

46

PATENTE DE INVENCION

PLC. 194 (P.C. 5492)



1964 404

COFD/A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

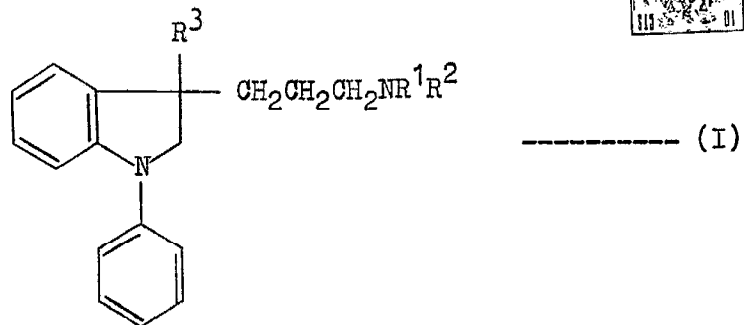
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 3-ALQUIL-3-(3-AMINOPROPIL)-
1-FENIL-INDOLINAS.

=====

Solicitante: PFIZER CORPORATION, entidad panameña, residente en
Calle 15½, Avenida Santa Isabel, Colón, Panamá.

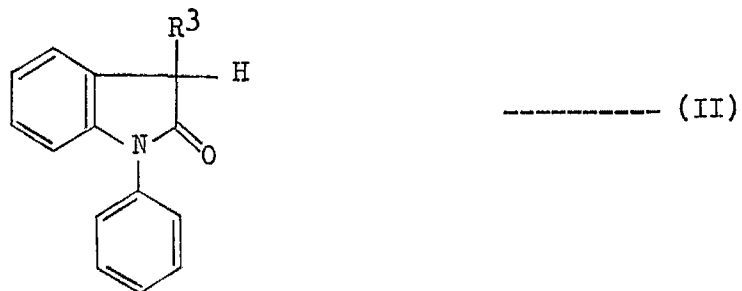
=====

La invención se relaciona con la preparación de
derivados de indolina y en particular con la preparación de
3-alkil-3-(3-aminopropil)-1-fenil-indolinas de fórmula:



5. en la que R¹ y R² son cada uno hidrógeno o un grupo alquilo inferior y R³ es un grupo alquilo inferior. Dichos compuestos constituyen el objeto de la Patente británica No. 1.154.976 y son útiles como drogas anti-depresivas.

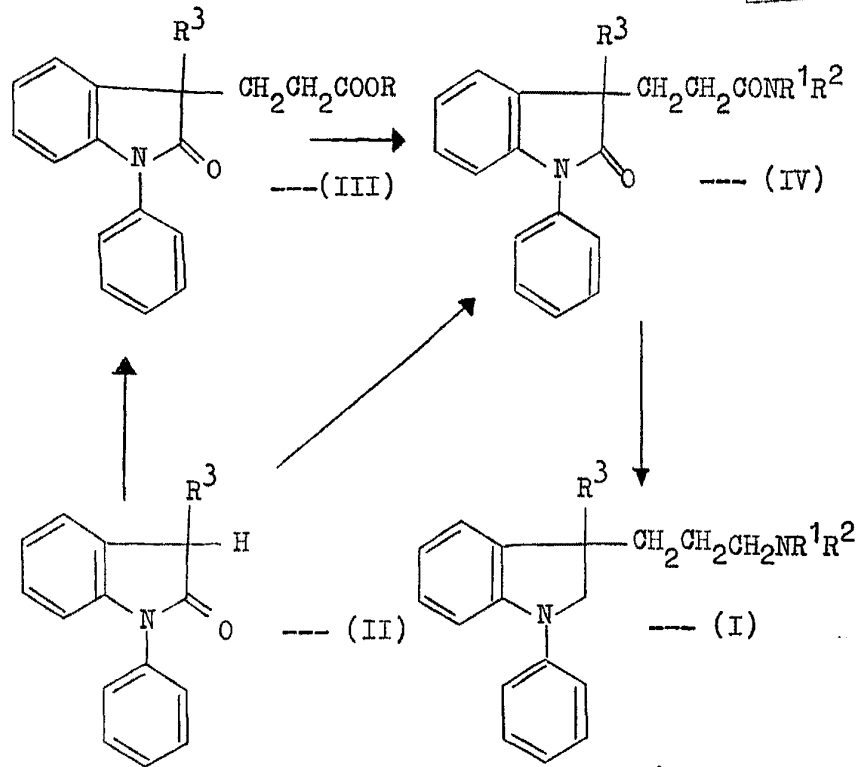
Según la invención, los compuestos antes mencionados se preparan por reacción de una 3-alquil-1-fenil-2-indolinona de fórmula:



10. con un éster de alquilo inferior de ácido acrílico en presencia de una base, para formar el correspondiente compuesto 3-(2-alcoxicarbonil-etilo), el cual se convierte entonces a una amida y se reduce a la correspondiente 3-(3-aminoalquil)indolina. Alternativamente, la indolinona de fórmula (II) se hace

15. reaccionar con una acrilamida de fórmula CH₂=CH.CONR¹R² en presencia de una base, para formar directamente la amida, la cual se reduce entonces a la indolina de fórmula (I). Estas reacciones se muestran esquemáticamente en el siguiente esquema de reacción, en donde R representa un grupo alquilo inferior:

20.



