)etil]

387357



-3-fenilindolina.

(12) 1-(benciletilamino)-3-[3-(dime-tilamino)propil]-3-fenilindolina.

(13) 3-[2-(dimetilamino)etil]-1-[metil(alfa-metilbencil)amino]-3-fenilindolina.

(14) 3-[2-(dietilamino)etil]-1-[metil(alfa-metilbencil)amino]-3-fenilindolina.

(15) 3-[3-(dimetilamino)propil]-1-[metil(alfa-metilbencil)amino]-3-fenilindolina.

(16) 1-[(o-clorobencil)metilamino]-3-[3-(dime-tilamino)propil]-3-fenilindolina.

(17) 1-[(o-clorobencil)metilamino]-3-[3-(dietilamino)propil]-3-fenilindolina.

(18) 1-[(o-clorobencil)metilamino]-3-fenil-3-(2-piperidinoetil)indolina.

(19) 1-[(m-clorobencil)metilamino]-3-[2-(dietilamino)etil]-3-fenilindolina.

(20) 1-[(p-clorobencil)metilamino]-3-[2-(dime-tilamino)etil]-3-fenilindolina.

(21) 1-[(p-clorobencil)metilamino]-3-[2-(dietilamino)etil]-3-fenilindolina.

(22) 1-[(p-clorobencil)metilamino]-3-[3-(dime-tilamino)propil]-3-fenilindolina.

(23) 1-[(o-bromobencil)metilamino]-3-[3-(dime-tilamino)propil]-3-fenilindolina.

(24) 1-[(o-bromobencil)metilamino]-3-[2-(dietilamino)etil]-3-fenilindolina.

(25) 3-[2-(dietilamino)etil]-1-[(o-fluorobencil)metilamino]-3-fenilindolina.

(26) 3-[2-(dietilamino)etil]-1-[(p-fluorobencil)

387357



11 FEB 1971

metilamino]-3-fenilindolina.

(27) 3-[2-(dietilamino)etil]-1-[metil(o-metilbencil)amino]-3-fenilindolina.

5 (28) 3-[3-(dimetilamino)propil]-1-[metil(o-metilbencil)amino]-3-fenilindolina.

(29) 3-[2-(dietilamino)etil]-1-{metil[o-(trifluorometil)bencil]-amino}-3-fenilindolina.

(30) 3-[2-(dimetilamino)etil]-1-[o-metoxibencil)metilamino]-3-fenilindolina.

10 (31) 3-[2-(dietilamino)etil]-1-[o-metoxibencil)metilamino]-3-fenilindolina.

(32) 3-[2-(dimetilamino)etil]-1-[m-metoxibencil)metilamino]-3-fenilindolina.

15 (33) 3-[2-(dietilamino)etil]-1-[m-metoxibencil)metilamino]-3-fenilindolina, de p. de ebul. 162-163°C/0'200 mm. Hg.

(34) 3-[3-(dimetilamino)propil]-1-[m-metoxibencil)metilamino]-3-fenilindolina.

20 (35) 3-[2-(dimetilamino)etil]-1-[p-metoxibencil)metilamino]-3-fenilindolina.

(36) 3-[2-(dietilamino)etil]-1-[p-metoxibencil)metilamino]-3-fenilindolina.

25 (37) 3-[3-(dimetilamino)propil]-1-[p-metoxibencil)metilamino]-3-fenilindolina; cristalizó por reposo - prolongado; p. de f. 60-62°C.

(38) 3-[2-(dietilamino)etil]-1-[o-etoxibencil)metilamino]-3-fenilindolina.

(39) 3-[3-(dimetilamino)propil]-1-{metil[o-(metiltio)bencil]-amino}-3-fenilindolina.

30 (40) 3-[2-(dietilamino)etil]-1-{metil[o-(metil-



tio)bencil] amino }-3-fenilindolina.

(41) 3-[3-(diethylamino)propil]-1-{metil o-(metiltio)bencil]-amino }-3-fenilindolina.

5 (42) 1-{metil [o-(metiltio)bencil] amino }-3-fenil-
3-(2-piperidinoetil)indolina.

(43) 3-[2-(hexahidro-1H-azepin-1-il)etil]-1-{metil [o-(metiltio)bencil] amino }-3-fenilindolina, p. de f.
85'5-87°C.

