

409281

PATENTE DE INVENCION

Case Nº 24.043/A.

409281



F.e 16-7-75

Int. Cl.: C07D, A61K

Memoria Descriptiva

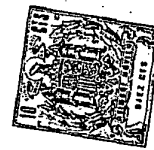
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 3-2-(4-FENIL-1-PIPERAZINIL)
ETIL7INDOLINAS.

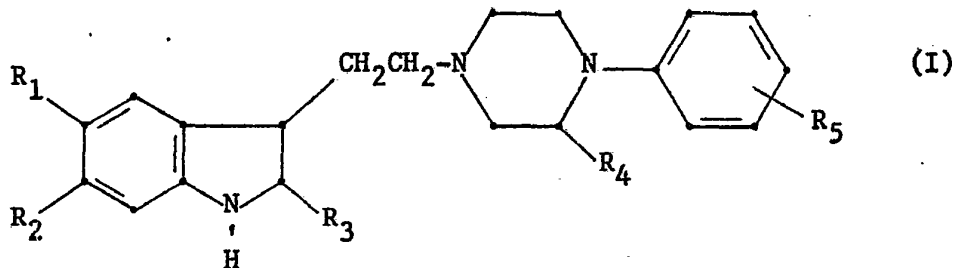
Solicitante: AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevas 3-2-(4-fenil-1-piperazinil)etil7indolinas sustituidas. Las nuevas 3-2-(4-fenil-1-piperazinil)etil7indolinas sustituidas obtenidas por la

5. presente invención pueden representarse mediante la si-



guiente 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- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-etil $\overline{7}$ -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

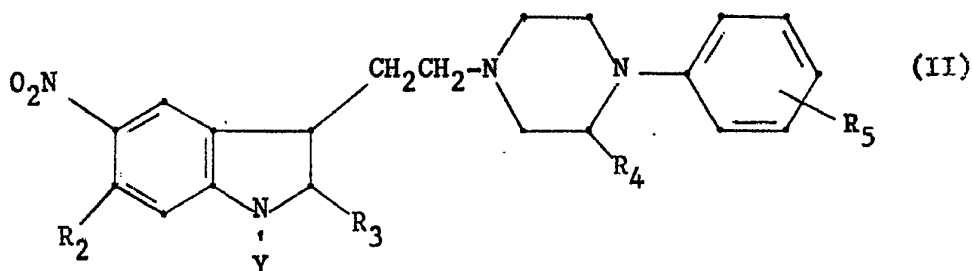
25. ácido, formadas por mezcla de la base libre orgánica con hasta tres equivalentes de un ácido, adecuadamente en un solvente neutro, se forman con ácidos tales como sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, sulfámico, cítrico,

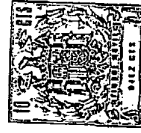
30. maleico, fumárico, tartárico, acético, benzoico, glu-



5. cónico, 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
10. de compuestos incluyendo cloruro de benzoilo, 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
15. las 3-[2-(4-fenil-1-piperazinil)-etil]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.
- 20.

25. El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula I, comprende reducir un compuesto de fórmula:



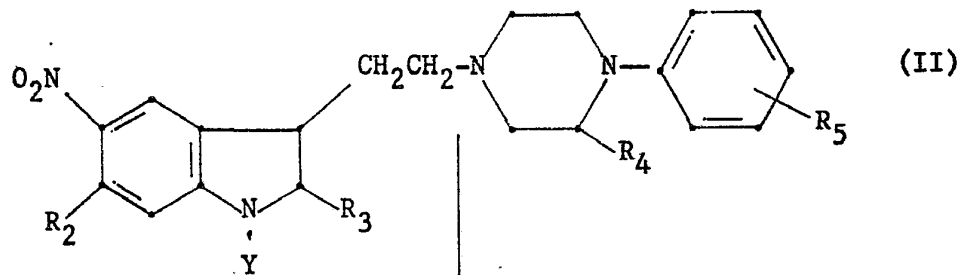


en la que R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se definen como anteriormente e Y es alcanilo inferior o benzoilo, para formar el correspondiente compuesto amino, el cual, si se desea, puede alquilarse para formar el correspondiente derivado dialquilamino, tras lo cual el grupo -acilo se separa por hidrólisis ácida o básica.

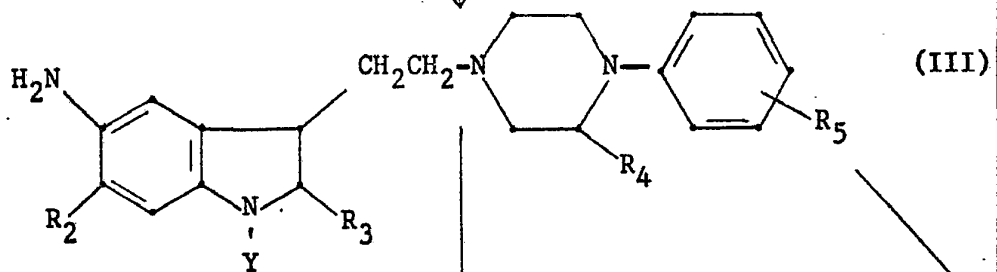
5.

