



403245

PATENTE DE INVENCION

Case No 24.043.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 3- $\sqrt{2}$ -(4-FENIL-1-PIPERAZINIL) ETIL/INDOLINAS.

Int. Cl. ² : <u>C07D</u>

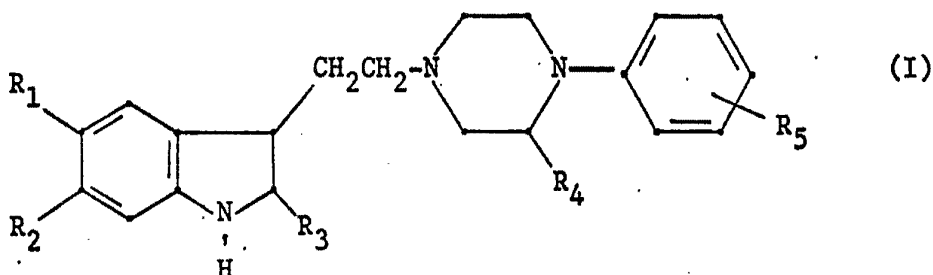
Solicitante: AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevas 3- $\sqrt{2}$ -(4-fenil-1-piperazini)etil/indolinas sustituidas. Las nuevas 3- $\sqrt{2}$ -(4-fenil-1-piperazini)etil/indolinas sustituidas obtenidas por la
5. presente invención pueden representarse mediante la siguien-

403245



te fórmula general:



10. en donde R_1 es hidrógeno, cloro, bromo, alcoxi inferior (1-4C), nitro, amino, acetamido o dimetilamino; R_2 es hidrógeno, alcoxi inferior o nitro y R_1 y R_2 tomados juntamente representan metilendioxi; R_3 es hidrógeno o metilo; R_4 es hidrógeno o metilo; y R_5 es hidrógeno, cloro, metoxi, metilo o trifluormetilo.

15. Las 3-[2-(4-fenil-1-piperazinil)-etil]-indolinas sustituidas de la presente invención son obtenibles como materiales cristalinos que tienen característicos puntos de fusión y espectros de absorción. Son aprecia-

20. blemente solubles en muchos solventes orgánicos tales como alcoholes inferiores, cetona, acetato de etilo, y similares pero son generalmente insolubles en agua. Estos compuestos son bases orgánicas y por lo tanto son capaces de formar sales de adición de ácido y de amonio cuaternario con una variedad de reactivos formadores de sales orgánicas e inorgánicas. Por lo tanto, sales de adición de ácido, formadas por mezcla de la base libre orgánica con hasta tres equivalentes de un ácido, adecuadamente en un solvente neutro, se forman con ácidos tales

25. como sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, sulfámico, cítrico, maleico, fumárico, tartárico, acético,

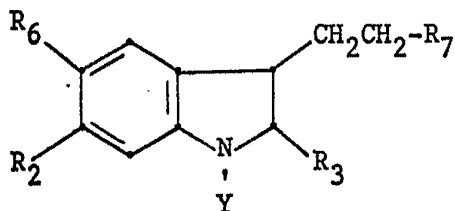
30.

403245



benzoico, glucónico, ascórbico, y ácidos relacionados. De manera similar, pueden formarse sales de amonio cuaternario por reacción de las bases libres con una variedad de ésteres orgánicos de ácidos sulfúrico, halohídrico y sulfónico aromático. Los reactivos orgánicos empleados para formación de sal de amonio cuaternario son preferiblemente haluros de alquilo inferior. Sin embargo, otros reactivos orgánicos son apropiados para la formación de sal de amonio cuaternario y pueden seleccionarse dentro de una clase diversa de compuestos incluyendo cloruro de benzilo, cloruro de fenetilo, bromuro de naftilmetilo, sulfato de dimetilo, bencensulfonato de metilo, toluensulfonato de etilo, cloruro de alilo, bromuro de metalilo y bromuro de crotilo. Las sales de adición de ácido y de amonio cuaternario de las 3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-etil $\overline{1}$ indolinas sustituidas son, en general, sólidos cristalinos relativamente solubles en agua, metanol y etanol pero relativamente insolubles en solventes orgánicos no polares tales como éter de dietilo, benceno, tolueno y similares. Para los propósitos de la presente invención, las bases libres son equivalentes a sus sales de amonio cuaternario y de adición de ácido no tóxicas.

El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula (I) comprende la reacción de un compuesto de fórmula:



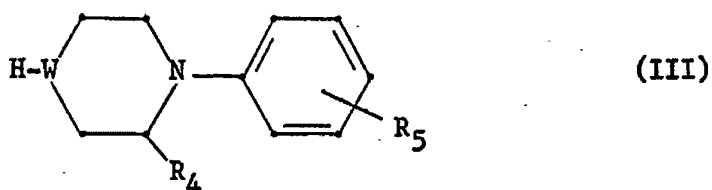
(II)

30.

403245

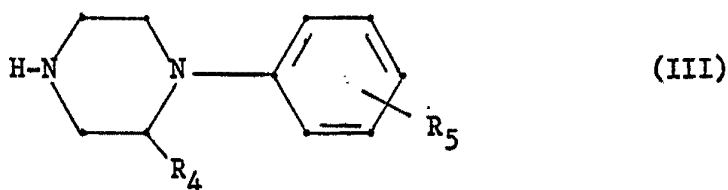


5. en la que R_2 y R_3 se definen como anteriormente, R_6 es hidrógeno, cloro, bromo, alcoxi inferior, nitro, acetamido o metilendioxi cuando se toma junto con R_2 , R_7 es cloro, bromo, metanosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi, e Y es alcanilo inferior o benzoilo, con una 4-fenilpiperazina de fórmula:



15. en la que R_4 y R_5 se definen como anteriormente, tras lo cual el grupo l-acilo se separa por hidrólisis acídica o básica y, si se desea, cuando R_1 y R_2 son hidrógeno, éstos pueden convertirse a los correspondientes grupos halo o nitro, mediante halogenación o aminación antes de la separación del grupo l-acilo.

