



30

417396

F.C. 26-6-75

Int. Cl.². C07D/A61K

PERFECCIONAMIENTOS EN O RELACIONADOS CON COMPUESTOS ORGANICOS

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

correspondiente a la solicitud de una

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

Solicitante: SANDOZ AG

Domicilio: CH-4002 BASLE, Suiza.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION
DE UNA COMPOSICION FARMACEUTICA".

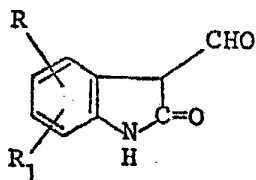
Prioridad: De la solicitud de patente estadounidense
Nº 276.795 del 31 de Julio de 1972.

Esta invención se relaciona con derivados de 3-formil-
oxindol.

Esta invención se relaciona particularmente con com-
puestos de fórmula I,

417396

- 2 -



I

5

en donde R es flúor, cloro o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y

R₁ es hidrógeno, flúor o cloro.

Algunos de los compuestos de fórmula I son conocidos.

10

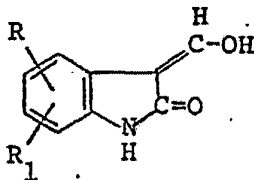
Particularmente son conocidos los compuestos 4-cloro-3-formiloxindol y 4,7-dicloro-3-formiloxindol [véase, por ejemplo, Seshadri et al., Indian J.Chem. 7, 662 (1969)]

15

Se sabe, sin embargo, que el arte previo no revela que estos compuestos poseen actividad farmacológica. Tal como se indica más adelante en esta Memoria, se ha encontrado que los compuestos de fórmula I, incluyendo los compuestos nuevos, poseen actividad farmacológica, particularmente una actividad contra la obesidad.

20

Como podrá apreciarse, los compuestos de fórmula I pueden existir en la forma tautomérica de fórmula It,

It

25

en donde R y R₁ tienen los significados arriba indicados,

417396

- 3 -

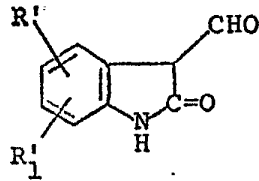
600-6505



y como tal forman sales. Con fines de simplicidad, sólo se hace referencia de aquí adelante a la forma de fórmula I, pero queda entendido que la invención no deberá quedar limitada a dicha forma tautomérica.

5

Según un aspecto, la invención proporciona los compuestos nuevos de fórmula Ia,



Ia

10

en donde R' es flúor, cloro o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y

R₁ es hidrógeno, flúor o cloro,

15

con la condición de que cuando R' significa cloro en la posición 4, R₁ tenga un significado que no sea cloro en la posición 7 o hidrógeno,

La invención también proporciona un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula Ia, caracterizado porque

20

i) se hidroliza un compuesto de fórmula II,

25

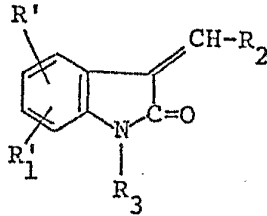
417396

- 4 -

600-6505



II



en donde R' y R'_1 tienen los significados
arriba indicados, y

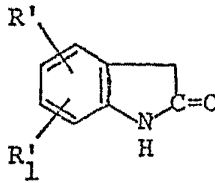
a) R_2 significa alcoxi de 1 a 4 átomos
de carbono, y

5 R_3 significa hidrógeno o alcanoilo de
2 a 4 átomos de carbono, o

b) R_2 significa dialquilamino, en donde cada uno
de los grupos alquilo, que pueden ser
iguales o diferentes, contiene de 1 a 4
10 átomos de carbono, y

R_3 significa hidrógeno o formilo, o

ii) se reacciona un compuesto de fórmula III,



III

en donde R' y R'_1 tienen los significados arriba indicados,
con un compuesto de fórmula V,

417396

- 5 -

600-6505



V

en donde R_5 significa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
en presencia de una base fuerte.

