



PATENTE DE INVENCIÓN

Ref: Case 100-3855. 3700/RA/HP.

409842

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

Procedimiento para la obtención de oxindoles substitu-  
tidos.

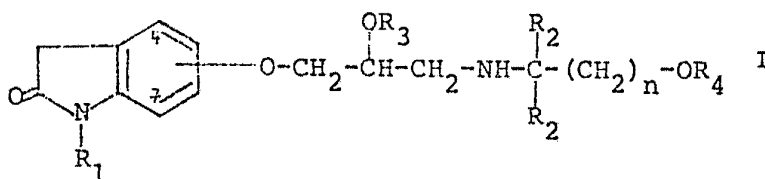
Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D/A61K

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

La presente invención se relaciona con un  
procedimiento para la obtención de nuevos compuestos  
heterocíclicos y más específicamente para la obtención  
de oxindoles substituidos.

De acuerdo con la invención se proporcionan  
nuevos compuestos de fórmula I,

5



en donde la cadena lateral aminopropoxi se encuentra en la posición  
4 ó 7 de la estructura oxindólica,

$R_1$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  
ambos grupos

5  $R_2$  son iguales y cada uno significa hidrógeno o alquilo  
de 1 a 4 átomos de carbono,

$n$  es un número entero de 1 a 8, y  
cada una de

10  $R_3$  y  $R_4$ , que son iguales o diferentes, significa hidrógeno  
o el grupo  $-COR_5$ ,

en donde  $R_5$  es alquilo de 1 a 12 átomos de carbono;  
cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; cicloalquilo  
de 3 a 6 átomos de carbono substituido por alquilo de  
1 a 4 átomos de carbono; un heterociclo de 5 ó 6  
15 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de  
oxígeno, nitrógeno o azufre; fenilo; fenilalquilo de  
7 a 12 átomos de carbono; estirilo; o fenilo,  
fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono o estirilo  
substituido, en el núcleo fenílico del mismo, por flúor,  
20 cloro o bromo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o  
alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

Cuando  $R_1$  es alquilo, éste preferentemente es metilo.



Los compuestos preferidos son aquellos en donde  $R_1$  es hidrógeno.

Cuando cada  $R_2$  es alquilo, éste preferentemente contiene 1 ó 2 átomos de carbono y con mayor preferencia es metilo.

5 El símbolo  $n$  preferentemente es un número entero de 1 a 3, con mayor preferencia 1.

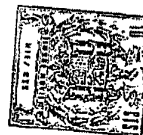
Cuando el radical  $R_3$  es alquilo ramificado, éste preferentemente está ramificado simétricamente en el carbono  $\alpha$ . Además, cuando  $R_3$  es alquilo, éste preferentemente contiene de 3 a 10 átomos de  
10 carbono. Ejemplos del mismo son butilo terc., n-nonilo y n-hexilo. Los radicales alquilo preferidos son los ramificados en el átomo de carbono  $\alpha$  y que contienen de 3 a 6 átomos de carbono, p.ej. isopropilo, butilo terc. o 1,1-dimetilpropilo. El grupo butilo terc. es especialmente preferido.

15 Cuando  $R_3$  es cicloalquilo, el sustituyente alquilo preferentemente es metilo. El cicloalquilo alquil-sustituido preferido es cicloalquilo monoalquilado, especialmente monometilado en la posición 1. Un representante típico de esta serie es 1-metilciclohexilo.

Cuando  $R_3$  es un heterociclo de 5 ó 6 miembros, éste puede  
20 ser, p.ej., tienilo, furilo, piridilo o tetrahidropiraniilo.

Cuando  $R_3$  es fenilalquilo, éste preferentemente contiene hasta 10 átomos de carbono. Un ejemplo de este grupo es el grupo bencilo.

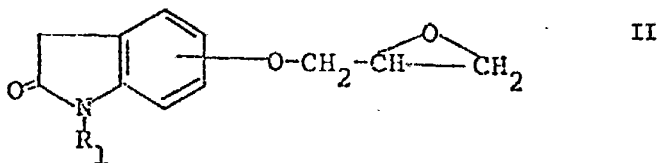
Cuando  $R_3$  es alquilo, o fenilo, fenilalquilo o estirilo  
25 alcoxi-sustituido, éstos preferentemente son metil- o metoxi-sustituidos.