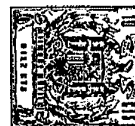
La reacción de los intermediarios (II) con 4-fenilpiperazina de la fórmula:



25. en donde R_4 y R_5 son como se ha definido anteriormente, se lleva a cabo preferentemente en un medio inerte tal como benceno, tolueno, sileno, dioxano, y similares a temperaturas de $50^\circ - 140^\circ$ C. Sin embargo, son preferibles temperaturas de $100^\circ - 110^\circ$ C. La conversión de las 1-acilo-3-aminoetilenindolinas resultantes en las 3- $\sqrt{2}$ -

30.

403245



5. (4-fenil-1-piperazinil)etilindolinas sustituidas (I) puede efectuarse por hidrólisis ácida o básica. La hidrólisis con ácido mineral es particularmente útil para esta conversión. Las condiciones preferidas consisten en tratar las 1-acilo-3-aminoetilenindolinas con solución de ácido clorhídrico 6N en ebullición durante 1/5 a 1/2 hora.

10. Los compuestos de la presente invención pueden, cuando R_2 y R_1 son hidrógeno convertirse en los correspondientes derivados halo, nitro ó alcoxi por métodos conocidos. Así, tratando este compuesto con ácido nítrico fumante que forma el correspondiente derivado nitro que puede reducirse en el correspondiente compuesto amino, que puede convertirse en el correspondiente compuesto hidroxilado por tratamiento con nitrito de sodio seguido por sulfato cúprico. El grupo hidroxilado luego se reemplaza con un grupo alcoxi inferior por tratamiento con un sulfato de di-alquilo inferior.

15. Los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención son fisiológicamente activos en el sistema nervioso central y muestran una elevada actividad como tranquilizantes en dosis no tóxicas. Un ensayo útil de actividad tranquilizante consiste en medir la reducción de actividad motriz espontánea en animales por medio de un actofotómetro (un dispositivo fotoeléctrico para medir cuantitativamente la actividad locomotriz).

20. Dosis graduadas de los compuestos activos preparados por el procedimiento de la presente invención se administran en grupos de ratones, y se establece la gama de dosis eficaz para una reducción significativa de actividad mo-

25.

30.



403245

triz (una medida de tranquilización) comparada con grupos de control. El uso de la actividad motriz reducida como medida de actividad tranquilizante ha sido descrita por W.D. Gray, A.C. Osterberg y C.E. Rauch, Archives Internationales eta de Therapie, Vol. 134, p. 198 (1961) y W.J. Kinnard y C.J. Carr, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 121, p. 354 (1957).

5.

La dosis eficaz que provocó un 50 % de reducción en actividad motriz (DDM₅₀), expresada en miligramos por kilogramo de peso corporal, de algunos compuestos típicos de la presente invención se señalan en la Tabla I a continuación.

10.

TABLA I

	Compuesto	DDM ₅₀ (mg/kg.)
15.	Dimaleato de 3- <u>2</u> -(4-fenil-1-piperazinil)etil <u>7</u> -indolina	13
	Triclorhidrato de 3- <u>2</u> - <u>4</u> -(o-metoxifenil)-1-piperazinil <u>7</u> etil <u>7</u> -indolina	7
20.	5,6-dimetoxi-2-metil-3- <u>2</u> -(4-fenil-1-piperazinil)etil <u>7</u> indolina	0,2
	Difumarato de 6,7-dihidro-7- $\left\{ \begin{array}{l} 2-4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil7etil \end{array} \right\}$ -5H-1,3-dioxolo-4,5- <u>f</u> indol	1,1
	5-metoxi-2-metil-3- <u>2</u> -(4-fenil-1-piperazinil)etil <u>7</u> indolina	12
25.	5-metoxi-2-metil-3- $\left\{ \begin{array}{l} 2-4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil7etil \end{array} \right\}$ indolina	25
	5-metoxi-3- $\left\{ \begin{array}{l} 2-4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil7etil \end{array} \right\}$ -2-metil-6-nitroindolina	19
30.	Diclorhidrato de 3- $\left\{ \begin{array}{l} 2-4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil7etil \end{array} \right\}$ -5-nitroindolina	6

403245



TABLA I (Continuación)

<u>Compuesto</u>	<u>DDM₅₀</u> <u>(mg/kg.)</u>
5. Triclorhidrato de 5,6-dimetoxi-3- $\left\{2-\sqrt{4}-(o\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\right\}$ etil}indol <u>lina</u>	9

La presente invención se describirá con mayor detalle en combinación con los siguientes ejemplos específicos.

10. EJEMPLO 1

Preparación de 1-acetil-3- $\sqrt{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-etil}indollina

15. Una solución de 268 mg de 1-acetil-3-(2-bromoetil)indolina y 340 mg de 1-fenilpiperazina en 20 ml de tolueno se calienta bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfría y la solución de tolueno se decanta y se evapora bajo presión reducida. La goma residual se disuelve en acetato de etilo y la solución orgánica se lava con agua y solución de bicarbonato de sodio saturada.

20. La solución orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida dejando una goma que se cristaliza con éter-éter de petróleo (30 - 60° C.) para proporcionar 1-acetil-3- $\sqrt{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etil}indollina, p.f. 107 - 109° C.

25. EJEMPLO 2

Preparación de 1-acetil-3- $\left\{2-\sqrt{4}-(o\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\right\}$ etil}indollina

30. De la manera descrita en el Ejemplo 1, a partir de 2,5 g. de 1-acetil-3-(2-bromoetil)indolina y 3,5 g. de 1-(o-metoxifenil)-1-piperazina se obtiene 1-acetil-3-



403245

{2-[4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil]etil}indolina, p.f.
77 - 80° C.

