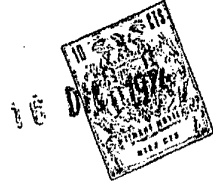


404174



PATENTE DE INVENCION

Case 100-3529

Fe. 22-2-75

3700/RA/HP
Int. Cl.:
Co. I. D.

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE OXINDOLES
SUSTITUIDOS.

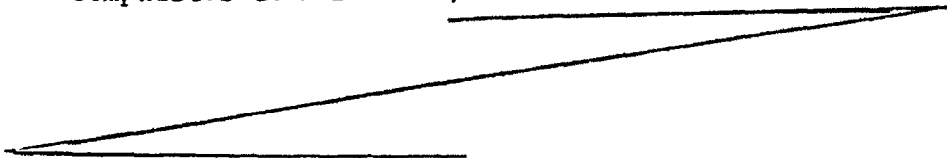
=====

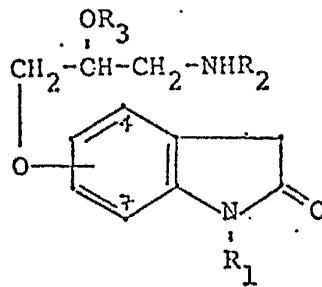
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

=====

La presente invención se relaciona
con compuestos heterocíclicos y más específicamente
con oxindoles substituidos.

La presente invención proporciona
compuestos de fórmula I,



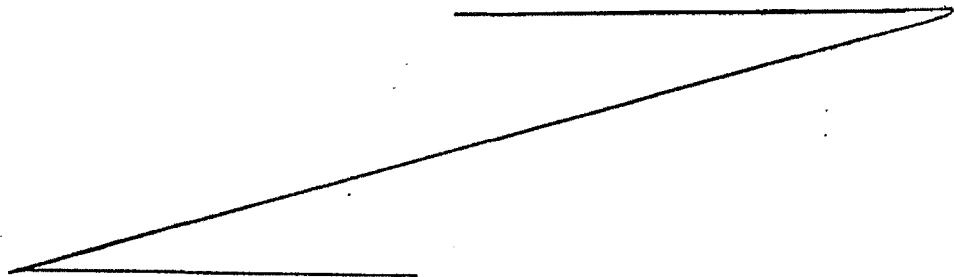


I

en donde R₁ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilquilo de 3 a 10 átomos de carbono, el átomo de oxígeno del mismo estando separado del átomo de nitrógeno por a lo menos dos átomos de carbono; fenilalquilo de 8 a 12 átomos de carbono, el fenilo estando separado del átomo de nitrógeno por a lo menos dos átomos de carbono; fenilalquilo de 8 a 12 átomos de carbono, monosubstituído por alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, el fenilo estando separado del átomo de nitrógeno por a lo menos dos átomos de carbono; alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono; o carbalcoxialquilo, cuyo substituyente alcoxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y cuyo substituyente alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

R₃ es hidrógeno,



404174



y en donde la cadena lateral aminopropoxi se encuentra en la posición 4 ó 7 del núcleo oxindólico.

Cuando R_1 es alquilo, ejemplos representativos del mismo son: metilo, etilo y n-propilo.

5 Cuando R_2 es alquilo de más de dos átomos de carbono, éste preferentemente es ramificado, especialmente en el átomo de carbono α . Son ejemplos típicos: isopropilo, butilo sec., butilo terc., 3-pentilo y pentilo terc.

10 Cuando R_2 es fenilalquilo, ejemplos representativos del mismo son: 3-fenilpropilo, 1,1-dimetil-3-fenilpropilo y 1-metil-3-fenilpropilo. Cuando el fenilo es alcoxi- o alquil-substituído, entonces substituyentes particularmente adecuados son: metoxi como substituyente alcoxi, como p.ej. en 2-(4-metoxifenil)-1-metiletilo, y metilo como substituyente
15 alquilo.

Cuando R_2 es cicloalquilo, éste preferentemente es de 3 a 6 átomos de carbono, p.ej. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

20 Cuando R_2 es alquinilo, el triplé enlace preferentemente se encuentra en una posición que no sea una posición α con relación al átomo de nitrógeno al que está ligado el alquinilo.