Los compuestos preferidos de fórmula I son los sustituidos en la posición 4 de la estructura oxindólica por la cadena lateral aminopropoxi.

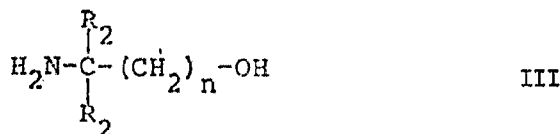
Además, de acuerdo con la invención, puede obtenerse un compuesto de fórmula I mediante un procedimiento caracterizado porque

a) se reacciona un compuesto de fórmula II,

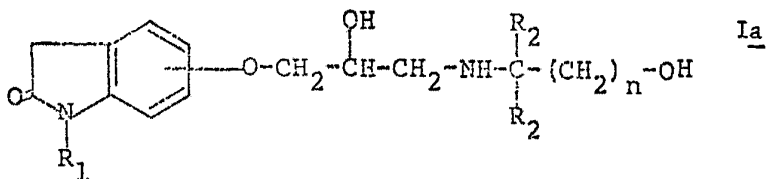


en donde la cadena lateral epoxipropoxi se encuentra en la posición 4 ó 7 de la estructura oxindólica, y

R<sub>1</sub> tiene el significado arriba indicado, con un compuesto de fórmula III,



en donde n y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba indicados, para obtener un compuesto de fórmula Ia,

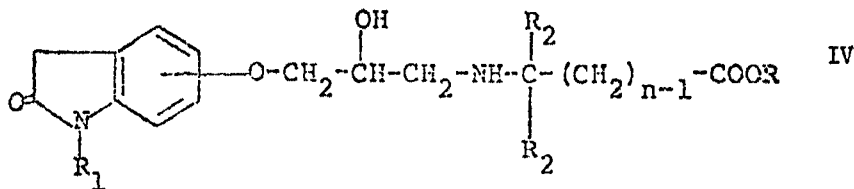


en donde la cadena lateral aminopropoxi se encuentra en la posición 4 ó 7 de la estructura oxindólica, y



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y n tienen los significados arriba indicados,

b) se reduce un compuesto de fórmula IV,



en donde la cadena lateral aminopropoxi se encuentra en la posición 4 ó 7 de la estructura oxindólica,

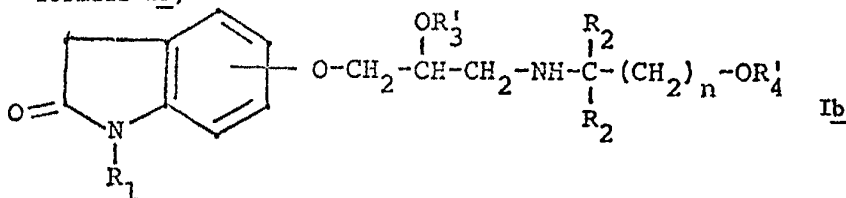
5

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y n tienen los significados arriba indicados, y

R es alquilo, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, p.ej. 1 ó 2 átomos de carbono,

para obtener un compuesto de fórmula Ia,

10 o c) se convierte un compuesto de fórmula Ia en un compuesto de fórmula Ib,



en donde la cadena lateral aminopropoxi se encuentra en la posición 4 ó 7 de la estructura oxindólica,

uno de los símbolos

15

R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> es -COR<sub>5</sub>,

en donde R<sub>5</sub> tiene el significado arriba

indicado, y el otro símbolo es hidrógeno,

o ambos símbolos

R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> son -COR<sub>5</sub>,



en donde  $R_5$  tiene el significado arriba  
indicado,

mediante mono- o diacilación.

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

10 La reacción de acuerdo con la invención, de un compuesto  
de fórmula II con un compuesto de fórmula III, puede efectuarse  
de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo, la reacción puede  
efectuarse en un disolvente orgánico inerte, p.ej. en un hidro-  
carburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno, en un éter  
tal como dioxano o tetrahydrofurano, o en alcohol amílico.