EJEMPLO 3

5. Preparación de 1-acetil-5,6-dimetoxi-3-{2-[4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil]etil}indolina

10. Una solución de 200 mg de 1-acetil-3-(2-bromoetil)-5,6-dimetoxiindolina y 250 mg de 1-(o-metoxifenil)piperazina en 20 ml de tolueno se calienta bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfría y se filtra, el filtrado se evapora bajo presión reducida. La goma residual se divide entre éter y agua. La solución orgánica se separa, se lava con solución de bicarbonato de sodio saturada y solución de cloruro de sodio. La solución de éter se seca con sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida. La goma residual se cristaliza con éter-éter de petróleo proporcionando 1-acetil-5,6-dimetoxi-3-{2-[4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil]etil}indolina, p.f. 149 - 150° C.

EJEMPLO 4

20. Preparación de 1-acetil-5,6-dimetoxi-3-[2-(4-fenil-1-piperazinil)etil]indolina

25. De la manera descrita en el Ejemplo 3 tratamiento de 2,37 g. (7,24 mmol) de 1-acetil-3-(2-bromoetil)-5,6-dimetoxiindolina con 2,35 g. (14,5 mmol) de 1-fenilpiperazina en 150 ml de tolueno en ebullición durante 17 horas produce 1-acetil-5,6-dimetoxi-3-[2-(4-fenil-1-piperazinil)etil]indolina.

EJEMPLO 5

30. Preparación de 1-acetil-5,6-dimetoxi-3-{2-[4-(p-metoxifenil)-3-metil-1-piperazinil]etil}indolina



403245

5. De la manera descrita en el Ejemplo 3 tratamiento de 2,30 g. (7,02 mmol) de 1-acetil-3-(2-bromoetil)-5,6-dimetoxiindolina con 2,90 g. (14,1 mmol) de 1-(p-metoxifenil)-2-metilpiperazina en 150 ml de tolueno en ebullición durante 15 horas produce 1-acetil-5,6-dimetoxi-3-{2- $\sqrt{4}$ -(p-metoxifenil)-3-metil-1-piperazinil \sqrt{etil} }indolina.

EJEMPLO 6

10. Preparación de 1-acetil-3-{2- $\sqrt{4}$ -(o-metoxifenil)-1-piperazinil \sqrt{etil} }-5-nitroindolina

15. Una solución de 1,3 g. (0,0033 mol) de 1-acetil-5-nitro-3-indolinaetil, p-toluensulfonato y 1,3 g. (0,0068 mol) de 1-(o-metoxifenil)piperazina en 25 ml de tolueno se agita bajo reflujo durante 72 horas y luego se concentra por destilación. El residuo se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se separa y se extrae con ácido clorhídrico 1N y la solución ácida se vuelve alcalina con hidróxido de sodio acuoso 10N y se extrae con acetato de etilo. El extracto se seca sobre sulfato de magnesio, se clarifica con carbón activado y se concentra hasta un aceite amarillo. Se obtiene por cromatografía utilizando una columna de magnesia-sílice sintética 1-acetil-3-{2- $\sqrt{4}$ -(o-metoxifenil)-1-piperazinil \sqrt{etil} }-5-nitroindolina, p.f. 141 - 143° C., p.F. 141 - 143° C.

20.

25.

EJEMPLO 7

30. Preparación de 4-acetil-6,7-dihidro-7-{2- $\sqrt{3}$ -metil-4-(p-tolil)piperazinil \sqrt{etil} }-5H-1,3-dioxolo $\sqrt{4}$,5-f $\sqrt{7}$ indol

De una manera descrita en el Ejemplo 3, a partir de 850 mg de 5-acetil-6,7-dihidro-5H-1,3-dioxolo $\sqrt{4}$,

403245



5-f7-indol-7-etilbromuro y 1,23 g. de 2-metil-1-(p-tolil-pierazina) se obtiene 5-acetil-6,7-dihidro-7-{2-3-metil-4-(p-tolil)piperazinil}etil}-5H-1,3-dioxolo4,5-f7indol, p.f. 156 - 157° C.

5.

EJEMPLO 8

Preparación de 5-acetil-6,7-dihidro-7-{2-4-(o-tolil)-piperazinil}etil}-5H-1,3-dioxolo4,5-f7indol

De la manera descrita en el Ejemplo 3, a partir de 1,0 g. de 5-acetil-6,7-dihidro-5H-1,3-dioxolo4,5-f7indol-7-etil bromuro y 1,23 g. de 1-(o-tolilpiperazina) se obtiene 5-acetil-6,7-dihidro-7-{2-4-(o-tolil)piperazinil}etil}-5H-1,3-dioxolo4,5-f7indol, p.f. 166 - 168° C.

10.

EJEMPLO 9

Preparación de 5-metoxi-3-{2-4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil}etil}-2-metil-1-(p-nitrobenzoil)indolina

De la manera descrita en el Ejemplo 3 tratamiento de 5-metoxi-2-metil-1-(p-nitrobenzoil)-3-indolina-etil metansulfonato da el producto como un aceite viscoso.

15.

EJEMPLO 10

Preparación de 5-metoxi-2-metil-32-(4-fenil-1-piperazinil)etil}-1-(p-nitrobenzoil)indolina

De la manera descrita en el Ejemplo 3 tratamiento de 3-(2-bromoetil)-5-metoxi-2-metil-1-(p-nitrobenzoil)indolina con 1-fenilpiperazina da 5-metoxi-2-metil-32-(4-fenil-1-piperazinil)etil}-1-(p-nitrobenzoil)indolina.

25.

EJEMPLO 11

Preparación de 5-acetil-6,7-dihidro-7-(2-4,-(m-tolil)-piperazinil}etil)-5H-1,3-dioxolo4,5-f7indol

30.

De la manera descrita en el Ejemplo 3, a par-



403245

5. tir de 950 mg. de 5-acetil-6,7-dihidro-5H-1,3-dioxolo[4,5-f]indol-7-etilbromuro y 1,2 g. de 1-(m-tolil)piperazin se obtiene 5-acetil-6,7-dihidro-7-(2-[4-(m-tolil)-piperazinil]etil)-5H-1,3-dioxolo[4,5-f]indol, p.f. 98 - 103° C.