El procedimiento de la invención se indica por el siguiente esquema de reacción:

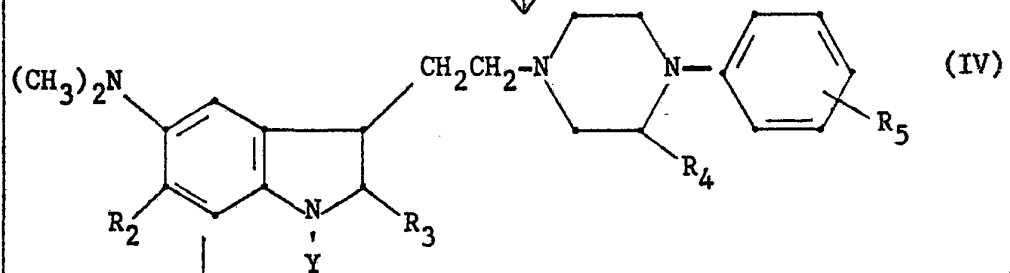
10.



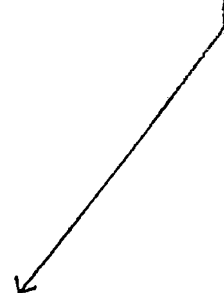
15.



20.



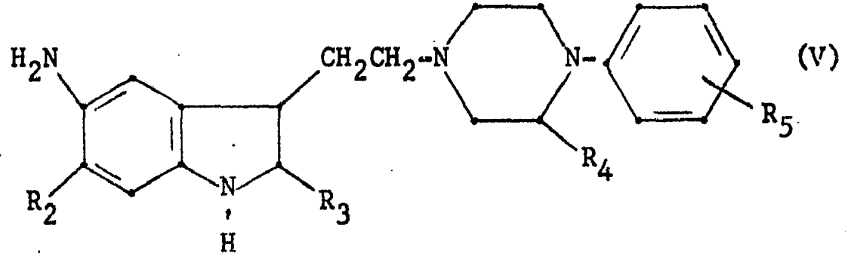
25.



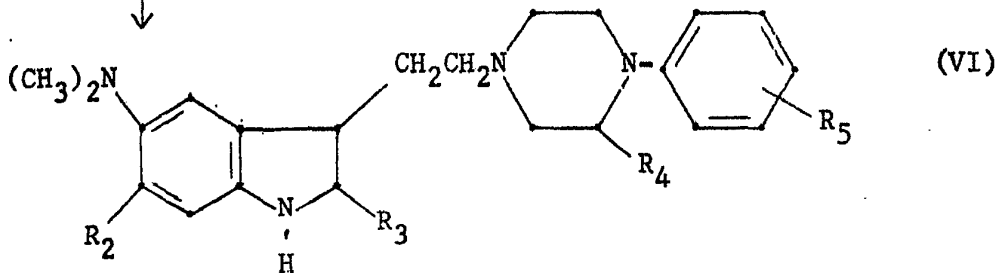


409281

5.



10.



en donde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e Y se definen como anteriormente.

15.

La reducción de 1-acilo-5-nitroindolina etilamina (II) proporciona la 1-acilo-5-aminoindolina etilamina (III). Esta reducción puede realizarse utilizando un metal en ácido mineral o catalíticamente. Este último procedimiento es particularmente ventajoso. La metilación de 1-acilo-5-aminoindolina etilamina (III) con formaldehído y ácido fórmico, de acuerdo con el procedimiento de Eschweiler-Clarke, da los derivados 1-acilo-5-dimetilamino (IV). La hidrólisis con ácido mineral de los derivados 1-acilo (III) y (IV) proporciona los derivados 5-aminoindolina etilamina (V) y 5-dimetilamino (VI), respectivamente.

20.

25.

30.

La reducción catalítica, que es especialmente apropiada para la reducción de los compuestos de partida de indol, puede lograrse en un solvente para el compuesto de partida de indol en presencia de un catalizador me-



- tálico y gas hidrógeno a presiones de atmosférica a super-atmosférica. Ordinariamente, la reducción se lleva a cabo convenientemente a presiones de hidrógeno de aproximadamente una a aproximadamente cuatro atmósferas. Las temperaturas no parecen ser críticas en la hidrogenación catalítica. Se prefieren temperaturas de 0° C. a 50° C, y generalmente temperatura ambiente, ya que ésta generalmente dan mejores resultados. El catalizador metálico puede ser del mismo tipo de metal base, tal como cromito de níquel o cobre, o puede ser del tipo de metal noble, tal como platino, paladio o rodio finamente dividido. Los catalizadores metálicos novedosos se emplean ventajosamente en un portador tal como alúmina finamente dividida, carbón activado, tierra de diatomeas, etc., en cuya forma son comúnmente obtenibles. La hidrogenación se lleva a cabo hasta que se absorbe la deseada cantidad de gas hidrógeno en cuyo momento se detiene la hidrogenación. Los solventes seleccionados para la reducción catalítica pueden ser inertes a la reacción, es decir, no son capaces de reaccionar con el material de partida, producto, o hidrógeno bajo las condiciones de la reacción. Puede utilizarse una variedad de solventes para este propósito y un mínimo de experimentación de laboratorio permitirá la selección de un solvente adecuado para cualquier compuesto de partida de indol específico. Generalmente, la reducción catalítica puede llevarse a cabo en solventes tales como agua; alcanoles inferiores, por ejemplo metanol, etanol, alcoholes inferiores de alcoxi inferior; por ejemplo 2-metoxietanol, 2-etoxietanol; tetrahidrofurano; dioxano; dimetilformamida, etc.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