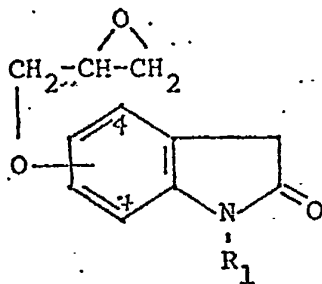


Un grupo preferido de esta serie es inter alia 1,1-dimetil-2-propinilo.

5 Cuando R₂ es carbalcoxialquilo, ejemplos particularmente adecuados del sustituyente alcoxi son metoxi y etoxi, y el sustituyente alquilo preferentemente está ramificado en una posición α con relación al átomo de nitrógeno al que está ligado. Un ejemplo preferido de carbalcoxialquilo es 1-metil-1-(metoxicarbonil)etilo.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I, caracterizado porque

10 se reacciona un compuesto de fórmula III,



III

en donde R₁ tiene el significado arriba indicado,

y la cadena lateral epoxipropoxi se encuentra

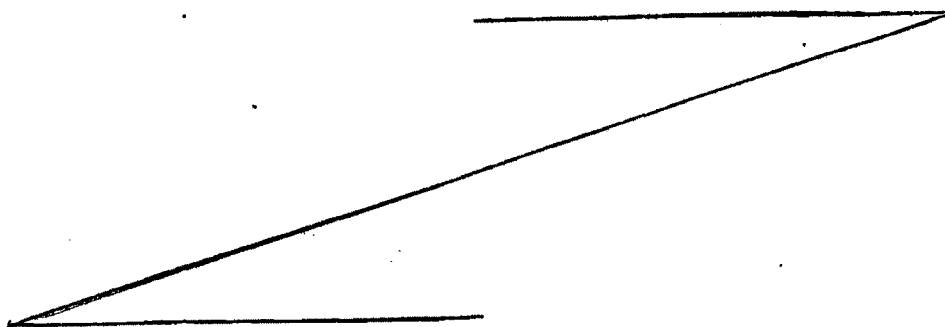
en la posición 4 ó 7 del núcleo oxindólico,

con una amina de fórmula IV,



IV

15 en donde R₂ tiene el significado arriba indicado.



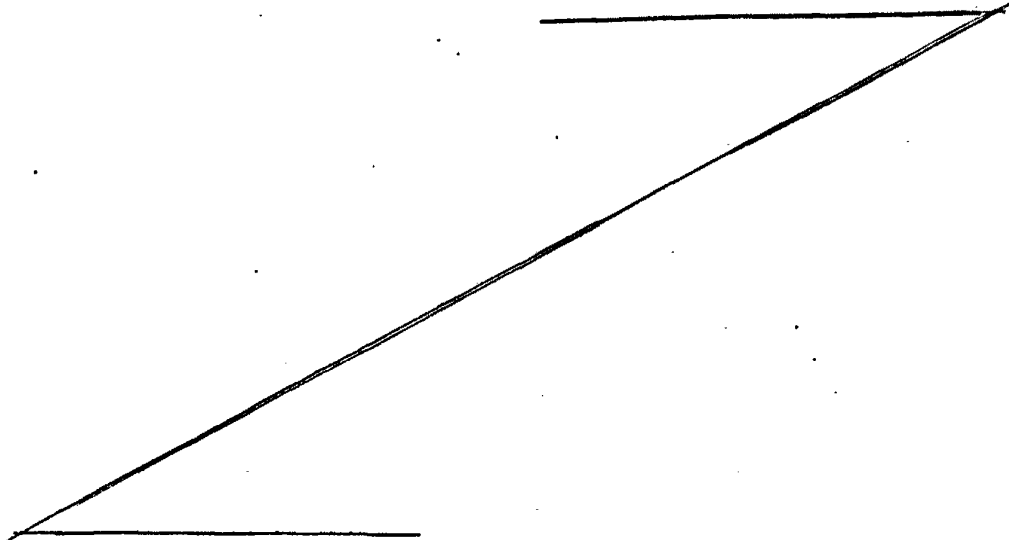


Los compuestos de fórmula I pueden existir ya sea en forma de base libre o de sal de adición de ácido. Las formas de sal de adición de ácido pueden producirse a partir de las formas de base libre en forma de por sí conocida y viceversa.