EJEMPLO 12

Preparación de 5-acetil-6,7-dihidro-7-(2-[4-(o-metoxifenil)piperazinil]etil)-5H-1,3-dioxolo[4,5-f]indol

10. De la manera descrita en el Ejemplo 3, a partir de 1,25 g. de 5-acetil-6,7-dihidro-5H-1,3-dioxolo[4,5-f]indol-7-etilbromuro y 1,51 g. de 1-(o-metoxifenil)piperazina se obtiene 5-acetil-6,7-dihidro-7-(2-[4-(o-metoxifenil)piperazinil]etil)-5H-1,3-dioxolo[4,5-f]indol, p.f. 159 - 160° C.

EJEMPLO 13

Preparación de 1-acetil-5-cloro-3-(2-[4-(m-tolil)-3-metil-1-piperazinil]etil)indolina

20. De la manera descrita en el Ejemplo 3 tratamiento de 1,00 g. (3,32 mmol) de 1-acetil-3-(2-bromoetil)-5-cloroindolina con 1,26 g. (6,64 mmol) de 1-(m-tolil)-2-metilpiperazina da 1,31 g. de un aceite que cristaliza con éter-éter de petróleo (p.eb. 30 - 60° C.) para dar cristales blancos, p.f.f. 105 - 110° C. Recristalización con acetona-hexano eleva el punto de fusión a 130 - 132° C.

EJEMPLO 14

Preparación de 1-acetil-5-metoxi-3-(2-[4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil]etil)-2-metilindolina

30. De la manera descrita en el Ejemplo 3 tratamiento de 780 mg (2,5 mmol) de 1-acetil-3-(2-bromoetil)-

403245



2-metil-5-metoxiindolina con 1,85 g. (9,5 mmol) de 1-(o-metoxifenil)piperazina da el producto como cristales blancos, p.f. 87 - 89° C.

EJEMPLO 15

5. Preparación de N-{1-acetil-3- $\overline{2}$ -(4-o-metoxifenil-1-piperazinil)etil $\overline{7}$ -5-indolinil}acetamida

De la manera descrita en el Ejemplo 3, tratamiento de N-(1-acetil-3-(2-metansulfoniloetil)-5-indolinil)acetamida con 1-(o-metoxifenil)piperazina provee N-{1-acetil-3- $\overline{2}$ -(4-o-metoxifenil)-1-piperazinil)etil $\overline{7}$ -5-indolinil}acetamida.

10.

EJEMPLO 16

Preparación de 1-acetil-5-metoxi-2-metil-3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etil $\overline{7}$ indolina

15.

Por el procedimiento del Ejemplo 3 tratamiento de 2,00 g. (10 mmol) de 1-acetil-3-(2-bromoetil)-2-metil-5-metoxiindolina con 3,0 g. (20 mmol) de 1-fenilpiperazina proporciona el producto como cristales blancuzcos, p.f. 127 - 129° C.

20.

EJEMPLO 17

Preparación de 1-acetil-3-{2- $\overline{4}$ -(o-clorofenil)-1-piperazinil $\overline{7}$ etil}-5-metoxi-2-metilindolina

De la manera descrita en el Ejemplo 3 a partir de 400 mg (0,0013 mol) 1-acetil-3-(2-bromoetil)-2-metil-5-metoxiindolina y 1,12 g. (0,0057 mol) de 1-(o-clorofenil)piperazina se obtiene 1-acetil-3-{2- $\overline{4}$ -(o-clorofenil)-1-piperazinil $\overline{7}$ etil}-5-metoxi-2-metil-indolina como un sólido de color crema, p.f. 125 - 127° C.

25.

EJEMPLO 18

30.

Preparación de 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-2-

403245



2(4-fenil-1-piperazinil)etil/indolina

5. Una solución de 400 mg de 1-(p-clorobenzoil)-3-(2-cloroetil)-5-metoxi-2-metilindolina cruda en 15 ml de benceno seco se trata con 5 ml de 1-fenil-piperazina y se calienta a temperatura de reflujo durante 16 horas. La solución se evapora y el residuo se distribuye entre benceno y solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca y se evapora. El residuo se cristaliza con éter-hexano y luego se re-cristaliza con acetona-hexano para dar cristales.
- 10.

EJEMPLO 19

Preparación de 1-acetil-5-metoxi-3-{2-/4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil/etil}-2-metil-6-nitroindolina

15. A 75 ml de tolueno se agregan 2,0 g. (0,01 mol) de 1-(o-metoxifenil)piperazina y 1,34 g. (3,76 mmol) de 1-acetil-3-(2-bromoetil)-5-metoxi-2-metil-6-nitroindolina. La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante la noche y luego se filtra. El filtrado se concentra y luego se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se clarifica con carbón activado y se concentra para proporcionar un aceite de color ámbar oscuro. Purificación por cromatografía sobre un absorbente de magnesia-sílice sintético proporciona 1-acetil-5-metoxi-3-{2-/4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil/etil}-2-metil-6-nitroindolina, p.f. 146 - 149°C.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 20

Preparación de 1-benzoil-5,6-dimetoxi-2-metil)-3-/2-(4-fenil-1-piperazinil)etil/indolina

30. Una solución de 0,70 g. (0,0017 mol) de 1-ben-

403245



5. zoil-3-(2-bromoetil)-5,6-dimetoxi-2-metilindolina y 1,1 g. (0,0069 mol) de N-fenilpiperazina en 20 ml de tolueno se agita bajo reflujo durante 65 horas. El precipitado que se forma se separa por filtración y el filtrado se concentra. El residuo se divide entre agua y acetato de etilo y la capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta un aceite amarillo. Purificación del aceite por cromatografía sobre un adsorbente de magnesia-sílice sintético proporciona 1-benzoil-5,6-dimetoxi-2-metil-3- $\left\{2-\left[4-(\text{o-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\right]\text{etil}\right\}$ indolina como un vidrio amarillo.
- 10.