En toda esta Memoria, un grupo alquilo "inferior" quiere dar a entender que contiene hasta 4 átomos de carbono.

5.

El método de la invención proporciona un proceso más económico para la producción de 3-(3-aminoalquil)indolinonas que el método descrito en la Patente británica No. 1.154.976, especialmente, preparando la correspondiente 3-(3-aminoalquil)-2-indolinona y reduciendo entonces esta última a la indolina.

10.

La reacción de 1,3-dimetil-2-indolinona con acrilato de etilo para formar 3-(2-etoxicarbonil-etil)-1,3-dimetil-2-indolinona, conversión del grupo etoxicarbonilo a un grupo dimetilamida y ulterior reducción a 1,3-dimetil-3-(3-dimetilamino-propil)indolina, empleando hidruro de litio-aluminio, ha

15.

sido descrito por Palazzo y Rosnati en Gazzeta Chimica Italiana, vol. 12, páginas 584-594 (1952), pero hasta el presente no se ha sugerido la aplicación de dicho proceso a las 1-fenil-sustituido-indolinonas.



5. La reacción del compuesto de fórmula (II) con el acrilato de alquilo inferior o acrilamida, puede efectuarse en presencia de una base, en un disolvente adecuado, tal como un alcóxido de sodio en un alcohol, particularmente etóxido sódico en etanol, o hidróxido de benciltrimetilamonio en metanol, etanol, isopropanol, benceno, tolueno o xileno. Dicha reacción es inicialmente exotérmica, pero puede ser completada por calentamiento a la temperatura de reflujo durante varias horas. Los reactantes principales se encuentran preferiblemente en proporciones sustancialmente equimoleculares.

10.

15. Para convertir el compuesto alcoxicarbonilo (III) a la amida (IV), se puede primero hidrolizar al correspondiente ácido carboxílico el cual se convierte entonces a la amida por métodos convencionales, por ejemplo, formando el cloruro de ácido y reaccionando entonces con amoníaco o una amina de fórmula R^1R^2NH , pero preferiblemente el compuesto alcoxicarbonilo se hace reaccionar por sí mismo con amoníaco acuoso o una solución acuosa de la amina R^1R^2NH para formar directamente la amida. En la última reacción, la amida se precipita de la mezcla de reacción, la cual se ha calentado, si fuese necesario, a reflujo, durante unas cuantas horas, para completar la conversión a la amida, y el producto sólido se separa por filtración y se utiliza en forma bruta para la siguiente etapa de reducción.

20.

25. La reducción de la amida (IV) a la correspondiente 3-(3-aminopropil)indolina (I), puede efectuarse con diborano o su equivalente, por ejemplo, con borohidruro sódico y eterato de trifluoruro de boro, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano. Después de destruir cualquier agente reductor existente, bajo condiciones seguras, por ejemplo enfriando

30.



- en hielo y añadiendo cuidadosamente metanol, se prepara el material volátil bajo vacío y el producto se recupera por métodos convencionales para un material básico, por ejemplo, disolviendo en agua, basificando la solución y extractando la base libre en un disolvente adecuado inmiscible en agua, por ejemplo cloroformo, evaporando el disolvente y secando. Por otra parte, cuando ni R¹ ni R² es hidrógeno, la reducción puede efectuarse con hidruro de litio-aluminio de forma ya conocida para la reducción de amidas a aminas. El producto puede ser sólido o un aceite, y puede convertirse a una sal de adición de ácido, si se desea, por medios convencionales, por ejemplo disolviendo en un disolvente adecuado y añadiendo el ácido apropiado. La sal requerida precipita entonces y se recupera por filtración y se recristaliza hasta estar pura.
5. 10. 15. La invención se ilustra por los siguientes ejemplos de preparación de 3-metil-3-(3-metilaminopropil)-1-fenil-indolina:
- EJEMPLO 1
- (A) N-Metil-3-(3-metil-2-oxo-1-fenilindolin-3-il)propionamida
20. Una solución de 55,75 g (0,25 M) de 3-metil-1-fenil-2-indolinona y 0,6 ml de hidróxido de benciltrimetilamonio metanólico al 40 %, en 90 ml de metanol, se trata, en un periodo de unos cuantos minutos, con una solución de 21,25 g (0,25 M) de acrilato de metilo en 10 ml de metanol y se refluje entonces durante 1,5 horas. La adición de 310 ml de una solución acuosa de metilamina (25 % p/v) se traduce en una precipitación de un sólido que, después de 1,5 horas más de reflujo y ulterior enfriamiento, se aísla por filtración. El lavado con agua y el secado, proporcionan 61,7 g de la amina deseada
25. 30. (rendimiento 80 %) p.f. 170-172°C. Una muestra recristalizada