5 La reacción de un compuesto de fórmula III con una amina de fórmula IV puede efectuarse, p.ej., en un disolvente orgánico inerte, p.ej. un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno, un éter cíclico tal como dioxano o tetrahidrofurano, o alcohol amílico.

10 La temperatura de la reacción puede fluctuar entre 20 y 150°C; la reacción se efectúa preferentemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción al reflujo. El tiempo de reacción depende de la temperatura de la reacción.

15 Los compuestos de fórmula III pueden obtenerse, p.ej., mediante reacción de una sal, p.ej. la sal sódica, del 4-hidroxi- o 7-hidroxi-oxindol correspondiente con una epihalohidrina, p.ej.





epibromhidrina, convenientemente en sulfóxido de dimetilo como disolvente. Una vez finalizada la reacción, la elaboración posterior puede efectuarse vertiendo la mezcla de la reacción en agua y extrayendo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo pueden concentrarse hasta que cristaliza el epoxipropoxi-oxindol.

En cuanto no se describa específicamente la producción de los materiales iniciales, éstos son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos conocidos o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula I no han sido descritos hasta ahora en la literatura. Estos compuestos exhiben propiedades farmacodinámicas interesantes en animales de ensayo, por lo cual su uso está indicado como medicamentos.

En el atrio del conejillo de indias, latiendo espontáneamente, los compuestos exhiben una inhibición del efecto inotrópico positivo de la adrenalina a una concentración de 0,05 a 3 mg/litro. En el ensayo de infusión en el gato anestesiado, a una dosis acumulativa efectiva de 0,01 a 1 mg/kg de peso del cuerpo del animal, los compuestos conducen a una inhibición de la taquicardia e hipotensión causadas por el isoproterenol [1-(3,4-dihidroxifenil)-2-isopropil-aminoetanol].

Por lo tanto, los compuestos tienen un efecto bloqueador sobre los receptores β adrenérgicos.

404174

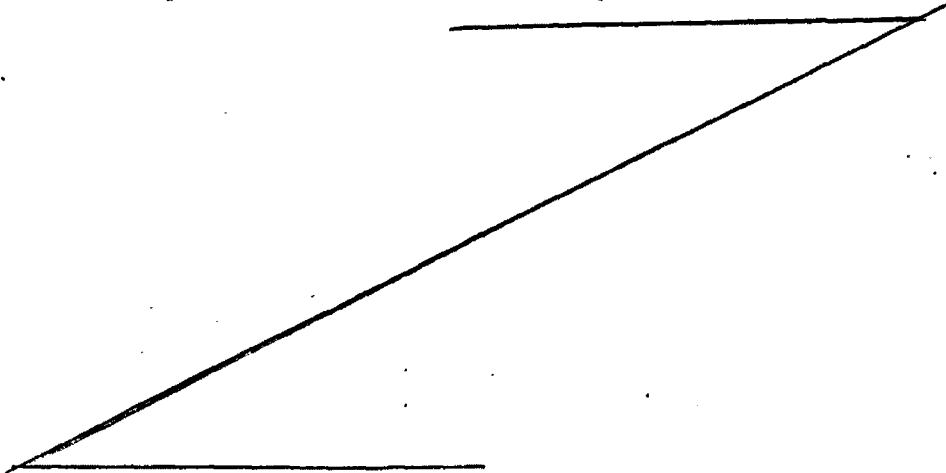


Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado inter alia en la profilaxis y terapia de enfermedades coronarias, particularmente en el tratamiento de Angina pectoris, el síndrome del corazón hipercinético y las condiciones resultantes de una aortoestenosis subvalvular por hipertrofia muscular.

Los ensayos arriba mencionados también indican un efecto antiarrítmico y, por consiguiente, el uso de los compuestos está indicado además en el tratamiento de desórdenes del ritmo cardíaco.