EJEMPLO 21

Preparación de 1-benzoil-5,6-dimetoxi-2-metil-3- $\left\{2-\left[4-(\text{o-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\right]\text{etil}\right\}$ indolina

15. Una solución de 1,5 g. (0,0037 mol) de 1-benzoil-3-(2-bromoetil)-5,6-dimetoxi-2-metilindolina y 2,2 g. (0,011 mol) de 1-(o-metoxifenil)piperazina en 50 ml de benceno se agita bajo reflujo durante 70 horas. El precipitado que se forma se separa por filtración y el filtrado se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra hasta un aceite amarillo. El aceite se purifica por cromatografía en un adsorbente de magnesia-sílice sintético para proporcionar 1-benzoil-5,6-dimetoxi-2-metil-3- $\left\{2-\left[4-(\text{o-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\right]\text{etil}\right\}$ indolina como cristales amarillos. La sustancia da un monohidrato de dihidrocloruro con tratamiento con cloruro de hidrógeno heteroeo. Esta sal se obtiene con etanol-éter como cristales blancos, p.f. 199 - 200° C. (descomp.).
- 20.
- 25.

EJEMPLO 22

30. Preparación de 1-benzoil-5,6-dimetoxi-2-metil-3-2- $\left[4-(\text{m-}$

403245



clorofenil)-1-piperazinil/etil indolina

- 5. Una solución de 1,5 g. (0,0037 mol) de 1-benzoil-3-(2-bromoetil)-5,6-dimetoxi-2-metilindolina y 2,1 g. (0,011 mol) de 1-(m-clorofenil)piperazina en 50 ml de benceno se agita bajo reflujo durante 70 horas. El precipitado que se forma se separa por filtración y el filtrado se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta un aceite amarillo. Purificación del aceite por cromatografía utilizando un adsorbente de magnesia-sílice sintético proporciona 1-benzoil-5,6-dimetoxi-2-metil-3-(2-4-(m-clorofenil)-1-piperazinil/etil)indolina como vidrio amarillo.
- 10.

EJEMPLO 23

Preparación de 1-acetil-5-bromo-3-(2-4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil/etil)indolina

- 15. De la manera descrita en el Ejemplo 1 tratamiento de 1-acetil-5-bromo-3-(2-bromoetil)indolina con 1-(o-metoxifenil)piperazina en tolueno en reflujo es productor de 1-acetil-5-bromo-3-(2-4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil/etil)indolina.
- 20.

EJEMPLO 24

Preparación de 1-benzoil-5,6-dimetoxi-2-metil-3-(2-4-(m-trifluorometilfenil)-1-piperazinil/etil)indolina

- 25. De la manera descrita en el Ejemplo 22 tratamiento de 3,0 g. (0,0074 mol) de 1-benzoil-3-(2-bromoetil)-5,6-dimetoxi-2-metilindolina con 3,45 g. (0,015 mol) de 1-(m-trifluorometilfenil)piperazina da 1-benzoil-5,6-dimetoxi-2-metil-3-(2-4-(m-trifluorometilfenil)-1-piperazinil/etil)indolina. Una solución etérea de esta última sustancia se trata con cloruro de hidrógeno, y el sólido
- 30.

403245



que resulta se recristaliza con acetonitrilo para dar el monoclorhidrato como cristales blancos, p.f. 232 - 233° C, desc.

EJEMPLO 25

5. Preparación de 3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etil $\overline{7}$ indolina

Una solución de 4,4 g. de 1-acetil-3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etil $\overline{7}$ indolina y 80 ml de 6N hidroclore ácido se calienta bajo reflujo durante 30 minutos. La solución se concentra bajo presión reducida hasta 10 ml, se diluye con agua y se vuelve alcalina con solución de hidróxido de sodio. La solución alcalina se extrae con éter. El extracto de éter se lava con solución de cloruro de sodio saturada, se seca con sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida proporcionando 3,4 g. de 3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etil $\overline{7}$ indolina. La sal de dimaleato tiene un punto de fusión de 139 - 141° C.

EJEMPLO 26

Preparación de 3- $\left\{2-\overline{4}-(\underline{o}\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\overline{7}\text{-etil}\right\}$ indolina

20. De acuerdo con la manera descrita en el Ejemplo 25, 1,20 g. de 1-acetil-3- $\left\{2-\overline{4}-(\underline{o}\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\overline{7}\text{-etil}\right\}$ indolina y 25 ml de ácido clorhídrico 6N da triclorhidrato de 3- $\left\{2-\overline{4}-(\underline{o}\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\overline{7}\text{-etil}\right\}$ indolina, p.f. 248 - 250° C.

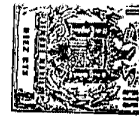
EJEMPLO 27

Preparación de 6,7-dihidro-7- $\left\{2-\overline{4}-(\underline{o}\text{-metoxifenil})\text{piperazinil}\overline{7}\text{-etil}\right\}$ -5H-1,3-dioxolo $\overline{4}$,5- \underline{f} indol difumarato

25. Una solución de 500 mg de 5-acetil-6,7-dihidro-7- $\left\{2-\overline{4}-(\underline{o}\text{-metoxifenil})\text{piperazinil}\overline{7}\text{-etil}\right\}$ -5H-1,3-dioxolo $\overline{4}$,5- \underline{f} indol y 10 ml de ácido clorhídrico 6N se calienta

30.

403245



a reflujo durante 15 minutos. La solución se trata con carbón activado, se filtra y se evapora bajo presión reducida.

La goma residual se evapora varias veces con etanol. El vidrio resultante se disuelve en etanol se trata con carbón activado y el solvente se elimina bajo presión reducida.

- 5. El vidrio residual se disuelve en agua. La solución acuosa se vuelve alcalina con hidróxido de sodio 10N, y se extrae con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se evapora bajo presión reducida proporcionando 6,7-dihidro-7-(2-[4-(o-metoxifenil)piperazinil]etil)-5H-1,3-dioxolo[4,5-f]indol, cuyo difumarato tiene un punto de fusión de 193 - 195° C.