El procedimiento i) se efectúa convenientemente con una base fuerte en presencia de agua, preferentemente una base inorgánica, p.ej. un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio o de potasio. El procedimiento puede efectuarse empleando agua como único medio de reacción, pero es preferible usar un codisolvente inerte miscible con agua, p.ej. un alcohol tal como etanol. El procedimiento se efectúa convenientemente a una temperatura desde 20 hasta 150°C, preferentemente 60 hasta 120°C. Los compuestos de fórmula I pueden liberarse de la mezcla de la reacción resultante mediante la adición de un ácido, p.ej. un ácido inorgánico fuerte, tal como ácido clorhídrico.

El procedimiento ii) se efectúa convenientemente a una temperatura desde 20 hasta 120°C, preferentemente 40 hasta 100°C, en un disolvente inerte del tipo usual, preferentemente un alcohol conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, p.ej. etanol. Las bases fuertes adecuadas incluyen los alcóxidos de metal alcalino, tales como metóxido de sodio o butóxido terc. de potasio.

Los compuestos resultantes de fórmula Ia pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales. En caso necesario, las formas de ácido libre de los compuestos pueden convertirse en formas de sal de adición de base en la forma convencional y viceversa.

417396

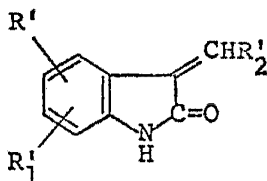
- 6 -

600-6505



Los compuestos conocidos de fórmula I pueden producirse en forma similar a los compuestos de fórmula Ia.

Los compuestos de fórmula IIa,



IIa

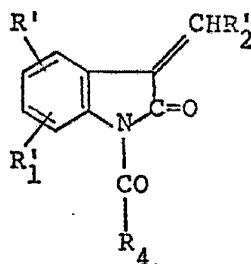
en donde R' y R₁ tienen los significados arriba indicados, y

5

R₂ es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

pueden producirse mediante hidrólisis de un compuesto de fórmula

IIb,



IIb

en donde R', R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, y

10

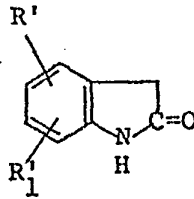
R₄ significa alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

El procedimiento puede efectuarse en forma análoga al procedimiento para la producción de los compuestos Ia, arriba descrito. En realidad, los compuestos IIb pueden proseguir a través de los compuestos IIa en dirección hacia los compuestos Ia. Si se desea, los compuestos resultantes de fórmula IIa pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales.

15



Los compuestos de fórmula IIb, arriba indicados, pueden producirse mediante reacción de un compuesto de fórmula III,

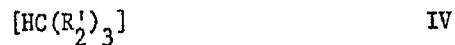


III

en donde R' y R'_1 tienen los significados arriba indicados, con un anhídrido de fórmula VII,



5 en donde R_4 tiene el significado arriba indicado, a una temperatura elevada, y reaccionando el producto resultante con un compuesto de fórmula IV,



en donde R'_2 tiene el significado arriba indicado, en presencia del anhídrido VII y a una temperatura desde
10 100 hasta 150°C.

El procedimiento puede efectuarse en la forma descrita por Behringer et al., Berichte 85, 774-777, efectuándose preferentemente la reacción inicial con el anhídrido VII a una temperatura desde 100 hasta 220°C, y efectuándose preferentemente
15 la reacción subsiguiente con el compuesto IV a una temperatura desde 100 hasta 130°C.

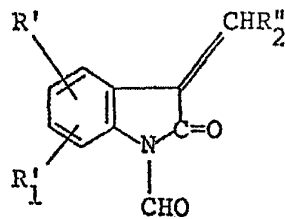
Los compuestos resultantes de fórmula IIb pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales.

