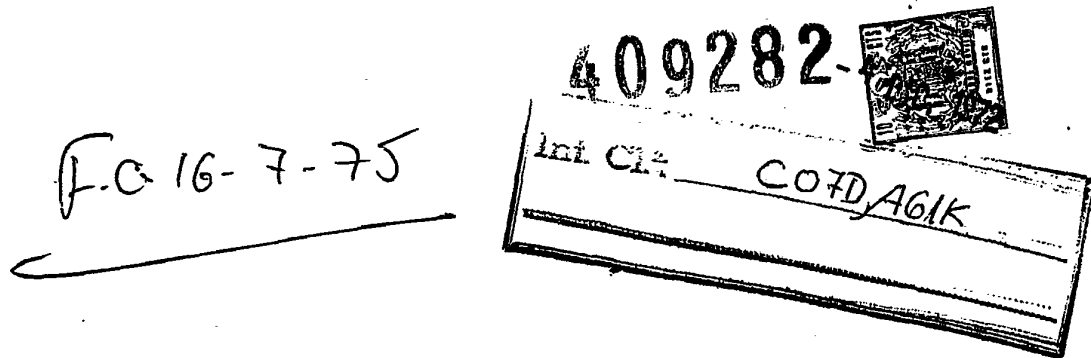


409282

PATENTE DE INVENCION

Case No. 24.043/B.



Memoria Descriptiva

sobre:

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

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

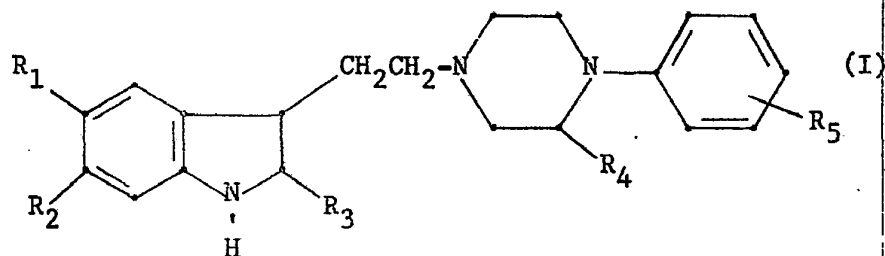
La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevas 3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etil/indolinas sustituidas. Las nuevas 3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etil/indolinas sustituidas obtenidas por la presente invención pueden representarse mediante la si.

5.



guiente fórmula general:

5.



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 apreciablemente 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 como sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, sulfámico, cítrico, maleico, fumárico, tartárico, acético, benzoico, glucónico, ascórbico, y ácidos relacionados. De manera simi-

25.

30.

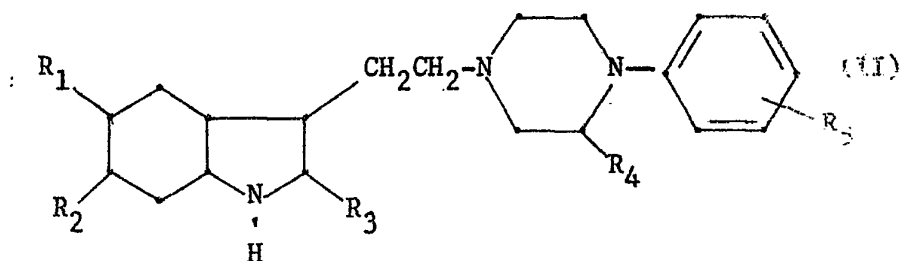
409282

- 3 -



- lar, 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 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 las 3- $\overline{2}$ -(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.

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



409282

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se definen como anteriormente.

- Este procedimiento de reducción puede lograrse por ya sea reducción química o catalítica utilizando procedimientos bien conocidos por aquellos expertos en la materia. 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 metálico y gas hidrógeno a presiones de atmosférica a superatmosférica. 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 esta 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
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



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; alcoholes inferiores, por ejemplo metanol, etanol, alcoholes inferiores de alcoxi inferior; por ejemplo 2-metoxietanol, 2-etoxietanol; tetrahidrofurano; dioxano; dimetilformamida, etc.

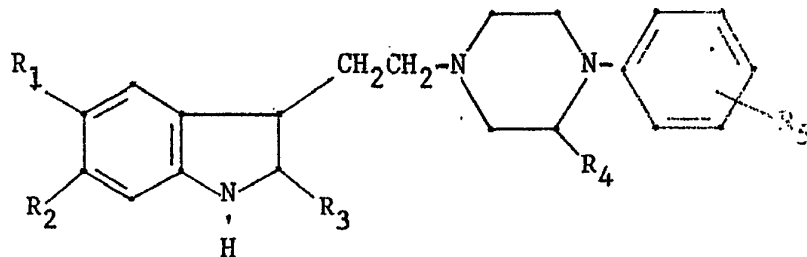
5.

10.