Para los usos arriba mencionados las dosis que se empleen variarán naturalmente dependiendo del compuesto usado, el modo de aplicación y la condición que se va a tratar. Sin embargo, una dosis diaria indicada para aplicación oral de un compuesto de fórmula I es entre 0,3 y 500 mg, aparte de diluyentes o soportes líquidos o sólidos, en el caso de los compuestos de fórmula I puede aplicarse como dosis única o como una dosis dividida de entre 0,1 y 250 mg, 2 a 3 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada.

Los compuestos de fórmula I pueden emplearse como medicamentos por sí mismos o en forma de composiciones farmacéuticas





apropiadas conteniendo diluyentes o soportes farmacéuticos. Una forma adecuada de composición para aplicación oral es una tableta.

Las formas de base libre y de sal de adición de ácido de los compuestos de fórmula I exhiben el mismo tipo de actividad.

5 Ejemplos de formas de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, son las formas de clorhidrato, hidrogenoxalato y oxalato.

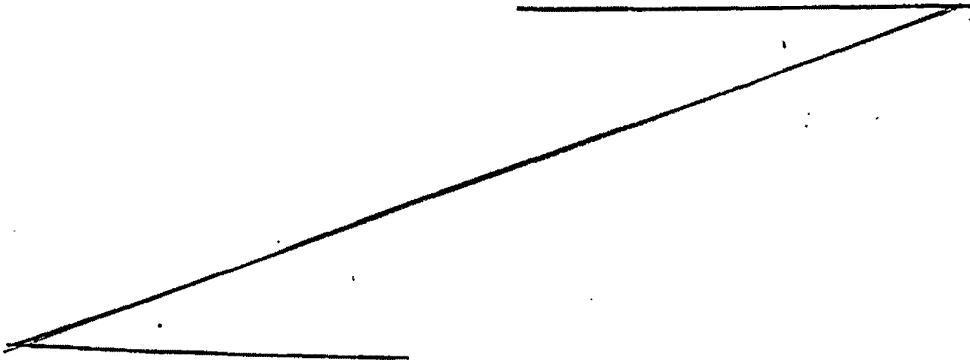
La clase preferida de los compuestos es aquella en donde la cadena lateral aminopropoxi se encuentra en la posición 4 del núcleo oxindólico, particularmente los compuestos en donde R_1 es hidrógeno. Una subclase preferida adicional de tales compuestos es aquella en donde R_2 es alquilo de más de dos átomos de carbono y es ramificada, particularmente en la posición α con relación al átomo de nitrógeno al que está ligada R_2 . Los siguientes son ejemplos de compuestos preferidos específicos:

4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)oxindol,

4-(3-butilamino terc.-2-hidroxiopropoxi)oxindol, y

4-[2-hidroxi-3-(2-metil-3-butin-2-ilamino)propoxi]oxindol.

20 A continuación se describen detalladamente Ejemplos de la presente invención, en los que todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado.



- 9 - 404174



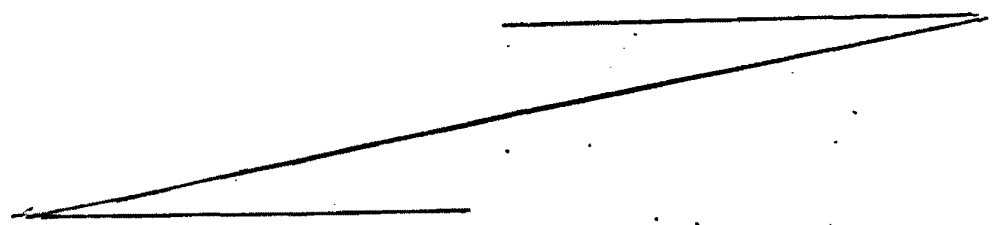
529 / I

EJEMPLO 1: 4-(2-Hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)oxindol
(forma de base libre)

25,5 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)oxindol se recogen en
30 cc de isopropilamina y 100 cc de dioxano, y la mezcla se deja
5 reposar a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de la
reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida, el residuo
de la evaporación se divide a continuación entre acetato de etilo
y ácido tartárico normal, y los extractos de ácido tartárico se
alcalinizan mientras se enfría con hielo. Se extrae con cloruro
10 de metileno, las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio
y se concentran mediante evaporación a presión reducida. La porción
básica resultante se cromatografía luego sobre 100 partes de gel de
sílice básico con cloruro de metileno y 0,2 a 0,5 % de metanol.
El compuesto del título purificado se recristaliza a continuación
15 de etanol. P.F. 170-172°.