Los compuestos de fórmula IIc,

417396

- 8 -

600-6505



IIc



30

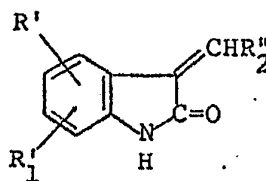
en donde R' y R_1' tienen los significados arriba indicados, y R_2'' significa dialquilamino, en donde los radicales alquilo son iguales o diferentes y cada uno contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

5 pueden producirse reaccionando un compuesto de fórmula III, arriba indicada, con una dialquilformamida, en donde los radicales alquilo son iguales o diferentes y cada uno contiene de 1 a 4 átomos de carbono, en presencia de un oxihaluro de fósforo, o con el producto de la reacción de tal dialquilformamida y un oxihaluro
10 de fósforo.

El procedimiento es una reacción convencional del tipo Vilsmeier-Haack y puede efectuarse convenientemente a una temperatura desde 100 hasta 220°C, preferentemente 120 hasta 180°C, y empleando el producto de la reacción de la dialquilformamida y
15 oxihaluro de fósforo, p.ej. oxiclорuro de fósforo. El procedimiento se efectúa convenientemente usando un exceso de dialquilformamida para proporcionar un medio de reacción, aunque también pueden emplearse disolventes orgánicos inertes, tal como cloroformo.

Los compuestos resultantes de fórmula IIc pueden
20 aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales.

Los compuestos de fórmula IIId,

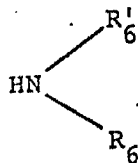


IIc



en donde R' , R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, pueden producirse hidrolizando un compuesto de fórmula IIc, arriba indicada, a una temperatura desde 20 hasta 100°C y bajo condiciones básicas suaves, usando de preferencia una molécula-gramo de base por molécula-gramo del compuesto IIc. Las bases adecuadas incluyen las dialquilaminas tal como dimetilamina. La reacción puede efectuarse convenientemente en un disolvente inerte del tipo convencional, preferentemente un alcohol de 1 a 6 átomos de carbono, p.ej. etanol, aunque la base puede servir como disolvente.

Alternativamente, los compuestos de fórmula IIId pueden prepararse reaccionando un compuesto de fórmula Ia con un compuesto de fórmula VI,



VI

en donde cada una de R_6 y R_6' , que pueden ser iguales o diferentes, significa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura desde 20 hasta 120°C, preferentemente desde 50 hasta 100°C. Mientras que la reacción puede efectuarse en un disolvente inerte, se prefiere usar un exceso del compuesto de fórmula VI con este fin, tomándose

417396

- 10 -

600-6505



las medidas apropiadas cuando la temperatura de reacción es más alta que el punto de ebullición del compuesto de fórmula VI.

Los compuestos resultantes de fórmula IIId pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales.

5 Los compuestos de fórmulas III, IV, VI y VII son conocidos o pueden producirse en la forma convencional a partir de materiales disponibles.

Como ya se ha indicado anteriormente, los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Particularmente poseen una actividad contra la obesidad demostrada por los ensayos de transporte de glucosa llevados a cabo con machos de ratas Wistar, a los que se les aplican en forma oral 10 a 80 mg/kg de peso del cuerpo del compuesto de ensayo después de por lo menos 20 horas de ayuno. Una hora después de haber recibido la droga, se sacrifica cada animal, se le separa el intestino delgado superior y se lava éste con solución salina de glucosa. Una sección de 5 cm del intestino se voltea de modo que la superficie mucosa quede en el exterior. Un extremo del segmento se cierra amarrándolo y el centro de la bolsa así formada se llena con solución reguladora de bicarbonato según Krebs, saturada con oxígeno. El otro extremo se cierra luego y la bolsa se incuba en 10 cc de solución reguladora de bicarbonato, saturada con oxígeno, durante 60 minutos a 37°C. Tanto la solución externa como la interna contienen inicialmente 0,3 % de glucosa. Al final del tiempo de incubación, el contenido de glucosa de la solución externa (mucosa) y de la



interna (serosa) se determina usando el procedimiento normal del autoanalizador. Se efectúan ensayos similares simultáneamente con animales de control. El porcentaje de inhibición del transporte de glucosa causado por la droga se calcula de la fórmula:

$$I = \frac{S_t - M_t}{S_c - M_c} \times 100$$

5 en donde I = porcentaje de inhibición;