15 La temperatura de la reacción puede fluctuar, p.ej.,  
entre aprox. 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 la reacción depende de la temperatura de la reacción.

20 La acilación de un compuesto de fórmula  $I_a$  puede  
efectuarse de acuerdo con métodos conocidos, p.ej. mediante reacción  
con un haluro o anhídrido de un ácido  $R_5COOH$ , en donde  $R_5$  tiene el  
significado arriba indicado. Se obtienenpredominantemente mono-  
ésteres o diésteres de los compuestos de fórmula  $I_a$  (de aquí en  
adelante denominados mono- o diésteres) dependiendo de la cantidad  
de agente de acilación que se use.



Los monoésteres pueden producirse tratando los compuestos de fórmula Ia con aprox. 1 molécula-gramo de un agente de acilación y efectuando la reacción convenientemente bajo condiciones suaves, preferentemente a temperatura ambiente. Se obtiene una mezcla de

5 compuestos de fórmula Ia que están esterificados en el grupo alcohólico primario (terminal), con compuestos que están esterificados en el grupo alcohólico secundario del radical aminopropoxi, así como diésteres. La separación de estos compuestos puede

10 efectuarse de acuerdo con métodos conocidos, p.ej. cromatográficamente.

Los diésteres pueden producirse tratando los compuestos de fórmula Ia, convenientemente con un exceso de aprox. 2 a 5 moléculas-gramo o más de un agente de acilación, preferentemente a temperatura ambiente.

15 Esto puede efectuarse, p.ej., añadiendo un exceso de un ácido  $R_5\text{COOH}$  a un compuesto de fórmula Ia y añadiendo, en caso necesario un exceso, del anhídrido correspondiente a la mezcla de la reacción resultante, dependiendo de los compuestos finales

deseados.

20 Si se desea, la reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico inerte, p.ej. triamida hexametilfosfórica, un hidrocarburo alifático clorado tal como cloroformo, o un éter cíclico o de cadena abierta, tal como dioxano.

La temperatura de la reacción puede fluctuar entre temperatura ambiente y aprox. 100°C; preferentemente se usa la temperatura

25



ambiente, tal como se menciona más arriba, para la producción del monoéster.

Después de agitar, p.ej. durante varias horas, puede seguirse elaborando la mezcla de la reacción, p.ej. vertiéndola  
5 sobre hielo, alcalinizándola con lejía o amoníaco y extrayendo con un disolvente orgánico inerte inmiscible con agua, p.ej. acetato de etilo, un éter cíclico o de cadena abierta, tal como éter dietílico, o un hidrocarburo alifático clorado, tal como cloruro de metileno.

La etapa de la elaboración posterior deberá efectuarse  
10 naturalmente bajo condiciones suaves, ya que de otro modo pueden disociarse los grupos éster.

La adición de  $R_5\text{COOH}$  puede omitirse cuando los compuestos de fórmula Ia se usan en la forma de una sal de adición de ácido con un ácido mineral adecuado, p.ej. ácido clorhídrico. El  
15 peligro de una N-acilación se elimina mediante la protonización del grupo amino de la cadena lateral aminopropoxi; sin embargo, la protonización no es esencial, especialmente cuando  $R_2$  es alquilo. Cuando la reacción se efectúa en presencia, p.ej. de cloruro de hidrógeno, los mono- o diésteres cristalizan como clorhidrato  
20 y no es necesario seguir elaborando la mezcla de la reacción.

La acilación también puede efectuarse naturalmente con haluros de ácido. En este caso la reacción se efectúa preferentemente a temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente elevada.

La reducción de compuestos de fórmula IV puede efectuarse  
25 de acuerdo con métodos conocidos para compuestos análogos. Agentes



de reducción adecuados son los que permiten la reducción selectiva de un grupo éster, es decir sin afectar el grupo lactama contenido en la estructura oxindólica. Son ejemplos de agentes de reducción adecuados los borohidruros complejos, tal como el  
5 borohidruro de litio.