El 4-(2,3-epoxipropoxi)oxindol, usado como material
inicial, se produce como sigue:

273 g de 4-hidroxi-oxindol, 1300 cc de sulfóxido de
dimetilo y 55,8 g de hidruro de sodio al 80 % se calientan
20 hasta 60° durante 1 hora y media, luego se añade por gotas a tempe-
ratura ambiente una solución de 376 g de epibromhidrina en 500 cc
de sulfóxido de dimetilo, y se agita durante 16 horas. La solución
de la reacción se vierte dentro de agua, se extrae con acetato de
etilo, y los extractos de acetato de etilo se concentran hasta que
25 se produce la cristalización. P.F. 175-177°.





Los compuestos siguientes pueden producirse en forma análoga a la descrita anteriormente en el Ejemplo 1:

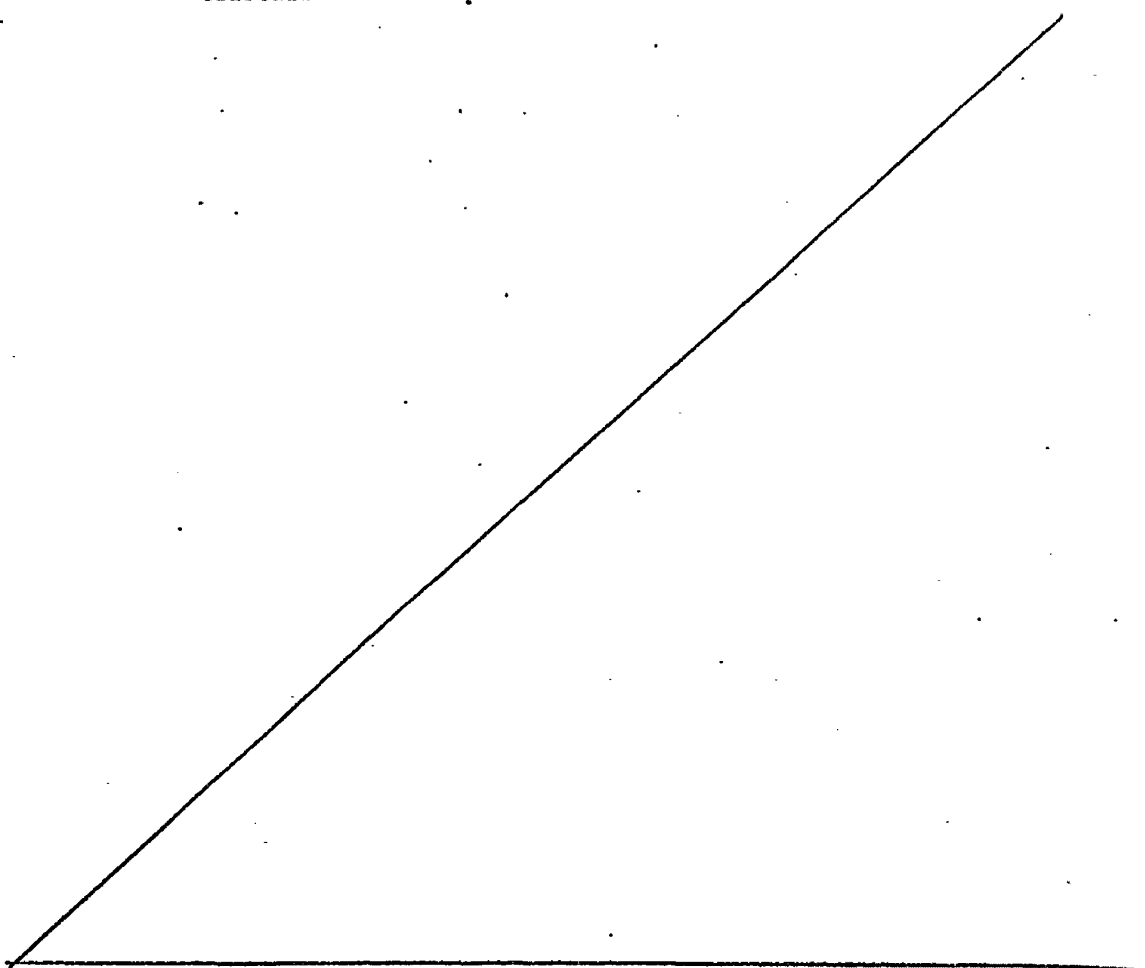
1-metil-4-[3-(p-n-pentoxifenil-n-hexilamino)propoxi]oxindol,