S_t = concentración de glucosa (mg %) del líquido seroso al final de un experimento en el animal tratado con droga;

10 S_c = concentración de glucosa (mg %) del líquido seroso al final de un experimento en el animal de control;

M_t = concentración de glucosa (mg %) del líquido mucoso al final de un experimento en el animal tratado con droga; y

15 M_c = concentración de glucosa (mg %) del líquido mucoso al final de un experimento en el animal de control.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes contra la obesidad.

Una dosificación diaria adecuada indicada es de 30 a 1000 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas de 8,5 a 20 500 mg, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada.

417396

- 12 -

600-6505



Los compuestos pueden emplearse en forma ácida o en
forma de sales farmacéuticamente aceptables, las que poseen el
mismo orden de actividad como las formas de ácido libre. Las formas
de sal adecuadas incluyen las formas de sal de metal alcalino y de
5 metal alcalinotérreo, p.ej. las formas de sal de sodio, de potasio,
de litio o de calcio.

Los compuestos pueden mezclarse con los soportes o
diluyentes farmacéuticamente aceptables, usuales, y pueden apli-
carse oralmente, p.ej. en forma de tabletas, polvos para disper-
10 sión, gránulos, cápsulas, jarabes y elixires, o parentéricamente,
p.ej. en forma de soluciones, suspensiones, dispersiones y
emulsiones, p.ej. soluciones inyectables estériles, p.ej. solu-
ciones acuosas. Las composiciones preferidas desde el punto de
vista de preparación y facilidad de aplicación son las composi-
15 ciones sólidas, particularmente tabletas y cápsulas de relleno duro.
Las composiciones convenientemente contienen del 1 al 90 % por peso
del ingrediente activo.

Tales composiciones pueden prepararse de acuerdo con
cualquier método conocido en el arte para la elaboración de compo-
20 siciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno
o más adyuvantes convencionales, tales como edulcorantes, aromati-
zantes, colorantes y agentes de conservación, con el fin de propor-
cionar una preparación de buen aspecto y de sabor agradable. Las
tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con los
25 excipientes farmacéuticos usuales, p.ej. diluyentes inertes tales



como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa y talco, agentes de granulación y de desintegración, almidón y ácido algínico, aglutinantes, p.ej. almidón, gelatina y acacia, y agentes de lubricación, p.ej. estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Las tabletas pueden elaborarse sin revestimiento o pueden revestirse mediante técnicas conocidas con el fin de retardar la desintegración y la absorción en el conducto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más prolongado. Semejantemente, las suspensiones, jarabes y elixires pueden contener el ingrediente activo en mezcla con cualquiera de los excipientes usuales empleados para la preparación de tales composiciones, p.ej. agentes de suspensión (metilcelulosa, tragacanto y alginato de sodio), humectantes (lecitina, poliestearato de polioxietileno y monooleato de sorbitana polioxietilénica) y agentes de conservación (etil-p-hidroxibenzoato). Las cápsulas pueden contener el ingrediente activo solo o en mezcla con un diluyente sólido inerte, p.ej. carbonato de calcio, fosfato de calcio y caolín.

Las siguientes son formulaciones representativas:

20 A) Tabletatas y B) cápsulas

Las tabletas y cápsulas conteniendo los ingredientes indicados a continuación pueden prepararse mediante las técnicas convencionales y su uso está indicado en el tratamiento de la obesidad a una dosis de una tableta o cápsula 2 a 4 veces por día.