10 (44) 3-[2-(diethylamino)etil]-1-{[o-(etiltio)bencil] metilamino }-3-fenilindolina.

(45) 3-[2-(diethylamino)etil]-1-{metil [o-(pripil-tio)bencil]-amino }-3-fenilindolina.

(46) 3-[2-(dimetilamino)etil]-1-(furfurilmetilamino)-3-fenilindolina.

15 (47) 3-[2-(diethylamino)etil]-1-(furfurilmetilamino)-3-fenilindolina.

(48) 3-[3-(dimetilamino)propil]-1-(furfurilmetilamino)-3-fenilindolina.

20 (49) 3-[3-(dimetilamino)propil]-1-(metil-3-tenilamino)-3-fenilindolina.

(50) 3-[2-(diethylamino)etil]-1-(metil-2-tenilamino)-3-fenilindolina.

(51) 3-[2-(diethylamino)propil]-1-{metil [o-(metiltio)bencil]-amino }-3-fenilindolina.

25 (52) 3-[2-(diethylamino)etil]-1-{metil [p-(metiltio)bencil] amino }-3-fenilindolina.

(53) 3-[2-(diethylamino)etil]-1-[(2,3-dimetoxibencil)metilamino]-3-fenilindolina.

30 (54) 3-[2-(diethylamino)etil]-1-(metilveratrila-
mino)-3-fenilindolina.

387357

11/2



(55) 3-[2-(diethylamino)etil]-1-[(2,5-dimetoxibencil)metilamino]-3-fenilindolina.

(56) 1-[2-cloro-4-metoxibencil)metilamino]-3-[2-(diethylamino)etil]-3-fenilindolina.

5 (57) 1-[4-cloro-2-metoxibencil)metilamino]-3-[2-(diethylamino)etil]-3-fenilindolina.

(58) 1-[5-cloro-2-metoxibencil)metilamino]-3-[2-(diethylamino)etil]-3-fenilindolina.

10 (59) 1-[2,6-diclorobencil)metilamino]-3-[2-(diethylamino)etil]-3-fenilindolina.

(60) 1-[2-cloro-6-fluorobencil)metilamino]-3-[2-(diethylamino)etil]-3-fenilindolina.

Ejemplo 3

Utilizando el procedimiento general descrito en el anterior Ejemplo 1, de la reducción de 1-[(2-cloro-3-metoxibencil)metilamino]-3-[2-(diethylamino)etil]-3-feniloxindol por medio de hidruro de litio y aluminio-cloruro de aluminio, se obtiene 1-[(2-cloro-3-metoxibencil)metilamino]-3-[2-(diethylamino)etil]-3-fenilindolina. La sal de mono-L(+)-tartrato de la 1-[(2-cloro-3-metoxibencil)metilamino]-3-[2-(diethylamino)etil]-3-fenilindolina se obtiene mezclando disoluciones etanólicas equivalentes de la base libre y ácido L(+)-tartárico y aislando la sal sólida que cristaliza; p. de f. 172-174°C. De manera similar, se obtienen también las siguientes sales de 1-[(2-cloro-3-metoxibencil)metilamino]-3-[2-(diethylamino)etil]-3-fenilindolina: mono-DL-malato, p. de f. 110-112°C mono-D(-)-maleato, p. de f. 118-120°C; mono-DL-maleato, p. de f. 120-121°C; y monocitrato, p. de f. 120-122°C.