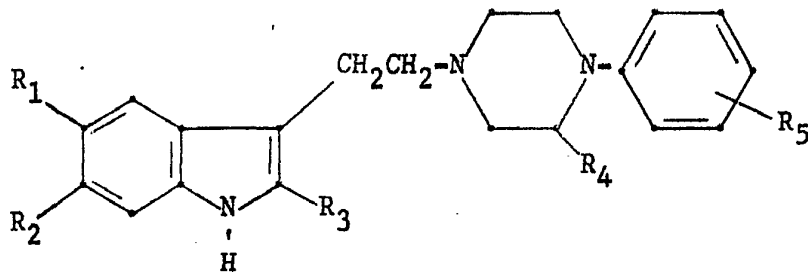


409281

Sin embargo, generalmente es ventajoso agregar un ácido fuerte a los solventes inertes a la reacción. Acidos apropiados son clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fluobórico, y similares. Cuando tal ácido está presente en el sistema de reducción parece probable que el equilibrio entre el indol y su sal de indolenina se establece como se muestra en la siguiente ecuación:

5.

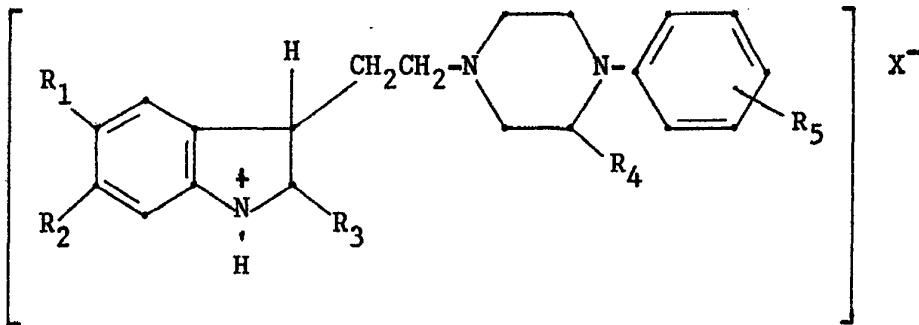
10.



15.



20.



25.

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son como se ha definido anteriormente y X^- es el contra-ion del ácido fuerte, por ejemplo Cl^- , Br^- , SO_4^{--} , BF_4^{--} , etc. La reducción ocurre lo más probablemente en la sal de indolenina, y a medida que esta sustancia se convierte en las indolinas, el equilibrio precedente cambia del indol a la indolenina.

30.

Puede utilizarse una variedad de agentes reductores químicos en el nuevo procedimiento de reducción



- de la presente invención. Estos incluyen reducción con metales activos en ácido mineral, por ejemplo zinc, estaño, o hierro en ácido clorhídrico; y reducción con pares metálicos tales como par de cobre-zinc, par de estaño-mercurio, amalgama de aluminio, o amalgama de magnesio. De éstos, se prefiere la reducción con estaño y ácido clorhídrico. Cuando se utilizan sistemas acuosos en las reducciones químicas precedentemente mencionadas, es a veces deseable utilizar un solvente orgánico miscible en agua, particularmente cuando el compuesto de partida de indol es de solubilidad limitada en la mezcla de reacción. El solvente miscible en agua no altera el curso de la reducción pero simplemente provee para una reducción más eficaz, por ejemplo, un tiempo de reacción más corto proveyendo un contacto íntimo de los reactivos. Es obtenible un amplio número de tales solventes para este propósito e incluyen, entre otros, dimetil formamida, dimetoxi etano, metanol, etanol, dioxano, tetrahidrofurano y similares.
- Los productos se obtienen a partir de las mezclas de reacción de reducción mediante procedimientos comunes. Por ejemplo, los productos pueden aislarse a partir de las mezclas de reacción de hidrogenación catalítica, luego de filtración del catalizador, por precipitación con un solvente tal como éter o hexano o por concentración, generalmente bajo presión reducida, o por combinación de éstos. La elaboración de las mezclas de reacción de reducción química para obtener los productos deseados también puede lograrse por procedimientos conocidos tales como precipitación, concentración, extracción por solvente, combinaciones de estos procedimientos. Lue-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



5. go de aislación los productos pueden purificarse mediante cualquiera de los métodos generalmente conocidos para purificación de los compuestos de indol. Estos incluyen la cristalización con varios solventes y sistemas de solventes mixtos, técnicas cromatográficas, y distribución a contracorriente, todos los cuales son generalmente empleados para este propósito.