EJEMPLO 28

Preparación de 6,7-dihidro-7-(2-[3-metil-4-(p-tolil)-piperazinil]etil)-5H-1,3-dioxolo[4,5-f]indol

- 15. Una solución de 530 mg de 5-acetil-6,7-dihidro-7-(2-[3-metil-4-(p-tolil)piperazinil]etil)-5H-1,3-dioxolo[4,5-f]indol y 10 ml de 6N hidrociorídico ácido se calienta bajo reflujo durante 15 minutos. La solución se trata con carbón activado se filtra y se evapora bajo presión reducida. La goma residual se evapora varias veces con etanol. El vidrio resultante se disuelve en etanol, se trata con carbón activado y el solvente se elimina bajo presión reducida proporcionando triclorhidrato de 6,7-dihidro-7-(2-[3-metil-4-(p-tolil)piperazinil]etil)-5H-1,3-dioxolo[4,5-f]indol, p.f. 219 - 224° C.

EJEMPLO 29

Preparación de 6,7-dihidro-7-(2-[4-(m-tolil)piperazinil]etil)-5H-1,3-dioxolo[4,5-f]indol

- 30. De la manera descrita en el Ejemplo 28, a par-

403245



5. tir de 500 mg de 5-acetil-6,7-dihidro-7-(2- $\overline{4}$ -(\underline{m} -tolil) piperazinil $\overline{7}$ -etil)-5H-1,3-dioxolo $\overline{4,5-f}$ indol y 10 ml de ácido clorhídrico 6N se obtiene triclorhidrato de 6,7-dihidro-7-(2- $\overline{4}$ -(\underline{m} -tolil)-piperazinil $\overline{7}$ -etil)-5H-1,3-dioxolo $\overline{4,5-f}$ indol.

EJEMPLO 30

Preparación de 5-bromo-3-(2- $\overline{4}$ -(\underline{o} -metoxifenil)-1-piperazinil $\overline{7}$ -etil)indolina

10. De la manera descrita en Ejemplo 28 una solución de 1-acetil-5-bromo-3-(2- $\overline{4}$ -(\underline{o} -metoxifenil)-1-piperazinil $\overline{7}$ -etil)-indolina en ácido clorhídrico 6N se calienta a temperatura de reflujo durante 15 minutos. Eliminación del solvente proporciona la sal de clorhidrato de 5-bromo-3-(2- $\overline{4}$ -(\underline{o} -metoxifenil)-1-piperazinil $\overline{7}$ -etil)indolina.

EJEMPLO 31

Preparación de 6,7-dihidro-7-(2- $\overline{4}$ -(\underline{o} -tolil)piperazinil $\overline{7}$ -etil)-5H-1,3-dioxolo $\overline{4,5-f}$ indol

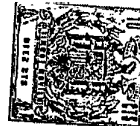
20. De la manera descrita en el Ejemplo 28, a partir de 500 mg de 5-acetil-6,7-dihidro-7-(2- $\overline{4}$ -(\underline{o} -tolil)piperazinil $\overline{7}$ -etil)-5H-1,3-dioxolo $\overline{4,5-f}$ indolina y 10 ml de ácido clorhídrico 6N se obtiene 6,7-dihidro-7-(2- $\overline{4}$ -(\underline{o} -tolil)piperazinil $\overline{7}$ -etil)-5H-1,3-dioxolo $\overline{4,5-f}$ indol.

EJEMPLO 32

25. Preparación de 5-metoxi-2-metil-3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etilindolina

30. De la manera descrita en el Ejemplo 24, a partir de 1,86 g. (4,7 mmol) de 1-acetil-5-metoxi-2-metil-3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etilindolina y 60 ml de ácido clorhídrico 6N se obtiene 5-metoxi-2-metil-3- $\overline{2}$ -(4-

403245



fenil-1-piperazinil)etil/indolina como cristales blancos, p.f. 64 - 67° C.

EJEMPLO 33

Preparación de 5-metoxi-3-{2-/4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil/etil}-2-metilindolina

5.

De la manera descrita en el Ejemplo 25, a partir de 2,52 g. (5,9 mmol) de 1-acetil-5-metoxi-3-{2-/4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil/etil}-2-metilindolina y 75 ml de ácido clorhídrico 6N se obtiene 5-metoxi-3-{2-/4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil/etil}-2-metil-indolina como cristales blancos, p.f. 92 - 93° C.

10.

EJEMPLO 34

Preparación de 3-{2-/4-(o-clorofenil)-1-piperazinil/etil}-5-metoxi-2-metilindolina

15.

De la manera descrita en el Ejemplo 25, a partir de 1,25 g. (2,9 mmol) de 1-acetil-3-{2-/4-(o-clorofenil)-1-piperazinil/etil}-5-metoxi-2-metilindolina y 50 ml de ácido clorhídrico 6N se obtiene 3-{2-/4-(o-clorofenil)-1-piperazinil/etil}-5-metoxi-2-metilindolina como cristales blancuzcos, p.f. 109 - 110° C.

20.

EJEMPLO 35

Preparación de 5,6-dimetoxi-2-metil-3-/2-(4-fenil-1-piperazinil)etil/indolina

25.

Una solución de 0,32 g. (0,00066 mol) de 1-benzoil-5,6-dimetoxi-2-metil-3-/2-(4-fenil-1-piperazinil)-etil/indolina en 10 ml de ácido clorhídrico 6N se agita bajo reflujo durante 30 minutos y luego se vierte en 50 ml de solución de bicarbonato de sodio acuosa enfriada con hielo. La mezcla se vuelve alcalina con hidróxido de sodio 10N se extrae con cloruro de metileno. El extracto

30.

403245



se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta un aceite amarillo. Cristalización con éter proporciona 5,6-dimetoxi-2-metil-3- \int - \int -(4-fenil-1-piperazinil)etil \int indolina, p.f. 112 - 113° C.

5.

EJEMPLO 36

Preparación de 5-metoxi-2-metil-3- \int - \int -(4-fenil-1-piperazinil)etil \int indolina

10.