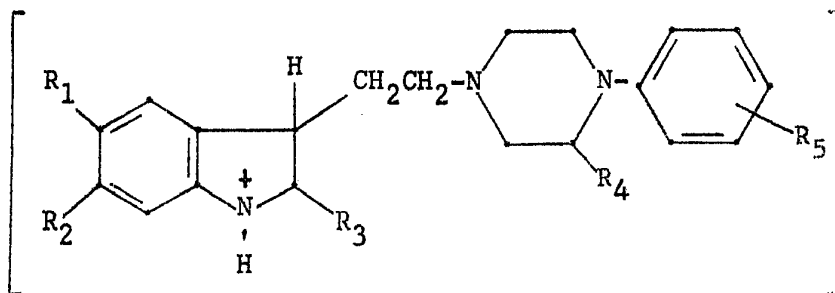
Sin embargo, generalmente es ventajoso agregar un ácido fuerte a los solventes inertes a la reacción. Ácidos apropiados son clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fluobórico, y similares. Cuando tal ácido está presente en el sistema de reducción parece probable que el equilibrio entre el indol y su sal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

15.

20.



25.



30.



- 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.
5. 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.
10. 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,
15. 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 catalíti-
- 20.
- 25.
- 30.

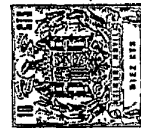
409282

- 7 -



- ca, 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 estos. 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. Luego 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 solvente mixtos, técnicas cromatográficas, y distribución a contracorriente, todos los cuales son generalmente empleados para este propósito.
5. 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). 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
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

409282



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.

TABLA I

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

30. La presente invención se describirá con mayor detalle en combinación con los siguientes ejemplos espe-

409282



cíficos.

EJEMPLO 1

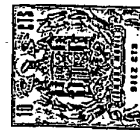
Preparación de 5,6-dimetoxi-2-metil-3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etil $\overline{7}$ indolina

- 5. Una mezcla de 2,53 g. de 5,6-dimetoxi-2-metil-3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etil $\overline{7}$ indol, 25 ml de etanol, 25 ml de ácido clorhídrico al 37 % y 12,5 g. de estaño se calienta a temperatura de reflujo durante 18 horas. El líquido sobrenadante se decanta del metal en exceso en 400
- 10. ml de solución de hidróxido de sodio al 10 %. La mezcla resultante se filtra, y la torta de filtro se lava bien con acetato de etilo. El filtrado alcalino se extrae con acetato de etilo y las soluciones orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan para dar un aceite que se cristaliza
- 15. al triturarse con éter. El sólido se recrystaliza con acetona-hexano para dar cristales blancos, p.f. 108 - 110° C.

EJEMPLO 2

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

- 20. Una mezcla de 400 g. de 6- $\left\{2-\overline{4}-(\text{p-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\overline{7}\text{etil}\right\}$ -5H-1,3-dioxolo $\overline{4,5-f}$ indol, 400 mg de óxido de platino, 90 ml de solución de ácido clorhídrico al 37 %, y 90 ml de etanol se agitan bajo presión de
- 25. dos atmósferas de hidrógeno durante 3 horas. El catalizador se elimina por filtración y el filtrado se evapora. El aceite azul residual se distribuye entre cloruro de metileno y agua. La fase acuosa se vuelve alcalina con solución de hidróxido de sodio al 10 % y se extrae con cloruro
- 30. de metileno. La solución orgánica se lava con agua y solu-



ción salina saturada, se seca, y se evapora para dar un aceite residual.

5. Un alicuota de 1,5 g. de este aceite se agita durante 2 horas con 615 mg de cloruro de benciloxicarbonilo y 370 mg de hidróxido de sodio en 5 ml de agua. El producto se recrystaliza dos veces con acetona-hexano para dar cristales blancos, p.f. 106 - 109° C.

EJEMPLO 3

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

15. Una mezcla de 700 mg de 5-benciloxicarbonil-6,7-dihidro-6-(2-[4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil]etil)-5H-1,3-dioxolo[4,5-f]indol y 100 mg de paladio sobre carbón al 10 % en 50 ml de etanol se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora para dar un aceite incoloro. Un alicuota de 450 mg de este aceite y 265 mg de ácido fumárico se disuelve en metanol por calentamiento. Adición de éter da cristales blancos, p.f. 195 - 197° C.

20. EJEMPLO 4

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

25. Utilizando el procedimiento del Ejemplo 1, una mezcla de 3-[2-(4-fenil-1-piperazinil)etil]indol, ácido clorhídrico al 37 % y etanol y estaño se calientan a reflujo durante 22 horas. Una alicuota de 300 mg del residuo que permanece luego de la eliminación del solvente de extracción se disuelve en etanol y se trata con 227 mg de ácido maléico. La solución se enfría para dar 413 mg de sal de dimaleato como cristales blancos, p.f. 139 - 151° C.
- 30.