10. 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).

15. 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 motriz (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).

20. 25.

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



a continuación.

TABLA I

	Compuesto	DDM ₅₀ (mg/kg.)
5.	Dimaleato de 3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etil $\overline{7}$ -indolina	13
	Triclorhidrato de 3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(o-metoxifenil)-1-piperazinil $\overline{7}$ etil $\overline{7}$ -indolina	7
	5,6-dimetoxi-2-metil-3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etil $\overline{7}$ indolina	0,2
10.	Difumarato de 6,7-dihidro-7- $\left\{2-\overline{4}-(o\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\overline{7}\text{etil}\right\}$ -5H-1,3-dioxo-1o-4,5-f $\overline{7}$ indol	1,1
	5-metoxi-2-metil-3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etil $\overline{7}$ indolina	12
15.	5-metoxi-2-metil-3- $\left\{2-\overline{4}-(o\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\overline{7}\text{etil}\right\}$ indolina	25
	5-metoxi-3- $\left\{2-\overline{4}-(o\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\overline{7}\text{etil}\right\}$ -2-metil-6-nitroindolina	19
	Diclorhidrato de 3- $\left\{2-\overline{4}-(o\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\overline{7}\text{etil}\right\}$ -5-nitroindolina	6
20.	Triclorhidrato de 5,6-dimetoxi-3- $\left\{2-\overline{4}-(o\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\overline{7}\text{etil}\right\}$ indolina	9

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

25.

EJEMPLO 1

Preparación de 1-acetil-3- $\left\{2-\overline{4}-(o\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\overline{7}\text{etil}\right\}$ -5-nitroindolina

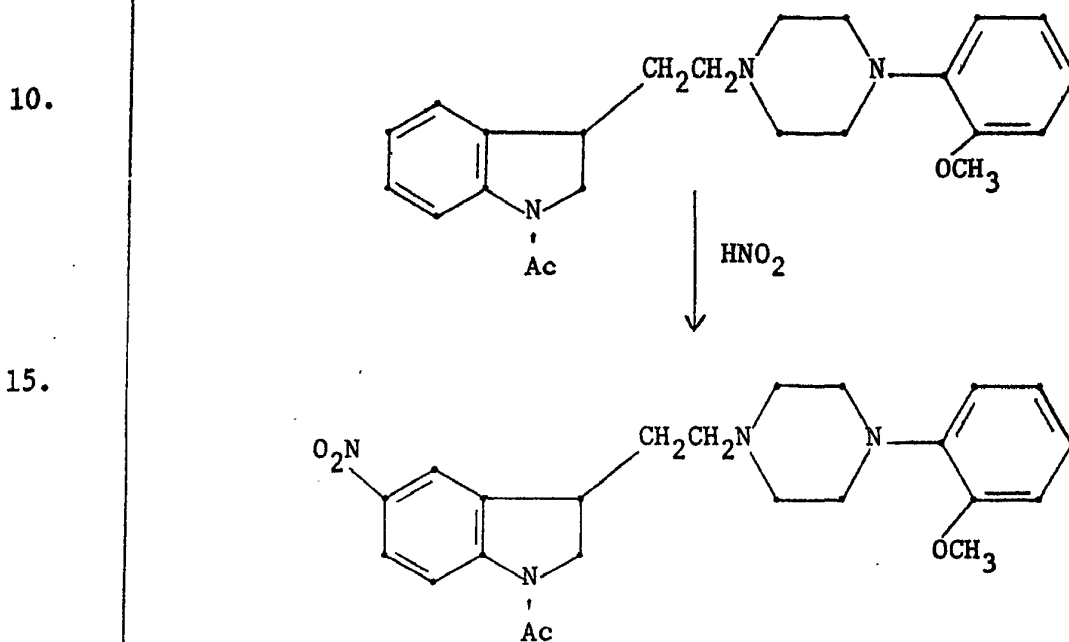
30.

Una solución de 3,79 g. (0,01 mol de 1-acetil-3- $\left\{2-\overline{4}-(o\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\overline{7}\text{etil}\right\}$ indolina en 30 ml de ácido acético glacial se trata con 6,25 ml de ácido

409281



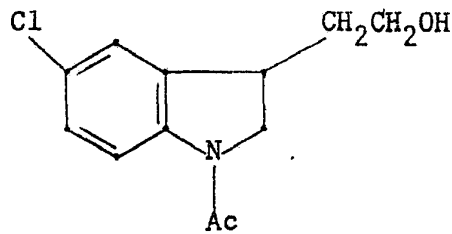
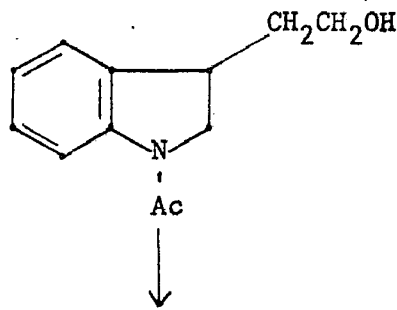
5. nítrico fumante al 90 % a 15° C. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se vierte una lechada de carbonato de potasio. La mezcla se extrae con cloruro de metileno y el extracto se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se cristaliza con acetona-éter para dar cristales amarillos, p.f. 141 - 143° C.