La reducción de compuestos de fórmula IV, p.ej. con borohidruro de litio, puede efectuarse en los disolventes orgánicos usuales para tales reducciones, p.ej. en un éter tal como tetra-  
hidrofurano. La reducción con borohidruro de litio se efectúa  
10 preferentemente a una temperatura elevada y en ausencia de oxígeno.

La producción de compuestos de fórmula IV puede efectuarse en forma análoga a los procedimientos descritos para la producción de compuestos de fórmula Ia, mediante reacción de ésteres de ácido aminocarboxílico con epoxipropoxiindoles de  
15 fórmula II.

Los compuestos de fórmula II pueden obtenerse reaccionando el hidroxioxindol correspondiente con una epihalohidrina, p.ej. epiclorhidrina.

En cuanto no se describa particularmente la producción de  
20 los materiales iniciales necesarios, 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 exhiben propiedades farmacodinámicas interesantes en animales de ensayo, por lo cual su uso está  
25



indicado como productos farmacéuticos.

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 5 0,005 a 3 mg/litro. En el ensayo de infusión en el perro anestesiado a una dosis cumulativa eficaz de 0,01 a 1 mg/kg de peso del cuerpo del animal, los compuestos conducen a una inhibición prolongada de la taquicardia e hipotensión causadas por el isoproterenol [1-(3,4-dihidroxifenil)-2-isopropilaminoetanol].

10 Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos, p.ej. en la profilaxis y terapia de enfermedades coronarias.

Los ensayos arriba mencionados también indican un efecto antiarrítmico y, por lo tanto, los compuestos están indicados además 15 para usarse como agentes antiarrítmicos, p.ej. en el tratamiento de desórdenes del ritmo cardíaco.

Una dosificación diaria adecuada indicada es entre 1 y 500 mg, que pueden aplicarse como dosis única, o en caso necesario, como dosis dividida de entre 0,5 y 250 mg del compuesto, 20 dos veces por día.

Los compuestos de fórmula I pueden emplearse en la forma de composiciones farmacéuticas apropiadas incluyendo 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. Los siguientes son ejemplos de formas de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptables: las formas de clorhidrato, 5 hidrogenoxalato y oxalato.

A continuación se describirán más detalladamente Ejemplos de la presente invención, en donde todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado.

-----

-----

-----

-----

-----

-----

-----

-----

-----



EJEMPLO 1: 4-[2-Hidroxi-3-(2-hidroximetil-2-propilamino)propoxi]oxindol  
[procedimiento a)]

Una solución de 1,5 g de éster etílico del  
5 ácido 2-metil-2-[2-hidroxi-3-(4-oxindoliloxi)propil-  
amino]propiónico en 100 cc de tetrahidrofurano abso-  
luto se añade por gotas a 400 mg de borohidruro de  
litio y 30 cc de tetrahidrofurano absoluto, con agita-  
ción y en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se  
10 calienta hasta 80° durante 5 horas. A continuación se  
descompone la mezcla con agua mientras se enfría, se  
separa el material no disuelto mediante filtración y  
el filtrado se concentra mediante evaporación a pre-  
sión reducida. El compuesto del título, bruto, resul-  
15 tante se recristaliza de metanol/acetato de etilo.  
P.F. 153-156°.

El éster etílico del ácido 2-metil-2-[2-  
hidroxi-3-(4-oxindoliloxi)propilamino]propiónico, usa-  
do como material inicial, se produce como sigue:

20 3 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)oxindol, 10,4 g  
de éster etílico del ácido  $\alpha$ -aminoisobutírico y 40 cc  
de tetrahidrofurano se calientan hasta ebullición  
durante dos días con agitación. La solución caliente



se filtra y se deja cristalizar. El compuesto cristaliza de éter. P.F. 158-160°.

EJEMPLO 2: 4-[2-Hidroxi-3-(2-hidroximetil-2-propil-amino)propoxi]oxindol [procedimiento b)]

5                    5 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)oxindol, 3,3 g de  
2-amino-2-metil-1-propanol y 50 cc de dioxano se ca-  
lientan hasta ebullición al reflujo durante 16 horas.  
La mezcla de la reacción se evapora hasta sequedad a  
presión reducida, el residuo se extrae entre acetato  
10 de etilo y solución 1 normal de ácido tartárico, las  
fases de ácido tartárico se alcalinizan con solución  
2 normal de sosa cáustica mientras se enfría, y se  
extrae con cloruro de metileno. El residuo de la eva-  
poración de la fase de cloruro de metileno que ha sido  
15 secada sobre sulfato de magnesio proporciona el com-  
puesto del título. P.F. 155-158° (acetato de etilo).