dos veces en acetato de etilo tenia un p.f. de 173-174°C.

(B) p-Toluenosulfonato de 3-metil-3-(3-metilaminopropil)-1-fenilindolina

5. Se añade una lechada de 5 g (0,016 M) del producto de (A) en 50 ml de tetrahidrofurano a una suspensión agitada de 4 g (0,105 M) de borohidruro sódico en 50 ml de tetrahidrofurano. La mezcla, mantenida por debajo de 5°C en toda la reacción, se trata entonces gota a gota, bajo nitrógeno, con una solución de 30 ml de eterato de trifluoruro de boro en 25 ml de tetrahidrofurano y, una vez completada la adición, la temperatura se eleva cuidadosamente y la mezcla de reacción se refluje durante 2,5 horas. Después de enfriar a 0°C, se añade cuidadosamente metanol para destruir el diborano sin reaccionar y se separan bajo vacío los materiales volátiles, se disuelve la lechada residual en agua y se añade hidróxido sódico para ajustar la solución a un pH de 11. La extracción con cloroformo proporciona 5,4 g de aceite después de lavar con agua y secar sobre sulfato de magnesio anhidro. El tratamiento de una solución acetónica de este aceite con una cantidad equimolar de ácido p-toluenosulfónico, proporciona el p-toluenosulfonato (4,1 g, rendimiento 56 %), p.f. 122-123°C, después de la recristalización en acetona.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 2

(A) N-metil-3-(3-metil-2-oxo-1-fenilindolin-3-il)propionamida

25. Se refluje durante 24 horas, una mezcla de 4,5 g (0,02M) de 3-metil-1-fenil-2-indolinona, 1,7 g (0,02M) de N-metilacrilamida y 0,3 ml de hidróxido sódico de benciltrimetilamonio metanólico al 40 % en 18 ml de tolueno. Tras enfriar la mezcla de reacción a 5°C, precipita un sólido que se aísla por filtración. El lavado y secado del producto en bruto
- 30.



proporciona la amida deseada (5 gramos, rendimiento 80,5 %), p.f. 172-174°C.

(B) p-Toluenosulfonato de 3-metil-3-(3-metilaminopropil)-1-fenilindolina

5. Por un método similar al descrito en el ejemplo 1(B), la reducción del producto de (A) empleando borohidruro sódico y eterato de trifluoruro de boro en tetrahidrofurano, seguido por la formación de la sal p-toluenosulfonato, proporciona el producto deseado.

10. Aunque los ejemplos anteriores describen la preparación de un compuesto en el cual R^1 y R^3 son cada uno un grupo metilo y R^2 es hidrógeno, el proceso se puede aplicar igualmente a la producción de compuestos en donde R^1 es hidrógeno o etilo, propilo o butilo, en donde R^2 es metilo, etilo, propilo o butilo y en donde R^3 es etilo, propilo o butilo. Además, y aunque en el ejemplo 1 se emplea acrilato de metilo, pueden usarse igualmente otros ésteres de alquilo inferior de ácido acrílico, por ejemplo, acrilato de etilo, propilo o butilo.

15.

N O T A

20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse 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 Inglaterra con el nº 3067/73 de 20 de enero de 1.973, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR

25.

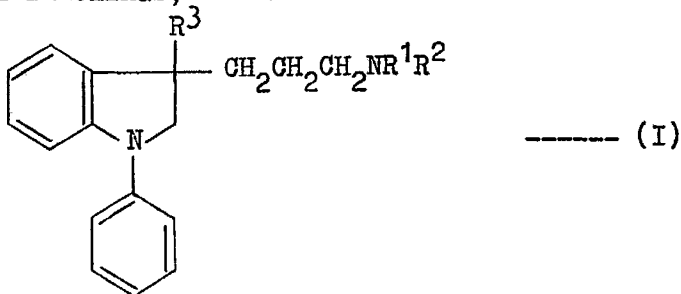
30.