1-metil-4-[3-(n-n-pentilfenil-n-hexilamino)propoxi]oxindol y

5 4-[3-(n-butoxicarbonil-n-hexilamino)propoxi]-1-metil-oxindol.

EJEMPLO 2: 4-(3-Butilamino terc.-2-hidroxi)propoxi)oxindol
(forma de base libre)

2,0 g de 4-(2,3-epoxi)propoxi)oxindol, 6 cc de butil-
amino terc. y 50 cc de dioxano se calientan hasta ebullición
10 durante 18 horas. La solución de la reacción se filtra aún caliente
con la adición de algo de carbón vegetal activo y luego se deja
cristalizar. El compuesto del título tiene un P.F. de 197-198°.



404174^{1c}



EJEMPLO 3: 4-(2-Hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1-metil-oxindol
(forma de base libre)

7,7 g de 4-hidroxi-1-metil-oxindol y 58 g de epíclor-
hidrina se agitan en presencia de 0,45 cc de piperidina a 80°
5 durante 48 horas. El exceso de epíclorhidrina se separa a con-
tinuación mediante destilación a presión reducida, y el 4-(2,3-
epoxipropoxi)-1-metil-oxindol bruto, obtenido como residuo
aceitoso, se recoge en 100 cc de dioxano y 50 cc de isopropilamina,
y se calienta en un autoclave hasta 130° durante 18 horas. La
10 solución de la reacción se evapora hasta sequedad, y el residuo
se extrae entre acetato de etilo y solución normal de ácido
tartárico, las fases combinadas de ácido tartárico se alcalinizan
con solución de sosa cáustica 2 normal mientras se enfría, y se
extraen con cloruro de metileno. Después de secar los extractos
15 de cloruro de metileno sobre sulfato de magnesio y de concentrar
mediante evaporación a presión reducida, el producto bruto
aceitoso se cromatografía sobre gel de sílice con cloruro de
metileno saturado con amoníaco y con la adición de 5 a 10 % de
metanol, y el compuesto del título así purificado se recristaliza
20 de acetato de etilo. P.F. 96-98°.

EJEMPLO 4: 4-[2-Hidroxi-3-(2-metil-3-butin-2-ilamino)propoxi]
oxindol (forma de base libre)

3 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)oxindol, 9 g de



3-amino-3-metil-butino y 40 cc de tetrahidrofurano se calientan hasta ebullición con agitación durante 2 días. La solución caliente se filtra y se deja cristalizar. El compuesto del título tiene un P.F. de 172-174°.