30 El material de partida de 1-[(2-cloro-3-metoxi-



bencil)metilamino]-3-[2-(dietilamino)etil]-3-feniloxindol, de p. de ebul. 229-232°C/0'30 mm. Hg, se obtiene haciendo reaccionar 1-[(2-cloro-3-metoxibencil)metilamino]-3-feniloxindol con beta-clorotrietilamina, en presencia de hidruro de sodio. El compuesto intermedio de 1-[(2-cloro-3-metoxibencil)metilamino]-3-feniloxindol, de p. de f. 112-113°C (cristalización a partir de etanol) se prepara por reacción de cloruro de alfaclorodifenilacetilo con 1-(2-cloro-3-metoxibencil)-1-metilhidrazina. Este compuesto intermedio de hidrazina sustituida se obtiene haciendo reaccionar primero ácido 2-cloro-3-metoxibenzoico con cloruro de tionilo, para dar cloruro de 2-cloro-3-metoxibenzoilo; haciendo reaccionar después este producto con metanol para dar 2-cloro-3-metoxibenzoato de metilo; después haciendo reaccionar el compuesto intermedio de éster con hidruro de litio y aluminio e hidrolizando el producto de reacción, para dar alcohol 2-cloro-3-metoxibencílico; haciendo reaccionar a continuación el alcohol intermedio con cloruro de tionilo para dar cloruro de 2-cloro-3-metoxibencilo; y finalmente haciendo reaccionar este halogenuro intermedio con metilhidrazina para dar la 1-(2-cloro-3-metoxibencil)-1-metilhidrazina deseada, p. de ebul. 102-103°C/0'60 mm. Hg:

Ejemplo 4

Empleando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1, se obtienen las siguientes mezclas de compuestos isoméricos de 1-amino-3-aminoalcohol-3-fenilindolina, por la reducción de una mezcla de los correspondientes compuestos isoméricos de 1-amino-3-aminoalcohol-3-feniloxindol. En todos los casos, las proporciones molares

387357



de los reaccionantes son aproximadamente las empleadas en el anterior Ejemplo 1. No se intentó separar los isómeros individuales.

5 (1) Mezcla de 1-(bencilmetilamino)-3-[2-(dimetilamino)-1-metiletil]-3-fenilindolina y 1-(bencilmetilamino)-3-[2-(dimetilamino)propil]-3-fenilindolina.

10 (2) Mezcla de 1-[o-clorobencil)metilamino]-3-[2-(dimetilamino)propil]-3-fenilindolina y 1-[o-clorobencil)metilamino]-3-[2-(dimetilamino)-1-metiletil]-3-fenilindolina.

(3) Mezcla de 1-[o-clorobencil)metilamino]-3-[2-(dietilamino)propil]-3-fenilindolina y 1-[o-clorobencil)metilamino]-3-[2-(dietilamino)-1-metiletil]-3-fenilindolina.

15 (4) Mezcla de 3-[2-(dimetilamino)-1-metiletil]-1-{metil[o-(metiltio)bencil]amino}-3-fenilindolina y 3-[2-(dimetilamino)propil]-1-{metil[o-(metiltio)bencil]amino}-3-fenilindolina.

20 (5) Mezcla de 3-[2-(dietilamino)-1-metiletil]-1-{metil[o-(metiltio)bencil]amino}-3-fenilindolina y 3-[2-(dietilamino)propil]-1-{metil[o-(metiltio)bencil]amino}-3-fenilindolina.

25 Las mezclas de compuestos isoméricos de 1-amino-3-aminoalcohol-3-feniloxindol usadas anteriormente como materiales de partida se obtienen de las reacciones que se indican más abajo. En todos los casos, el punto de ebullición dado es el de la mezcla. En estas reacciones, se obtienen inherentemente las mezclas por la naturaleza del compuesto de haloalcoholamina usado como uno de los reaccionantes; no se intentó separar los isómeros individuales.

30



(a) De la reacción de 1-(bencilmetilamino)-3-feniloxindol con 2-cloro-N,N-dimetilpropilamina en presencia de hidruro de sodio, se obtiene una mezcla de 1-(bencilmetilamino)-3-[2-(dimetilamino)-1-metiletíl]-3-feniloxindol y 1-(bencilmetilamino)-3-[2-(dimetilamino)propil]-3-feniloxindol, p. de ebul. 180-183°C/0'35 mm. Hg.

(b) De la reacción de 1-[(o-clorobencil)metilamino]-3-feniloxindol con 2-cloro-N,N-dimetilpropilamina, en presencia de hidruro de sodio, se obtiene una mezcla de 1-[(o-clorobencil)metilamino]-3-[2-(dimetilamino)-1-metiletíl]-3-feniloxindol y 1-[(o-clorobencil)metilamino]-3-[2-(dimetilamino)propil]-3-feniloxindol, p. de ebul. 185-189°C/0'175 mm. Hg.