                  Procediendo en forma análoga a la descrita  
en los Ejemplos 1 y 2 se produce el compuesto 7-[2-  
hidroxi-3-(2-hidroximetil-2-propilamino)propoxi]  
20 oxindol.

EJEMPLO 3: 4-[2-Pivaloiloxi-3-(2-pivaloiloximetil-2-propilamino)propoxi]oxindol [procedimiento c)]



1,5 g de 4-[2-hidroxi-3-(2-hidroximetil-2-propilamino)propoxi]oxindol se agitan a temperatura ambiente durante 2 horas y media junto con 10,4 g de ácido pivalico y 2,85 g de anhídrido de ácido pivalico. La mezcla se vierte sobre hielo y se alcaliniza con una solución acuosa de amoníaco al 10 %, se extrae con acetato de etilo, los extractos se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida. El compuesto resultante se convierte en su hidrogenmaleato, el que se recristaliza de etanol. P.F. 158-160°.

EJEMPLO 4: 4-[2-Hidroxi-3-(2-pivaloiloximetil-2-propilamino)propoxi]oxindol (compuesto A)  
y  
4-[3-(2-hidroximetil-2-propilamino)-2-pivaloiloxipropoxi]oxindol (compuesto B)  
[procedimiento c)]

1,5 g de 4-[2-hidroxi-3-(2-hidroximetil-2-propilamino)propoxi]oxindol se disuelven en 10,4 g de ácido pivalico, y a continuación se añaden 0,95 g de anhídrido de ácido pivalico, a temperatura ambiente y en el transcurso de 20 minutos. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora y luego se sigue elaborando tal como se describe



en el Ejemplo 3. El producto bruto, aceitoso, resul-  
tante consiste de los compuestos A y B, así como del  
diéster (Ejemplo 3). La separación en los componen-  
tes individuales se efectúa mediante cromatografía  
5 sobre 70 partes de gel de sílice con cloruro de  
metileno y la adición de 1 a 5 % de metanol. Los com-  
puestos individuales resultantes se cristalizan en  
forma de hidrogenmaleatos.

Compuesto A, hidrogenmaleato: amorfo.

10 Compuesto B, hidrogenmaleato: P.F. 108-111°.

4-[2-Pivaloiloxi-3-(2-pivaloiloximetil-2-propilamino)  
propoxi]oxindol (Ej. 3), hidrogenmaleato: P.F. 158-160°.

15 Procediendo en forma análoga a la descrita en  
los Ejemplos 3 y 4 se producen los compuestos siguien-  
tes:

1-metil-4-[2-hidroxi-3-(2-lauroiloximetil-2-  
propilamino) propoxi]oxindol,

4-{3-[2-(ciclopropilcarboniloximetil)-2-  
propilamino]-2-hidroxi-propoxi} oxindol,

20 4-[2-ciclohexilcarboniloxi-3-(9-hidroxinonil-  
amino) propoxi]oxindol,

4-{2-hidroxi-3-[9-(2-tenoiloxi) nonilamino]-  
propoxi} oxindol,

4-{3-[9-(2-furoiloxi)nonilamino]-2-hidroxi-



propoxi} oxindol,

4-[2-hidroxi-3-(9-nicotinoiloxinonilamino)

propoxi]oxindol,

4-{2-hidroxi-3-[9-(4-tetrahidropirani-

5 carboniloxi)nonilamino] propoxi} oxindol,

4-[2-benzoiloxi-3-(2-hidroxi metil-2-propil-  
amino) propoxi]oxindol,

4-[3-(2-hidroxi metil-2-propilamino)-2-(7-  
fenilenantoiloxi) propoxi]oxindol,

10 4-[3-(2-hidroxi metil-2-propilamino)-2-fenil-  
acetoxipropoxi]oxindol,

4-[2-cinamoiloxi-3-(2-hidroxi metil-2-propil-  
amino) propoxi]oxindol,

15 4-[2-(2-clorobenzoiloxi)-3-(2-hidroxi metil-2-  
propilamino) propoxi]oxindol,