417396

- 14 -

600-6505



	<u>Ingredientes</u>	<u>Peso (mg)</u>	
		<u>Tableta</u>	<u>Cápsula</u>
	Compuesto de fórmula Ia, p.ej.		
	5-cloro-3-formiloxindol	50	50
5	Tragacanto	10	--
	Lactosa	197,5	250
	Almidón de maíz	25	--
	Talco	15	--
	Estearato de magnesio	2,5	--

10 C) Suspensiones estériles inyectables y D) líquidas orales

Las composiciones farmacéuticas siguientes se formulan con la cantidad indicada de agente activo usando las técnicas convencionales. La suspensión inyectable y la suspensión líquida oral representan dosis únicas y su uso está indicado en el tratamiento de la obesidad, aplicándose las mismas una vez al día en el caso de la suspensión inyectable, y 2 a 4 veces por día en el caso de la suspensión líquida oral.

	<u>Ingredientes</u>	<u>Suspensión inyectable estéril</u>	<u>Suspensión líquida oral</u>
20	Compuesto de fórmula I, p.ej.	50	50
	5-cloro-3-formiloxindol	(o menos)	(o menos)
	Carboximetilcelulosa sódica, U.S.P.	1,25	12,5
	Metilcelulosa	0,4	--
25	Pirrolidona polivinílica	5	--

417396

- 15 -

600-6505



	Lecitina	3	
	Alcohol bencílico	0,01	
	Silicato de magnesio y aluminio	--	47,5
	Aromatizante	--	q.s.
5	Colorante	--	q.s.
	Metilparabeno, U.S.P.	--	4,5
	Propilparabeno, U.S.P.	--	1,0
	Polisorbato 80 (p.ej. Tween 80), U.S.P.	--	5
	Solución de sorbita al 70 %, U.S.P.	--	2500
10	Agente regulador para ajustar el pH a la estabilidad deseada	q.s.	q.s.
	Agua	para inyección,	
15		q.s. hasta 1 cc	q.s. hasta 5 cc

Los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos en donde R significa cloro o flúor en la posición 5, y R₁ significa hidrógeno, particularmente 5-cloro-3-formiloxindol.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.

417396

- 16 -

600-6505



EJEMPLO 1: 5-cloro-3-formiloxindol [procedimiento i)]

a) 3-dimetilaminometileno-5-cloro-1-formiloxindol

Una suspensión de 50 g de 5-cloroxindol en 100 cc de dimetilformamida y 100 cc de cloroformo se añade lentamente, con
5 agitación, a una mezcla preparada mediante la adición de 40 cc de dimetilformamida, con enfriamiento (por debajo de 30°C), a 60 cc de oxiclورو de fósforo. Después de calentar al reflujo durante 90 minutos, la mezcla de la reacción se vierte sobre hielo/agua, se basifica con carbonato de potasio sólido y se extrae con
10 cloruro de metileno. La fase orgánica se seca, se concentra hasta un volumen de 300 a 400 cc con el fin de obtener un precipitado, el que se separa mediante filtración y se lava con éter para obtener 3-dimetilaminometileno-5-cloro-1-formiloxindol, P.F. 194-198°C.

15 b) 5-cloro-3-formiloxindol

Una mezcla de 3 g de 3-dimetilaminometileno-1-formiloxindol, 10 cc de solución de hidróxido de sodio al 50 %, 10 cc de agua y 35 cc de etanol se calienta sobre un baño de vapor durante una hora, después de lo cual se separa el condensador
20 y se sigue calentando durante dos horas más. Se añade agua con el fin de mullir el precipitado espeso resultante y luego el precipitado se disuelve, con calentamiento, en aprox. 250 cc de agua; a continuación se acidifica con ácido clorhídrico 6 normal para obtener el compuesto del título de su sal sódica. El precipitado
25 resultante se separa mediante filtración, se lava dos veces con

417396



agua, dos veces con éter, se seca en vacío a 50°C durante la noche
y se purifica mediante ebullición en dioxano, se enfría y se
separa el precipitado mediante filtración, el que luego se lava con
etanol y a continuación con éter para obtener 5-cloro-3-formil-
5 oxindol, P.F. 281-282°C (descomp.).