EJEMPLO 2

Preparación de 1-acetil-3-(2-bromoetil)-5-cloroindolina

25. Una solución de 1,55 g. (22 mmol) de cloro en 25 ml de ácido acético glacial se agrega a una solución agitada de 5,34 g. (20 mmol) de 1-acetil-3-(2-bromoetil) indolina en 20 ml de ácido acético. La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se diluye con agua. El sólido se recristaliza con acetona-hexano para dar cristales, p.f. 117 - 120° C.



EJEMPLO 3

Preparación de 5,6-dimetoxi-2-metil-3- β -(4-fenil-1-piperazinil)etilindolina

15. De la manera descrita en el Ejemplo 1, una solución de 7,02 g. (20 mmol) de 5-metoxi-2-metil-3- β -(4-fenil-1-piperazinil)etilindolina en 50 ml de ácido acético glacial se trata con 12,5 ml de ácido nítrico fumante al 90 % a temperatura ambiente durante 1 hora la 5-metoxi-2-metil-6-nitro-3- β -(4-fenil-1-piperazinil)etilindolina que resulta se disuelve en 50 ml de etanol y se agita bajo hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón al 10 %. Cuando la absorción de hidrógeno concluye, la mezcla se filtra y la eliminación del solvente da 6-amino-5-metoxi-2-metil-3- β -(4-fenil-1-piperazinil)etilindolina.
- 20.
- 25.

Una solución de 5,75 g. (15,7 mmol) de la 6-amino-5-metoxi-2-metil-3- β -(4-fenil-1-piperazinil)etilindolina precedente en 16 ml de ácido sulfúrico 98 % y 14 ml de agua se enfría a 5°. Una solución acuosa de 1,1 g.

30.

409281

- 13 -

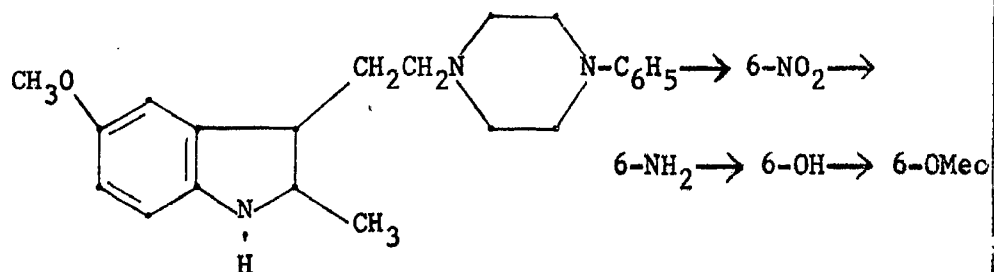


5. (16 mmol) de nitrito de sodio se agrega gota a gota en 20 minutos. La solución que resulte se agrega gota a gota a una solución en ebullición de 40 g. de sulfato cúprico en 40 ml de agua, el pH de la solución se lleva a 6,0 por adición de hidróxido de sodio sólido y se extrae con éter. Evaporación de los extractos da 6-hidroxi-5-metoxi-2-metil-3- β -(4-fenil-1-piperazinil)-etilindolina.

10. Una solución de 1,83 g. (5,0 mmol) de la 6-hidroxi-5-metoxi-2-metil-3- β -(4-fenil-1-piperazinil)-etilindolina y 700 mg (5,5 mmol) de sulfato de dimetilo en 25 ml de acetona se calienta a temperatura de reflujo con 1,5 g. de carbonato de potasio anhidro durante 2 horas. La mezcla se filtra, y el filtrado se evapora el residuo se disuelve en éter, y esta solución se lava con

15. agua, se seca y se evapora. El residuo se cristaliza con éter para dar 5,6-dimetoxi-2-metil-3- β -(4-fenil-1-piperazinil)etilindolina como cristales blancos, punto de fusión 112 - 113° C.

20.

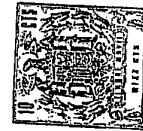


25.