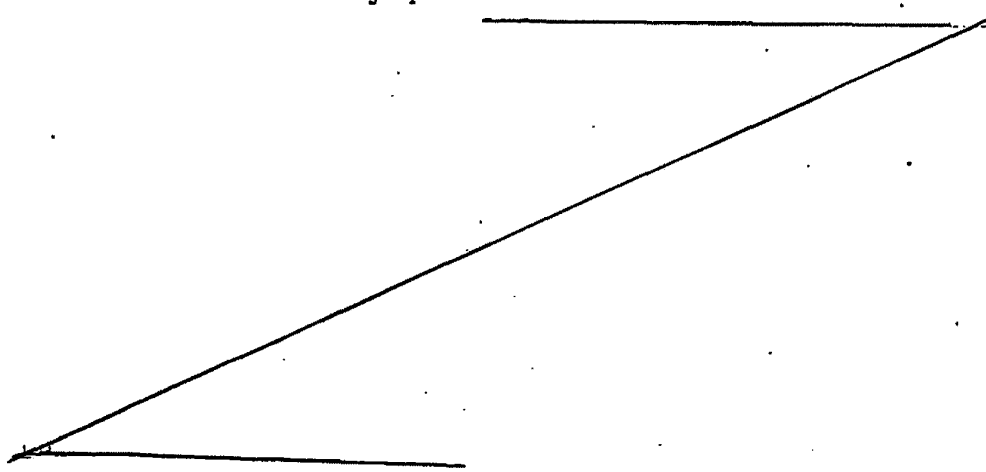
5 EJEMPLO 5: Ester etílico del ácido 2-metil-2-[2-hidroxi-3-(4-oxindoliloxi)propilamino]propiónico
(forma de base libre)

El procedimiento se efectúa tal como se describe en el Ejemplo 4, excepto que se usa éster etílico del ácido α -amino-
10 isobutírico en lugar de 3-amino-3-metil-butino. El compuesto del título cristaliza de éter. P.F. 158-160°.

EJEMPLO 6: 4-[2-Hidroxi-3-(2-metil-3-butin-2-ilamino)propoxil oxindol (forma de base libre)

15 El procedimiento se efectúa tal como se describe en el Ejemplo 4, excepto que se reacciona 4-(2,3-epoxipropoxi)oxindol puro con 3-amino-3-metil-butino, con lo cual se obtiene el compuesto del título con un P.F. de 172-174°.

Los compuestos siguientes se obtienen en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1:



404174



24

- 13 -

7-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)oxindol (forma de base libre), P.F. 139-142^o, mediante reacción de 7-(2,3-epoxipropoxi)oxindol con isopropilamina;

4-(3-ciclopentilamino-2-hidroxi-3-propoxi)oxindol (forma de base libre), P.F. 164-166^o, mediante reacción de 4-(2,3-epoxipropoxi)oxindol con ciclopentilamina;

4- 2-hidroxi-3-[2-(4-metoxifenil)etilamino]propoxi oxindol (forma de base libre), P.F. 151-153^o, mediante reacción de 4-(2,3-epoxipropoxi)oxindol con 2-(4-metoxifenil)etilamina.

MATERIALES INICIALES

El 4-[2-hidroxi-3-(2-metil-3-butil-2-ilamino)propoxi]oxindol, usado como material inicial, puede obtenerse, p.ej., como sigue: 3 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)oxindol, 9 g de 3-amino-3-metilbutino y 40 cc de tetrahidrofurano se calientan hasta ebullición con agitación durante 2 días. La solución caliente se filtra y se deja cristalizar. Se obtiene 4-[2-hidroxi-3-(2-metil-3-butil-2-ilamino)propoxi]oxindol con un P.F. de 172-174^o.

EjemPlo 7: 4-[2-hidroxi-3-(2-metil-4-fenil-2-butilamino)propoxi]oxindol

2,0 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)oxindol, 6,5 g de 2-amino-2-metil-4-fenilbutano y 70 cc de dioxano se calientan

**POOR
QUALITY**

404174



-14-

5 hasta 150° en un autoclave durante 18 horas. La mezcla se evapora hasta sequedad a presión reducida, a continuación se extrae con acetato de etilo y ácido tartárico 1 normal, y los extractos de ácido tartárico se alcalinizan con solución 5 normal de sosa cáustica mientras se enfría con hielo. Se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra mediante evaporación a presión reducida. El compuesto del título obtenido como residuo se recristaliza de acetato de etilo. P.F. 141-143°.