EJEMPLO 2: 5-cloro-3-formiloxindol [procedimiento i)]

a) 1-acetil-5-cloro-3-etoximetileno-oxindol

Una solución de 130 g de 5-cloro-oxindol en 260 cc de
anhídrido acético se calienta al reflujo durante 5 horas y se
10 enfría hasta 100°C, para añadirse una solución de 148 g de
ortoformato de trietilo en 500 cc de anhídrido acético. La mezcla
resultante se calienta hasta 110-120°C en un baño de aceite
durante 8 horas, luego se enfría y el precipitado cristalino se
recoge mediante filtración. El licor madre se concentra para re-
15 recuperar un precipitado adicional. El material precipitado se re-
cristaliza dos veces de anhídrido acético para obtener
1-acetil-5-cloro-3-etoximetileno-oxindol.

b) 5-cloro-3-formiloxindol

A una solución de 46 g de 1-acetil-5-cloro-3-etoxi-
20 metileno-oxindol en 500 cc de etanol caliente se le añade, en
porciones, una solución de 16 g de hidróxido de sodio en 30 cc de
agua. Después de calentar sobre un baño de vapor durante 10 minutos,
la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante una hora.
El material precipitado se recoge mediante filtración y el precipi-
25 tado adicional se recoge mediante concentración del licor madre.

417396

- 18 -

600-6505



El material precipitado se suspende en agua, se acidifica ligeramente con ácido clorhídrico 2 normal, el precipitado resultante se recoge mediante filtración, se lava y se seca en alto vacío a 70°C durante 24 horas para obtener 5-cloro-3-formiloxindol, P.F. 286-289°C (descomp.).

EJEMPLO 3:

Procediendo en forma análoga al Ejemplo 1 6 2, y empleando los materiales iniciales apropiados en cantidades aprox. equivalentes, pueden obtenerse los compuestos siguientes:

- 10 a) 5-fluoro-3-formiloxindol, P.F. 257-258°C,
- b) 5,7-dicloro-3-formiloxindol,
- c) 5-metoxi-3-formiloxindol, P.F. 223-225°C,
- d) 4-cloro-3-formiloxindol, P.F. 205-207°C,
- e) 4,7-dicloro-3-formiloxindol,
- 15 f) 5,6-dicloro-3-formiloxindol, P.F. 290-295°C,
- g) 6-cloro-3-formiloxindol, P.F. 223-225°C,
- h) 4-metoxi-3-formiloxindol, P.F. 176-180°C, e
- i) 6-metoxi-3-formiloxindol, P.F. 231-233°C,
- a través de los intermediarios IIc siguientes:
- 20 j) 3-dimetilaminometileno-5-fluoro-1-formiloxindol,
- k) 3-dimetilaminometileno-5,7-dicloro-1-formiloxindol,
- l) 3-dimetilaminometileno-5-metoxi-1-formiloxindol,
- m) 3-dimetilaminometileno-4-cloro-1-formiloxindol,
- n) 3-dimetilaminometileno-4,7-dicloro-1-formiloxindol,
- 25 o) 3-dimetilaminometileno-5,6-dicloro-1-formiloxindol,