EJEMPLO 4

Preparación de 3- β -(4-fenil-1-piperazinil)etilindolina

30. Una solución de 4,4 g. de 1-acetil-3- β -(4-fenil-1-piperazinil)etilindolina y 80 ml de 6N hidroclore ácido se calienta bajo reflujo durante 30 minutos. La



5. 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 5

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

15. De acuerdo con la manera descrita en el Ejemplo 4, 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 6

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 $\overline{4,5-f}$ indol difumarato

20. 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 $\overline{4,5-f}$ indol y 10 ml de ácido clorhídrico 6N se calienta a reflujo durante 15 minutos. La solución se trata con carbón activado, se filtra y se evapora bajo presión reducida.
25. 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. El vidrio residual se disuelve en agua. La solución acuosa se vuelve alcalina con hidróxido de sodio 10N, y
30. se extrae con acetato de etilo. La solución de acetato de

409281

- 15 -



etilo se evapora bajo presión reducida proporcionando 6,7-dihidro-7- $\left\{2-\text{/}\overline{4}\text{-}(\underline{o}\text{-metoxifenil})\text{piperazinil/etil}\right\}$ -5H-1,3-dioxolo $\text{/}\overline{4},5\text{-}\underline{f}$ /indol, cuyo difumarato tiene un punto de fusión de 193 - 195° C.

5.

EJEMPLO 7

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

Una solución de 530 mg de 5-acetil-6,7-dihidro-7- $\left\{2-\text{/}\overline{3}\text{-metil-4-(p-tolil)piperazinil/etil}\right\}$ -5H-1,3-dioxolo $\text{/}\overline{4},5\text{-}\underline{f}$ /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- $\left\{2-\text{/}\overline{3}\text{-metil-4-(p-tolil)piperazinil/etil}\right\}$ -5H-1,3-dioxolo $\text{/}\overline{4},5\text{-}\underline{f}$ /indol, p.f. 219 - 224° C.

10.

15.

EJEMPLO 8

20. Preparación de 6,7-dihidro-7- $\left\{2-\text{/}\overline{4}\text{-(m-tolil)piperazinil/etil}\right\}$ -5H-1,3-dioxolo $\text{/}\overline{4},5\text{-}\underline{f}$ /indol

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

25.

EJEMPLO 9

30. Preparación de 5-bromo-3- $\left\{2-\text{/}\overline{4}\text{-(o-metoxifenil)-1-piperazinil/etil}\right\}$ indolina



5. De la manera descrita en Ejemplo 7 una solución de 1-acetil-5-bromo-3-(2-[4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil]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-[4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil]etil)indolina.

EJEMPLO 10

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

15. De la manera descrita en el Ejemplo 7, a partir de 500 mg de 5-acetil-6,7-dihidro-7-(2-[4-(o-tolil)piperazinil]etil)-5H-1,3-dioxolo[4,5-f]indolina y 10 ml de ácido clorhídrico 6N se obtiene 6,7-dihidro-7-(2-[4-(o-tolil)piperazinil]etil)-5H-1,3-dioxolo[4,5-f]indol.

EJEMPLO 11

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

20. De la manera descrita en el Ejemplo 4, a partir de 1,86 g. (4,7 mmol) de 1-acetil-5-metoxi-2-metil-3-[2-(4-fenil-1-piperazinil)etil]indolina y 60 ml de ácido clorhídrico 6N se obtiene 5-metoxi-2-metil-3-[2-(4-fenil-1-piperazinil)etil]indolina como cristales blancos, p.f. 64 - 67° C.

25. EJEMPLO 12

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

30. De la manera descrita en el Ejemplo 4, 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

409281



ml de ácido clorhídrico 6N se obtiene 5-metoxi-3-{2- $\overline{4}$ -
(o-metoxifenil)-1-piperazinil $\overline{7}$ etil}-2-metil-indolina co-
mo cristales blancos, p.f. 92 - 93° C.

EJEMPLO 13

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

De la manera descrita en el Ejemplo 4, a par-
tir de 1,25 g. (2,9 mmol) de 1-acetil-3-{2- $\overline{4}$ -(o-clorofe-
nil)-1-piperazinil $\overline{7}$ etil}-5-metoxi-2-metilindolina y 50 ml
10. de ácido clorhídrico 6N se obtiene 3-{2- $\overline{4}$ -(o-clorofenil)
-1-piperazinil $\overline{7}$ etil}-5-metoxi-2-metilindolina como cris-
tales blancuzcos, p.f. 109 - 110° C.

EJEMPLO 14

15. Preparación de 5,6-dimetoxi-2-metil-3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-pipe-
razinil)etil $\overline{7}$ indolina

Una solución de 0,32 g. (0,00066 mol) de 1-ben-
zoil-5,6-dimetoxi-2-metil-3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-
etil $\overline{7}$ indolina en 10 ml de ácido clorhídrico 6N se agita
bajo reflujo durante 30 minutos y luego se vierte en 50
20. 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 se seca
sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta un aceite
amarillo. Cristalización con éter proporciona 5,6-dimeto-
xi-2-metil-3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etil $\overline{7}$ indolina, p.f.
25. 112 - 113° C.

EJEMPLO 15

30. Preparación de 5-metoxi-2-metil-3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazi-
nil)etil $\overline{7}$ indolina

De la manera descrita en el Ejemplo 4 una so-



- lución de 5-metoxi-2-metil-3- $\left[2-(4\text{-fenil-1-piperazinil})\text{-etil}\right]$ -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- $\left[2-(4\text{-fenil-1-piperazinil})\text{-etil}\right]$ indolina como cristales blancos, p.f. 64 - 67° C.