3-ALQUIL-3-(3-AMINOPROPIL)-1-FENIL-INDOLINAS; caracterizándose por lo siguiente:

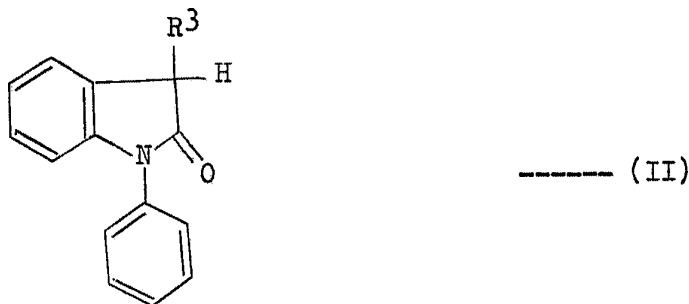
1.- Procedimiento para preparar 3-alkil-3-(3-amino-propil)-1-fenil-indolinas, de fórmula:

5.



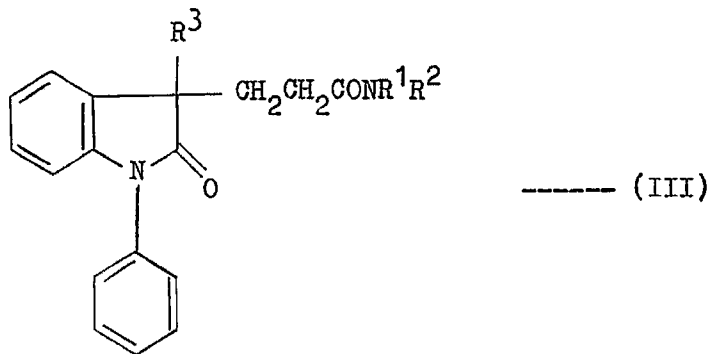
en la que R¹ y R² son, cada uno, hidrógeno o un grupo alquilo inferior, y R³ es un grupo alquilo inferior; caracterizado porque se hace reaccionar una 3-alkil-1-fenil-2-indolinona, de fórmula:

10.



en la que R³ se define como anteriormente, con un éster de alquilo inferior de ácido acrílico, en presencia de una base, para formar el correspondiente compuesto 3-(2-alcóxicarbonil-etilo), el cual se convierte a continuación a la amida de fórmula:

15.



Handwritten signature or initials.



en la que R^1 , R^2 y R^3 se definen como anteriormente, tras lo cual esta amida se reduce a un compuesto de fórmula (I) el cual se aísla.

5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la amida de fórmula (III) se forma directamente por reacción de la 3-alkil-1-fenil-2-indolinona de fórmula (II) con una acrilamida de fórmula $CH_2=CH.CONR^1R^2$, en donde R^1 y R^2 se definen como anteriormente, en presencia de una base.
10. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un acrilato de alquilo inferior o acrilamida en presencia de una base en un disolvente adecuado, siendo la base y disolvente empleados etóxido sódico en etanol, o hidróxido de benciltrimetilamonio en metanol, etanol, isopropanol, benceno, tolueno o xileno.
15. 4.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el compuesto de fórmula (II) y el acrilato de alquilo inferior o la acrilamida, se hacen reaccionar en proporciones sustancialmente equimoleculares.
20. 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el compuesto 3-(2-alcocarboniletilo) se convierte a la amida de fórmula (III) por reacción con amoníaco acuoso o una solución acuosa de la amina R^1R^2NH .
25. 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el compuesto 3-(2-alcocarboniletilo) se hidroliza primeramente al correspondiente ácido carboxílico, se convierte éste en su cloruro de ácido y se hace reaccionar este último con amoníaco o una amina de fórm
- 30.



mula R^1R^2NH para formar la amida de fórmula (III).

5. 7.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reducción de la amida de fórmula (III) al compuesto de fórmula (I) se efectúa con diborano o su equivalente en un disolvente adecuado.
- 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque la reducción se efectúa con borohidruro sódico y eterato de trifluoruro de boro en un disolvente adecuado.
10. 9.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, caracterizado porque el disolvente es tetrahidrofurano.
15. 10.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la reducción de una amida de fórmula (III) en la cual ni R^1 ni R^2 es hidrógeno, al compuesto apropiado de fórmula (I), se efectúa con hidruro de litio-aluminio.
20. 11.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el producto final de fórmula (I) se convierte a una sal de adición de ácido.
- 12.- Procedimiento para preparar 3-alkil-3-(3-amino-propil)-1-fenil-indolinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

25.

Madrid, 19 ENE 1974

PFIZER CORPORATION.

A. J. ROY Y ASOCIADOS

Procuradores: L. Gaitanaris