4-[2-(2-fluorobenzoiloxi)-3-(2-hidroxi metil-  
2-propilamino) propoxi]oxindol,

4-{2-[(2-bromofenil)acetoxi]-3-(2-hidroxi-  
metil-2-propilamino) propoxi} oxindol,

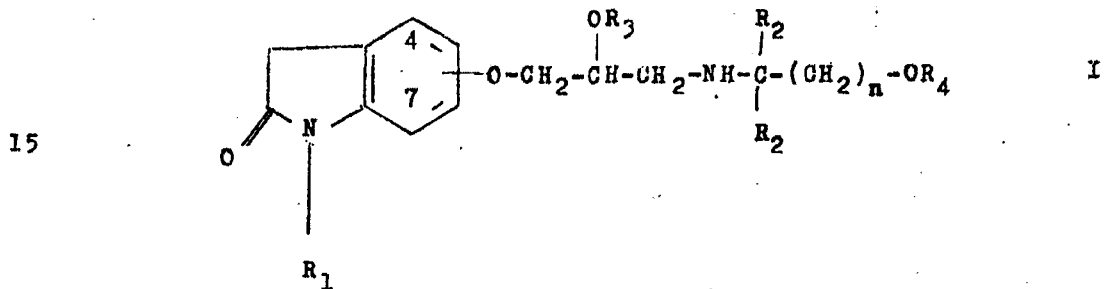
20 4-[3-(2-hidroxi metil-2-propilamino)-2-(4-  
metoxicinamoiloxi) propoxi]oxindol y

4-{3-(2-hidroxi metil-2-propilamino)-2-  
[7-(4-metilfenil)enantoiloxi] propoxi} oxindol.

N O T A

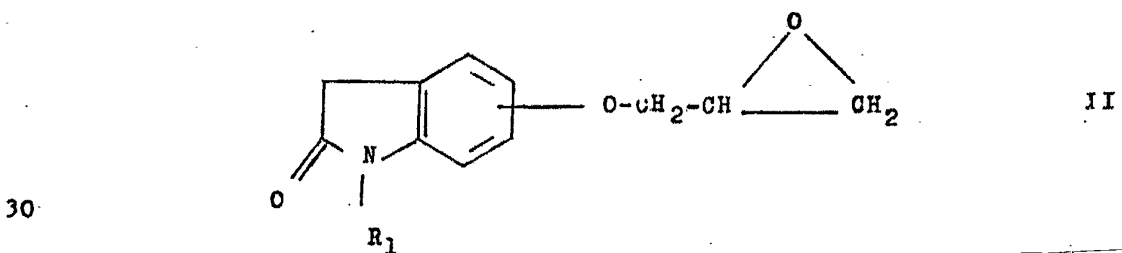
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE OXINDOLES SUBSTITUIDOS; caracterizándose por lo siguiente:

18.- Procedimiento para la obtención de oxindoles substituidos, de fórmula I,



20 en donde la cadena lateral aminopropoxi se encuentra en la posición 4 ó 7 de la estructura oxindólica,  $R_1$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ambos grupos  $R_2$  son iguales y cada uno significa hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, n es un número entero de 1 a 8, y cada una de  $R_3$  y  $R_4$ , significa hidrógeno, caracterizado porque se reacciona un

25 compuesto de fórmula II,



**POOR  
QUALITY**



en donde la cadena lateral epoxiprópoxi se encuentra en la posición 4 & 7 de la estructura oxindólica, y R<sub>1</sub> tiene el significado arriba indicado, con un compuesto de fórmula III,

5



en donde n y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba indicados.

10

2.- Procedimiento para la obtención de oxindoles sustituidos, Tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 18 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 MAYO 1975

SANDOZ. A.G.

J. GÓMEZ AGUDO Y RUBEN

por el Firmado: L. Gastón Fernández