(c) De la reacción de 1-[(o-clorobencil)metilamino]-3-feniloxindol con 2-cloro-N,N-dietilpropilamina en presencia de hidruro de sodio, se obtiene una mezcla de 1-[(o-clorobencil)metilamino]-3-[2-(dietilamino)-1-metiletíl]-3-feniloxindol y 1-[(o-clorobencil)metilamino]-3-[2-(dietilamino)propil]-3-feniloxindol, p. de ebul. 205-210°C/0'175 mm. Hg.

(d) De la reacción de 1-{metil [o-(metiltio)bencil]amino}-3-feniloxindol con 2-cloro-N,N-dimetilpropilamina en presencia de hidruro de sodio se obtiene una mezcla de 3-[2-(dimetilamino)-1-metiletíl]-1-{metil [o-(metiltio)bencil]amino}-3-feniloxindol y 3-[2-(dimetilamino)propil]-1-{metil [o-(metiltio)bencil]amino}-3-feniloxindol, p. de ebul. 205-210°C a 0'20 mm. Hg.

(e) De la reacción de 1-{metil [o-(metiltio)bencil]amino}-3-feniloxindol con 2-cloro-N,N-dietilpropilamina, en presencia de hidruro de sodio, se obtiene una mez-

387357

11 FEB



cla de 3-[2-(dietilamino)-1-metiletil]-1-{metil [o-(metiltio)bencil]amino}-3-feniloxindol y 3-[2-(dietilamino)propil]-1-{metil-[o-(metiltio)bencil]amino}-3-feniloxindol, p. de ebul. 205-220°C/0'20 mm. Hg.

5

La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, con fecha 19 de Enero de 1970, bajo el número 4127, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

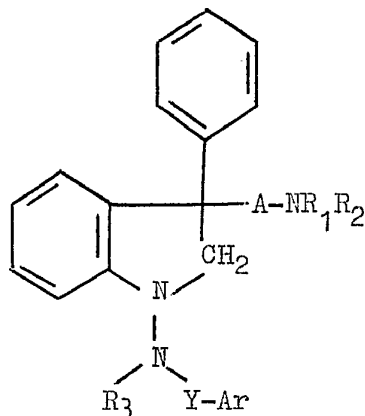
15

Los puntos de Invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los siguientes.

20

1º.- Un procedimiento para la producción de compuestos de 1-amino-3-aminoalcohol-3-fenilindolina que tienen la fórmula

25



30

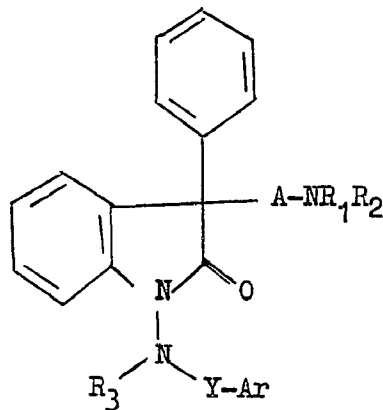
8.2.71

Ref.

387357 4 AGO



y sales por adición de ácido de los mismos, caracterizado porque un compuesto de 1-amino-3-aminoalcohol-3-feniloxindol que tiene la fórmula



15 es hecho reaccionar con un agente reductor, y la mezcla de reacción es subsiguientemente hidrolizada, siendo cada R_1 y R_2 un radical de alcohol que tiene no más de 3 átomos de carbono, ó R_1 y R_2 están combinados y, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan 1-pirrolidinilo, piperidino, hexahidro-1H-azepin-1-ilo,

20 3-metilpiperidino, ó 2,6-dimetilpiperidino; R_3 es metilo ó etilo; A representa etileno, propileno o trimetileno; Y representa metileno, etileno o etilideno; y Ar representa fenilo, fenilo monosustituído, en el que el sustituyente es flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, metilo, metoxi,

25 etoxi, metiltio, etiltio ó n-propiltio, diclorofenilo, -clorofluorofenilo, clorometoxifenilo, dimetoxifenilo, 2-furilo ó 2-tienilo.

30 2º.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente reductor es hidruro de litio y alumi-

26.7.71

387357

11



nio-cloruro de aluminio.

3º.- Un procedimiento para la producción de compuestos de 1-amino-3-aminoalcohol-3-fenilindolina.

5 Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintitres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

11 FEB 1976

10

P.A.

Alberio de...
Por Poder...

PSO.

8.2.71