EJEMPLO 16

Preparación de 5-metoxi-3- $\left\{2-\left[4-(o\text{-metoxifenil})\text{-1-piperazinil}\right]\text{-etil}\right\}$ -2-metilindolina

10. De la manera descrita en el Ejemplo 4 una solución de 5-metoxi-3- $\left\{2-\left[4-(o\text{-metoxifenil})\text{-1-piperazinil}\right]\text{-etil}\right\}$ -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- $\left\{2-\left[4-(o\text{-metoxifenil})\text{-1-piperazinil}\right]\text{-etil}\right\}$ -2-metilindolina como cristales blancos, p.f. 90 - 93° C.

EJEMPLO 17

Preparación de 3- $\left\{2-\left[4-(o\text{-metoxifenil})\text{-1-piperazinil}\right]\text{-etil}\right\}$ -5-nitroindolina

20. Una mezcla de 1,0 g. (0,0024 mol) de 1-acetil-3- $\left\{2-\left[4-(o\text{-metoxifenil})\text{-1-piperazinil}\right]\text{-etil}\right\}$ -5-nitroindolina y 20 ml de ácido clorhídrico 6N se agita bajo reflujo durante 15 minutos. Concentración proporciona un aceite amarillo que se cristaliza con metanol-etanol para proporcionar diclorhidrato de 3- $\left\{2-\left[4-(o\text{-metoxifenil})\text{-1-piperazinil}\right]\text{-etil}\right\}$ -5-nitroindolina, p.f. 243 - 246° C. desc.

EJEMPLO 18

Preparación de 1-acetil-3- $\left\{2-\left[4-(o\text{-metoxifenil})\text{-1-piperazinil}\right]\text{-etil}\right\}$ -5-aminoindolina

30. Una mezcla de 1,0 g. (0,0024 mol) de 1-acetil-

409281

- 19 -



5. 3- $\left\{2-\left[4-(\underline{o}\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\right]\text{etil}\right\}$ -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- $\left\{2-\left[4-(\underline{o}\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\right]\text{etil}\right\}$ -5-aminoindolina como un aceite amarillo.
- 10.

EJEMPLO 19

15. Preparación de 3- $\left\{2-\left[4-(\underline{o}\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\right]\text{etil}\right\}$ -5-aminoindolina

- Una solución de 0,80 g. (0,0023 mol) de 1-acetil-3- $\left\{2-\left[4-(\underline{o}\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\right]\text{etil}\right\}$ -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 clorhidrato de 3- $\left\{2-\left[4-(\underline{o}\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\right]\text{etil}\right\}$ -5-aminoindolina, p.f. 185 - 195° C. desc.
- 20.

EJEMPLO 20

25. Preparación de 5-amino-3- $\left\{2-\left[4-(\underline{o}\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\right]\text{etil}\right\}$ indolina

- De una manera descrita en el Ejemplo 7 una solución de N- $\left\{1\text{-acetil-}3-\left[2-(4-\underline{o}\text{-metoxifenil-}1\text{-piperazinil})\text{-etil}\right]-5\text{-indolinil}\right\}$ acetamida en ácido clorhídrico 6N se
- 30.

409281



calienta a temperatura de reflujo durante 15 minutos. Eliminación del solvente proporciona un polvo gris p.f. 183 - 190° C. desc.

EJEMPLO 21

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

Una mezcla de 0,39 g. (0,0010 mol) de 1-acetil-3-{2-4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil7etil}-5-aminoindolina, 2,2 ml de ácido fórmico, y 0,23 ml de formaldehido

10. 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

15. seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra para proporcionar 1-acetil-3-{2-4-o-metoxifenil)-1-piperazinil7etil}-5-dimetilaminoindolina como una goma amarilla.

EJEMPLO 22

20. Preparación de 3-{2-4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil7etil}-5-dimetilaminoindolina

De la manera descrita en el Ejemplo 7, 1-acetil-3-{2-4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil7etil}-5-dimetilaminoindolina se hidroliza a 3-{2-4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil7etil}-5-dimetilaminoindolina.

25. EJEMPLO 23

Preparación de 5,6-dimetoxi-3-{2-4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil7etil}indolina

30. De una manera descrita en el Ejemplo 7 una solución de 2,57 g. (5,85 mol) de 1-acetil-5,6-dimetoxi-3-{2-4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil7etil}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- $\overline{4}$ -(o-metoxifenil)-1-piperazinil $\overline{7}$ etil}indolina como un vidrio.

5.

EJEMPLO 24

Preparación de 5,6-dimetoxi-2-metil-3-{2- $\overline{4}$ -(m-trifluorometilfenil)-1-piperazinil $\overline{7}$ etil}indolina

De la manera descrita en el Ejemplo 7 una solución de 1-benzoil-5,6-dimetoxi-2-metil-3-{2- $\overline{4}$ -(m-trifluorometilfenil)-1-piperazinil $\overline{7}$ 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- $\overline{4}$ -(m-trifluorometilfenil)-1-piperazinil $\overline{7}$ etil}indolina.