409282

- 11 -



EJEMPLO 5

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

5. Utilizando el procedimiento del Ejemplo 2, una mezcla de 3- $\left\{2-\left[4-(o\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil}\right]-\text{etil}\right\}$ indol platino óxido, solución de ácido clorhídrico al 37 % y etanol se agita bajo hidrógeno hasta que no se observa más una caída de presión. La mezcla se filtra y el residuo que permanece luego de eliminación de solvente se recristaliza con etanol para dar la sal de triclorhidrato del producto como cristales blancos, p.f. 248 - 250° C.
- 10.

EJEMPLO 6

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

15. Utilizando el procedimiento del Ejemplo 2, una mezcla de 7- $\left\{2-\left[3\text{-metil-4-(p-tolil)}-1\text{-piperazinil}\right]-\text{etil}\right\}$ -5H-1,3-dioxolo $\left[4,5-f\right]$ indol y óxido de platino en etanol y ácido clorhídrico al 37 % se agita bajo hidrógeno. Luego de filtración de la mezcla, los solventes se eliminan del filtrado. El residuo se disuelve en etanol y se coloca en el refrigerador. Enfriamiento provoca la deposición lenta de la sal de triclorhidrato, que se obtiene como cristales blancos, p.f. 232 - 236° C. desc.
- 20.

EJEMPLO 7

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

30. Utilizando el procedimiento del Ejemplo 1, una mezcla de estaño, 5-metoxi-2-metil-3- $\left[2-(4\text{-fenil-1-piperazinil})\text{-etil}\right]$ indol, metanol y solución de ácido clorhídrico al 37 % se calienta a reflujo. El producto se cristali-



za con éter-heptano como cristales blancos, p.f. 64 - 67^o C.

EJEMPLO 8

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

5.

De la manera descrita en el Ejemplo 1, reducción de 5-metoxi-3-(2-[4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil]etil)-2-metilindol con estaño en ácido clorhídrico y propanol da el producto que se obtiene con éter-heptano como cristales blancos, p.f. 92 - 93^o C.

10.

EJEMPLO 9

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

15.

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 1, una mezcla agitada de estaño, etanol, solución de ácido clorhídrico al 37 % y 3-(2-[4-(o-clorofenil)-1-piperazinil]etil)-5-metoxi-2-metilindol se calienta a reflujo durante 18 horas. El producto se recrystaliza con éter-heptano como cristales blancos, p.f. 109 - 110^o C.

20.

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 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

25.

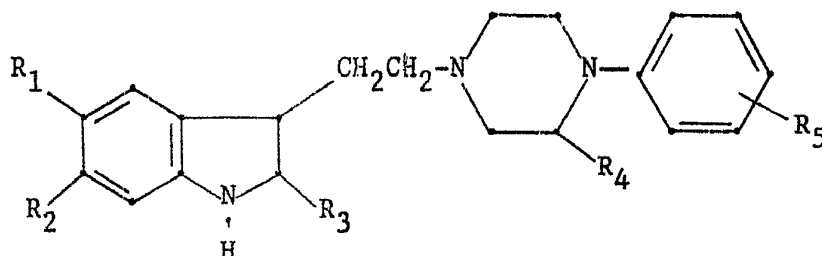
30.



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 $\overline{1}$ INDOLINAS; caracterizándose por lo siguiente:

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

10.

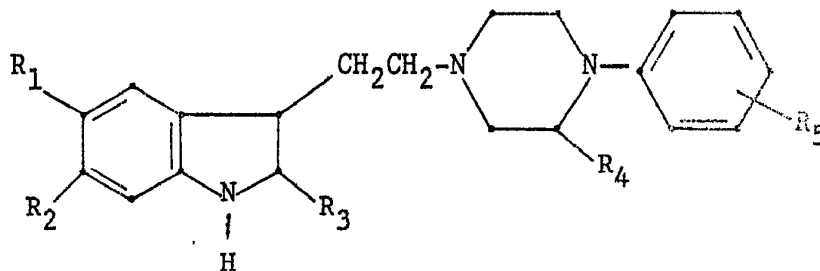


15.

en la que R_1 es hidrógeno, cloro, bromo, alcoxi inferior, 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; R_5 es hidrógeno, cloro, metoxi, metilo o trifluormetilo; y las sales de adición de ácido y de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables del mismo; caracterizado porque se reduce un compuesto de fórmula:

20.

25.



30.

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son como se ha definido anteriormente.



409282



2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con hidrógeno en presencia de un metal noble.

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con estaño en ácido clorhídrico.

4.- Procedimiento para preparar 3- $\overline{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etil $\overline{7}$ indolinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de 14 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 4 DIC. 1972

AMERICAN CYANAMID COMPANY.

L. GOMEZ ACEBO Y MOYER
Firmado: L. GOMEZ ACEBO Y MOYER