De la manera descrita en el Ejemplo 25 una solución de 5-metoxi-2-metil-3- \int - \int -(4-fenil-1-piperazinil)-etil \int -1-(p-nitrobenzoil)indolina en ácido clorhídrico 6N se calienta a temperatura de reflujo durante 15 minutos. Eliminación del solvente proporciona 5-metoxi-2-metil-3- \int - \int -(4-fenil-1-piperazinil)etil \int indolina como cristales blancos, p.f. 64 - 67° C.

15.

EJEMPLO 37

Preparación de 5-metoxi-3- $\left\{2-\int\int-(o\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\int\int\text{etil}\right\}$ -2-metilindolina

20.

De la manera descrita en el Ejemplo 24 una solución de 5-metoxi-3- $\left\{2-\int\int-(o\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\int\int\text{etil}\right\}$ -2-metil-1-(p-nitrobenzoil)indolina en ácido clorhídrico 6N se calienta a temperatura de reflujo durante 15 minutos. Eliminación del solvente proporciona 5-metoxi-3- $\left\{2-\int\int-(o\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\int\int\text{etil}\right\}$ -2-metilindolina como cristales blancos, p.f. 90 - 93° C.

25.

EJEMPLO 38

Preparación de 3- $\left\{2-\int\int-(o\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\int\int\text{etil}\right\}$ -5-nitroindolina

30.

Una mezcla de 1,0 g. (0,0024 mol) de 1-acetil-3- $\left\{2-\int\int-(o\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\int\int\text{etil}\right\}$ -5-nitroindolina y 20 ml de ácido clorhídrico 6N se agita bajo reflujo



403245

durante 15 minutos. Concentración proporciona un aceite amarillo que se cristaliza con metanol-etanol para proporcionar diclorhidrato de 3-{2-4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil7etil}-5-nitroindolina, p.f. 243 - 246° C. desc.

5.

EJEMPLO 39

Preparación de 1-acetil-3-{2-4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil7etil}-5-aminoindolina

10.

Una mezcla de 1,0 g. (0,0024 mol) de 1-acetil-3-2-4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil7etil-5-nitroindolina, 0,20 g. de óxido de platino al 83 %, 20 ml de ácido clorhídrico 6N y 50 ml de etanol se agitan bajo presión de hidrógeno durante 1 hora. El catalizador se separa por filtración y el solvente se elimina por concentración. El residuo se divide entre agua y cloruro de metileno y la capa acuosa se separa y se vuelve alcalina utilizando solución de hidróxido de sodio acuosa, y se extrae con cloruro de metileno. El extracto se seca sobre sulfato de magnesio anhidro se clarifica utilizando carbón activado, y se concentra para proporcionar 1-acetil-3-{2-4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil7etil}-5-aminoindolina como un aceite amarillo.

15.

20.

EJEMPLO 40

Preparación de 3-{2-4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil7etil}-5-aminoindolina

25.

Una solución de 0,80 g. (0,0023 mol) de 1-acetil-3-{2-4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil7etil}-5-aminoindolina en 20 ml de ácido clorhídrico 6N se calienta en un baño de vapor durante 30 minutos. La solución se clarifica con carbón activado y se concentra. Dilución de residuo con éter seguido por filtración proporciona clor-

30.

403245



hidrato de 3-{2-[4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil]etil}-5-aminoindolina, p.f. 185 - 195° C. desc.

EJEMPLO 41

Preparación de 5-amino-3-{2-[4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil]etil}indolina

5.

De una manera descrita en el Ejemplo 28 una solución de N-{1-acetil-3-[2-(4-o-metoxifenil-1-piperazinil)-etil]-5-indolinil}acetamida en ácido clorhídrico 6N se calienta a temperatura de reflujo durante 15 minutos. Eliminación del solvente proporciona un polvo gris p.f. 183 - 190° C. desc.

10.

EJEMPLO 42

Preparación de 1-acetil-3-{2-[4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil]etil}-5-dimetilaminoindolina

15.

Una mezcla de 0,39 g. (0,0010 mol) de 1-acetil-3-{2-[4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil]etil}-5-aminoindolina, 2,2 ml de ácido fórmico, y 0,23 ml de formaldehído acuoso al 37 % se agita bajo reflujo durante 5 horas. La solución se diluye con ácido clorhídrico 1N y se extrae con éter-acetato de etilo. La capa acuosa se separa, se vuelve alcalina utilizando solución de hidróxido de sodio acuoso y se extrae con acetato de etilo. El extracto se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra para proporcionar 1-acetil-3-{2-[4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil]etil}-5-dimetil}aminoindolina como una goma amarilla.

20.

25.

EJEMPLO 43

Preparación de 3-{2-[4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil]etil}-5-dimetilaminoindolina

30.

De la manera descrita en el Ejemplo 28, 1-



403245

acetil-3-{2-[4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil]etil}-5-dimetilaminoindolina se hidroliza a 3-{2-[4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil]etil}-5-dimetilaminoindolina.

EJEMPLO 44

- 5. Preparación de 5,6-dimetoxi-3-{2-[4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil]etil}indolina

De una manera descrita en el Ejemplo 28 una solución de 2,57 g. (5,85 mol) de 1-acetil-5,6-dimetoxi-3-{2-[4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil]etil}indolina en 50 ml de ácido clorhídrico 6N se calienta a temperatura de reflujo durante 15 minutos. Eliminación del solvente proporciona la sal de clorhidrato de 5,6-dimetoxi-3-{2-[4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil]etil}indolina como un vidrio.

10.

EJEMPLO 45

- 15. Preparación de 5,6-dimetoxi-2-metil-3-{2-[4-(m-trifluorometilfenil)-1-piperazinil]etil}indolina

De la manera descrita en el Ejemplo 28 una solución de 1-benzoil-5,6-dimetoxi-2-metil-3-{2-[4-(m-trifluorometilfenil)-1-piperazinil]etil}indolina en ácido clorhídrico 6N se calienta a temperatura de reflujo durante 15 minutos. Eliminación de solvente proporciona una sal de clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2-metil-3-{2-[4-(m-trifluorometilfenil)-1-piperazinil]etil}indolina.