15.

EJEMPLO 25

Preparación de 5-cloro-3-{2- $\overline{4}$ -(m-tolil)-3-metil-1-piperazinil $\overline{7}$ etil}indolina

De la manera descrita en el Ejemplo 7 una solución de 1-acetil-5-cloro-3-{2- $\overline{3}$ -(m-tolil)-3-metil-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 del producto.

20.

EJEMPLO 26

Preparación de 5,6-dimetoxi-3-{2- $\overline{4}$ -(p-metoxifenil)-3-metil-1-piperazinil $\overline{7}$ etil}indolina

25.

De la manera descrita en el Ejemplo 7 una solución de 1-acetil-5,6-dimetoxi-3-{2- $\overline{4}$ -(p-metoxifenil)-3-metil-1-piperazinil $\overline{7}$ etil}indolina en ácido clorhídrico 6N se calienta a temperatura de reflujo durante 15 minu-

30.



tos. Eliminación del solvente proporciona la sal de clorhidrato de 5,6-dimetoxi-3-{2- $\overline{2}$ -4-(p-metoxifenil)-3-metil-1-piperazinil/etil}indolina.

EJEMPLO 27

5. Preparación de 5,6-dimetoxi-3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etil/indolina
-

De una manera descrita en el Ejemplo 7 una solución de 1-acetil-5,6-dimetoxi-3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etil/indolina en ácido clorhídrico 6N se calienta a temperatura de reflujo durante 15 minutos. Eliminación del solvente proporciona triclорhidrato de 5,6-dimetoxi-3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-etil/indolina.

EJEMPLO 28

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

De la manera descrita en el Ejemplo 4 una solución de 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etil/indolina en ácido clorhídrico 6N se calienta a temperatura de reflujo durante 15 minutos. El producto se obtiene como cristales blancos, p.f. 64 - 67° C.

N O T A

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 octubre de 1971, bajo el número Ser. No. 147.700; acogién-

409281

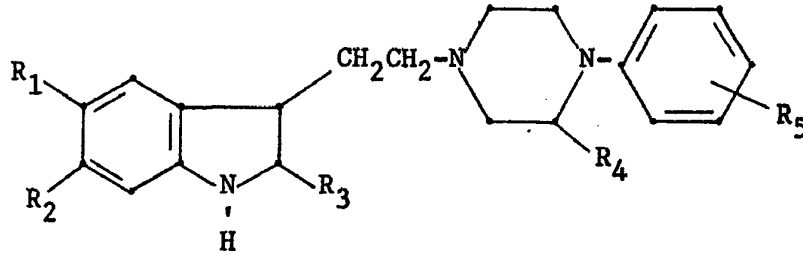


dose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 3- \int 2-(4-FENIL-1-PIPERAZINIL)ETIL \int INDOLINAS; caracterizándose por lo siguiente:

5.

1.- Procedimiento para preparar 3- \int 2-(4-fenil-1-piperazinil)etil \int indolinas, de fórmula general:

10.

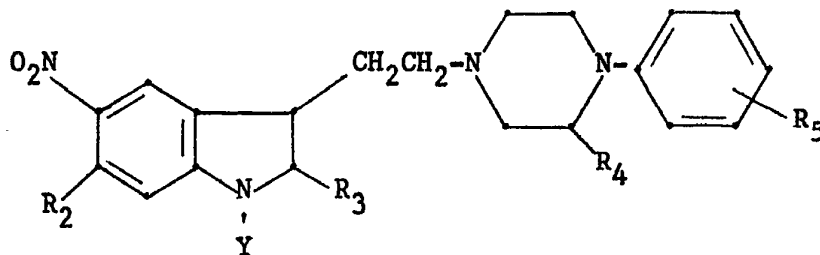


15.

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, metilo o trifluormetilo; y las sales de adición de ácido y de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables del mismo; caracterizado porque comprende reducir un compuesto de la fórmula:

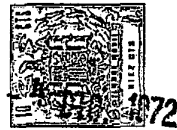
20.

25.



30.





409281

5. en la que R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son como se ha definido anteriormente, e Y es alcanilo inferior o benzoilo, para formar el correspondiente compuesto amino, el cual, si se desea, puede alquilarse para formar el correspondiente derivado de alquilamino, tras lo cual se elimina el grupo acilo por hidrólisis ácida o básica.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo mediante un metal en un ácido mineral o catalíticamente.

10. 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la alquilación se lleva a cabo con formaldehído y ácido fórmico.

15. 4.- Procedimiento para preparar 3-[2-(4-fenil-1-piperazinil)etil]indolinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

- 4 DIC. 1972

Madrid,

AMERICAN CYANAMID COMPANY.

L. GOMEZ ACEBO Y CAÑAS

p. p. Firmado: L. Góme Acebo