10

EJEMPLO 8: 4- $\bar{2}$ -hidroxi-3-(3-pentilamino)propoxi7-oxindol

15

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el Ejemplo 7, excepto que se usa 3-pentilamina en lugar de 2-amino-2-metil-4-fenilbutano. El compuesto del título cristaliza de acetato de etilo en drusas con un P.F. 122-125°.

N O T A .-

20

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 Suiza, bajo el número 9247/71, de fecha de 24 de junio de 1.971, 9248/71, de fecha de 24 de junio de 1.971 y 9251/71, de fecha de 24 de junio de 1.971, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Conve-

25

30

404174

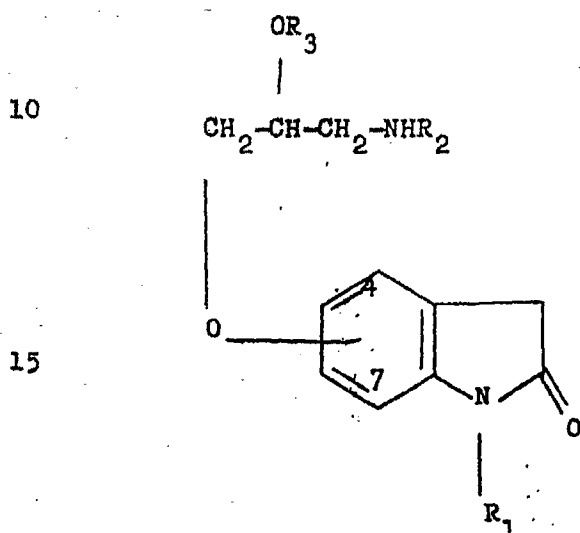


-15-

nios 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 LA OBTENCION DE OXINDOLES SUSTITUI-

5 DOS; caracterizándose por lo siguiente:

1a.- Procedimiento para la obtención de oxindoles sustituidos, de fórmula I,



20 en donde R_1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxialquilo de 3 a 10 átomos de carbono, el átomo de oxígeno del mismo estando separado del átomo de nitrógeno por a

25 lo menos dos átomos de carbono; fenilalquilo de 8 a 12 átomos de carbono, el fenilo estando separado del átomo de nitrógeno por a lo menos dos átomos de carbono; fenilalquilo de 8 a 12 átomos de carbono, mono-

30 substituído por alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, el fenilo estando

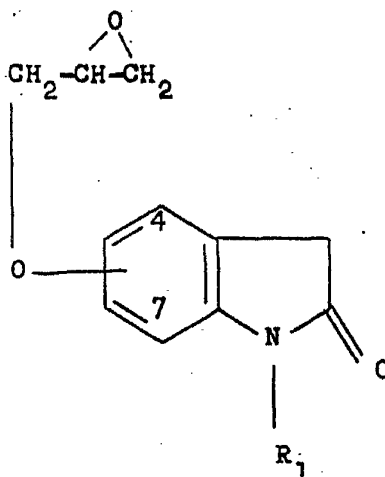




separado del átomo de nitrógeno por a lo menos dos átomos de carbono; alquilino de 2 a 7 átomos de carbono; o carbalcoxialquilo, cuyo sustituyente alcoxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y cuyo sustituyente alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono; R_3 es hidrógeno, y en donde la cadena lateral aminopropoxi se encuentra en la posición 4 ó 7 del núcleo oxindólico, caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula III,

10

15



III

20

en donde R_1 tiene el significado arriba indicado, y la cadena lateral epoxipropoxi se encuentra en la posición 4 ó 7 del núcleo oxindólico, con una amina de fórmula IV,

25



IV

en donde R_2 tiene el significado arriba indicado, de preferencia en un solvente orgánico inerte, preferiblemente a una temperatura de 20 a 150°C.

30

2a.- Procedimiento para la obtención de oxindoles sustituidos; tal y como queda sus-



404174



-17-

tancialmente descrito en la presente Memoria e ilustrado.

Esta Memoria consta de 17 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 DIC. 1974

SANDOZ, A.G.

GÓMEZ FERRAZ Y CAÑAS
p. p. Firmado: L. Gómez Ferraz