417396

- 19 -

600-6505



- p) 3-dimetilaminometileno-6-cloro-1-formiloxindol,
q) 3-dimetilaminometileno-4-metoxi-1-formiloxindol, y
r) 3-dimetilaminometileno-6-metoxi-1-formiloxindol,
o a través de los intermediarios IIb siguientes:
- 5 s) 1-acetil-3-etoximetileno-5-fluoro-oxindol,
t) 1-acetil-3-etoximetileno-5,7-dicloro-oxindol,
u) 1-acetil-3-etoximetileno-5-metoxi-oxindol,
v) 1-acetil-3-etoximetileno-4-cloro-oxindol,
w) 1-acetil-3-etoximetileno-4,7-dicloro-oxindol,
10 x) 1-acetil-3-etoximetileno-5,6-dicloro-oxindol, P.F. 224-227°C,
y) 1-acetil-3-etoximetileno-6-cloro-oxindol,
z) 1-acetil-3-etoximetileno-4-metoxi-oxindol, y
za) 1-acetil-3-etoximetileno-6-metoxi-oxindol.

EJEMPLO 4: 4-metoxi-3-formiloxindol [procedimiento ii)]

- 15 Una solución de 16 g de 4-metoxi-oxindol en 30 cc de
formato de etilo se añade a una mezcla preparada de la reacción
de 3,1 g de sodio metálico y 50 cc de etanol. La mezcla resultante
se calienta hasta 85°C durante dos horas, se enfría sobre un baño
de hielo y se neutraliza con ácido clorhídrico 5 normal. La mezcla
20 resultante se extrae luego dos veces con 100 cc de cloruro de
metileno y los extractos orgánicos combinados se vuelven a extraer
con solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar y de
evaporar en vacío, se cristaliza el residuo de cloruro de metileno/
acetato de etilo para obtener 4-metoxi-3-formiloxindol,
25 P.F. 178-180°C.

417396

- 20 -

600-6505



EJEMPLO 5: 5-cloro-3-formiloxindol [procedimiento i)]

a) 5-cloro-3-dimetilaminometileno-oxindol
(compuesto de fórmula IID)

- 5 (i) Una solución de 25 g de 5-cloro-3-formiloxindol en
200 cc de dimetilamina se calienta a 60°C en un tubo de
Carius durante 15 horas, se enfría y luego se evapora en
vacío. Después de la purificación con carbón, se crista-
liza el residuo de cloruro de metileno para obtener
5-cloro-3-dimetilaminometileno-oxindol.
- 10 (ii) A una mezcla de 0,64 g de hidróxido de potasio y 36 cc de
etanol al 95 % se le añaden, en porciones, 2,14 g de
5-cloro-3-dimetilaminoetileno-1-formiloxindol. Después de
agitar durante una hora y de calentar al reflujo durante
una hora más, la mezcla resultante se evapora hasta
15 sequedad y el residuo sólido se recoge en 200 cc de agua
y se trata con cloroformo. La capa de cloroformo se lava
con agua y a continuación con solución saturada de
cloruro de sodio, se seca y se evapora hasta sequedad.
El residuo se cristaliza de cloruro de metileno mediante
20 la adición de éter para obtener 5-cloro-3-dimetilamino-
metileno-oxindol, P.F. 203-205°C.

b) 5-cloro-3-formiloxindol

Una mezcla de 4 g de 5-cloro-dimetilaminometileno-
oxindol, 10 cc de solución de hidróxido de sodio al 50 %, 10 cc de
25 agua y 40 cc de etanol se calienta al reflujo sobre un baño de

A 17396

- 21 -

600-6505



vapor durante una hora. El material resultante se recoge en agua
y hielo y se neutraliza con ácido clorhídrico 5 normal. El
producto resultante se separa mediante filtración, se lava
con agua, luego con éter, y se seca o se purifica mediante re-
5 cristalización de dioxano para obtener 5-cloro-3-formiloxindol,
P.F. 281-283°C (descomp.).

EJEMPLO 6:

Procediendo en forma análoga al Ejemplo 4 6 5 y
empleando materiales iniciales apropiados en cantidades aprox.
10 equivalentes, pueden obtenerse los compuestos de los Ejemplos
1 y 3.