20.

EJEMPLO 46

- 25. Preparación de 5-cloro-3-{2-[4-(m-tolil)-3-metil-1-piperazinil]etil}indolina

De la manera descrita en el Ejemplo 28 una solución de 1-acetil-5-cloro-3-{2-[3-(m-tolil)-3-metil-1-piperazinil]etil}indolina en ácido clorhídrico 6N se ca-

30.

403245



lenta a temperatura de reflujo durante 15 minutos. Eliminación del solvente proporciona la sal de clorhidrato del producto.

EJEMPLO 47

5. Preparación de 5,6-dimetoxi-3- $\left\{2-\left[4-(p\text{-metoxifenil})-3\text{-metil-1-piperazinil}\right]\text{etil}\right\}$ indolina
-

De la manera descrita en el Ejemplo 28 una solución de 1-acetil-5,6-dimetoxi-3- $\left\{2-\left[4-(p\text{-metoxifenil})-3\text{-metil-1-piperazinil}\right]\text{etil}\right\}$ indolina en ácido clorhídrico 6N se calienta a temperatura de reflujo durante 15 minutos. Eliminación del solvente proporciona la sal de clorhidrato de 5,6-dimetoxi-3- $\left\{2-\left[4-(p\text{-metoxifenil})-3\text{-metil-1-piperazinil}\right]\text{etil}\right\}$ indolina.

10.

EJEMPLO 48

15. Preparación de 5,6-dimetoxi-3- $\left[2-(4\text{-fenil-1-piperazinil})\text{etil}\right]$ indolina
-

De una manera descrita en el Ejemplo 28 una solución de 1-acetil-5,6-dimetoxi-3- $\left[2-(4\text{-fenil-1-piperazinil})\text{etil}\right]$ indolina en ácido clorhídrico 6N se calienta a temperatura de reflujo durante 15 minutos. Eliminación del solvente proporciona triclорhidrato de 5,6-dimetoxi-3- $\left[2-(4\text{-fenil-1-piperazinil})\text{etil}\right]$ indolina.

20.

EJEMPLO 49

25. Preparación de 5-metoxi-2-metil-3- $\left[2-(4\text{-fenil-1-piperazinil})\text{etil}\right]$ indolina
-

De la manera descrita en el Ejemplo 24 una solución de 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3- $\left[2-(4\text{-fenil-1-piperazinil})\text{etil}\right]$ indolina en ácido clorhídrico 6N se calienta a temperatura de reflujo durante 15 minutos. El producto se obtiene como cristales blancos, p.f. 64 -

30.

403245

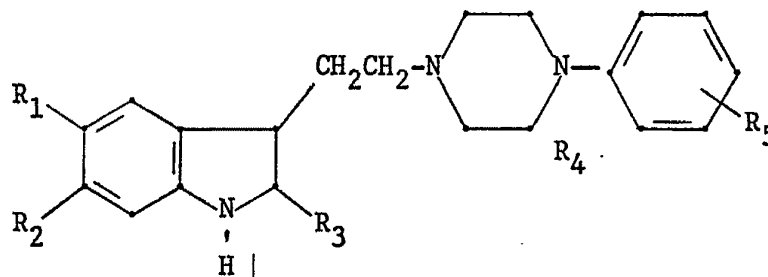


67º C.

NOTA.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Norteamérica, con fecha 27 de mayo de 1971, bajo el número Ser. No. 147.700; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 3- $\overline{2}$ -(4-FENIL-1-PIPERAZINIL)ETIL $\overline{7}$ INDOLINAS; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar 3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etil $\overline{7}$ indolinas, de fórmula general:



en la que R₁ es hidrógeno, cloro, bromo, alcoxi inferior, nitro, amino, acetamido o dimetilamino; R₂ es hidrógeno, alcoxi inferior o nitro y R₁ y R₂ tomados juntamente representan metilendioxi; R₃ es hidrógeno o metilo; R₄ es hidrógeno o metilo; R₅ es hidrógeno, cloro, metoxi, meti-

5.

10.

15.

20.

25.

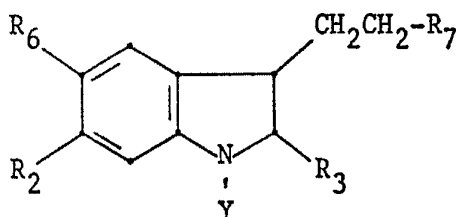
30. *mg*

403245



lo o trifluorometilo; y las sales de adición de ácido y de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables del mismo; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula:

5.

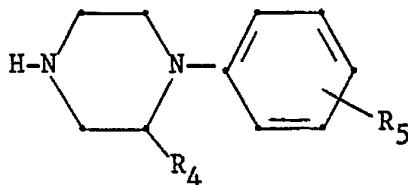


10.

en la que R_2 y R_3 son como se ha definido anteriormente; R_6 es hidrógeno, cloro, bromo, alcoxi inferior, nitro, acetamido o metilendioxi cuando se toma juntamente con R_2 ; R_7 es cloro, bromo, metanosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi; e Y es alcanilo inferior o benzoilo, con

15.

una 4-fenilpiperazina de fórmula:



20.

en la que R_4 y R_5 son como se definió anteriormente, tras lo cual el grupo 1-acilo se elimina por hidrólisis ácida o básica, y si se desea, cuando R_1 y R_2 son hidrógeno, éstos pueden convertirse en los correspondientes grupos halo o nitro por halogenación o aminación antes de la eliminación del grupo 1-acilo.

25.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el procedimiento se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte y a una gama de temperatura de 50° C. a 140° C.

30.

mg

403245



3.- Procedimiento para preparar 3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etilindolinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 27 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid,

- 4 DIC. 1972

AMERICAN CYANAMID COMPANY.

J. GOMEZ ACEBO Y RODET
D. D. Elmsdorff, L. Gascón, Karaschew

me