417396

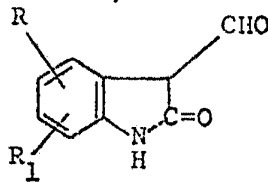
- 22 -

600-6505



- REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento para la producción de una composición farmacéutica, caracterizado porque se elabora un compuesto de fórmula I,



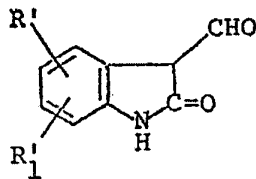
I

en donde R es flúor, cloro o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y

R₁ es hidrógeno, flúor o cloro,

10 en forma de ácido libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en un grado de pureza suficiente para su aceptabilidad farmacéutica, con un soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable.

2. Un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula Ia,



Ia

20 en donde R' es flúor, cloro o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y

R₁' es hidrógeno, flúor o cloro,

25 con la condición de que cuando R' significa cloro en la posición 4, R₁' tenga un significado que no sea cloro en la posición 7 o hidrógeno,

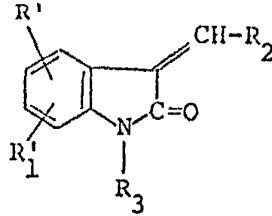
Rg



caracterizado porque

i) se hidroliza un compuesto de fórmula II,

5



II

en donde R' y R₁ tienen los significados
arriba indicados, y

10

a) R₂ significa alcoxi de 1 a 4 átomos
de carbono, y

R₃ significa hidrógeno o alcancilo de
2 a 4 átomos de carbono, o

15

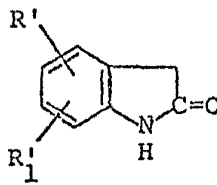
b) R₂ significa dialquilamino, en donde cada uno
de los grupos alquilo, que pueden ser
iguales o diferentes, contiene de 1 a 4
átomos de carbono, y

R₃ significa hidrógeno o formilo, o

20

ii) se reacciona un compuesto de fórmula III,

25



III

Handwritten signature or initials.

617396

600-6505

- 24 -



en donde R' y R₁' tienen los significados arriba indicados,
con un compuesto de fórmula V,

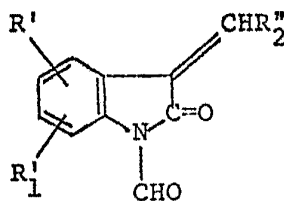


V

en donde R₅ significa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
en presencia de una base fuerte.

3. Un procedimiento para la producción de un compuesto
de fórmula Ia, indicada en la reivindicación 2., tal y como queda
substantialmente descrito en la presente Memoria con referencia a
cualquiera de los Ejemplos 1 a 6.

4. Un procedimiento para la producción de un compuesto
de fórmula IIc,

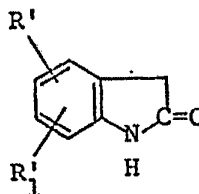


IIc

en donde R' y R₁' tienen los significados indicados en la
reivindicación 2., y

R₂' significa dialquilamino, en donde los radicales
alquilo son iguales o diferentes y cada uno con-
tiene de 1 a 4 átomos de carbono,

caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula III,



III

417396



en donde R' y R_1' tienen los significados indicados

en la reivindicación 2.,

con una dialquilformamida, en donde los radicales alquilo son iguales o diferentes y cada uno contiene de 1 a 4 átomos de carbono, en presencia de un oxihaluro de fósforo, o con el producto de reacción de tal dialquilformamida y un oxihaluro de fósforo.

5
10
5. Un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula IIc, indicada en la reivindicación 4., tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria con referencia al Ejemplo 1 ó 3.

6. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UNA COMPOSICION FARMACEUTICA.

15
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva, que consta de veinticinco páginas mecanografiadas.

Madrid, 30 de Julio de 1973

BERNARDO UNGRIA

D.P.




20
25
