

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 OCT. 1977

PATENTE DE INVENCION

ES 11

NUMERO	454317
FECHA DE PRESENTACION	

A1

A7



90 PRIORIDADES	91 NUMERO	92 FECHA	93 PAIS
----------------	-----------	----------	---------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCESO PARA LA PRODUCCION DE 3-FENILINDOLINAS".

71 SOLICITANTE (ES)

La Corporación Canadiense:
DELMAR CHEMICALS LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

9321 Airlie Street
LaSalle, QUEBEC H8R 3V3 (Canada).

72 INVENTOR (ES)

1.- D. Rudolf Kubela, canadiense.
2.- D. Vaclav Musil, "
3.- D. Lise A. Hughes, "

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. Francisco GARCIA CABRERIZO.



"PROCESO PARA LA PRODUCCION DE 3-FENILINDOLINAS".

La presente invención se refiere a nuevas 3-fenilindolinas sustituidas y sin sustituir, a los procesos para la producción de las mismas y a las composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos como ingrediente activo.

5.

Se conoce ya en la especialidad ciertas indolinas sustituidas en posición 3, y han sido empleados varios métodos para su preparación. Igualmente, si bien son conocidas algunas 3-fenilindolinas, que nosotros sepanos, la totalidad de tales compuestos están sustituidos simultáneamente en posición 2 y/o llevan un sustituyente adicional en posición 3. Las indolinas de la presente invención se caracterizan por no estar sustituidas en la posición 2 y estar sustituidas únicamente por un residuo de fenilo en la posición 3.

10.

15.

La presente invención proporciona, en lo que respecta a una composición de materia, nuevas 3-fenilindolinas no sustituidas en posición 2 que pueden ser también 1- (es decir N-) sustituidas por varios residuos tal como un residuo de acilo. Igualmente dentro del marco de esta invención están comprendidas las sales de adición ácidas, no tóxicas, de las nuevas 3-fenilindolinas que contienen nitrógeno básico. La presente invención proporciona también un proceso para la preparación de las nuevas 3-fenilindolinas, proceso que incluye la reducción directa bajo condiciones seleccionadas de un 3-fenilindol. Se ha comprobado que los compuestos de la presente invención poseen valiosas propiedades, como se ha indicado por pruebas farmacológicas normales realizadas con animales, indicativas de su posible utilización, entre otros, en el control de la coagulación de la sangre, como anestésico local, relajador intestinal, antihistamínico y agente hipoglucémico, ge-

20.

25.

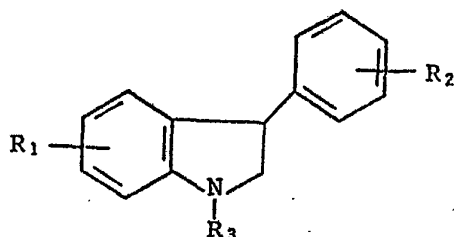
30.



neralmente con un nivel de toxicidad aceptable.

La presente invención proporciona nuevas 3-fenilindolinas de la fórmula general I:

5.



.....I

10. en la que R_1 y R_2 representan individualmente hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior, preferiblemente hidrógeno o halógeno; encontrándose R_1 en la posición 5, 6 ó 7 solamente; R_3 representa un átomo de hidrógeno o una porción de fórmula $\begin{matrix} -C-R_4 \\ || \\ O \end{matrix}$ en la que R_4 es un aminoalquilo de fórmula

15.

$\begin{matrix} R_6 \\ -R_5-N < \\ R_7 \end{matrix}$ en la que R_5 es un grupo alquilo inferior de cadena recta o ramificada; R_6 y R_7 representan individualmente hidrógeno; alquilo inferior; o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno y, opcionalmente un oxígeno u otro nitrógeno, representan una

20. de las siguientes: morfolina, piperacina, piperidina, homopiperidina y, pirrolidina y las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables de las mismas con ácidos inorgánicos u orgánicos.

Se observará que los compuestos de fórmula I antes

25. citados tienen un centro asimétrico en C_3 y estos compuestos pueden existir por consiguiente como isómeros ópticos. La notación de las fórmulas generales aquí presentadas es incluir la totalidad de tales isómeros tanto separados como en mezclas racémicas, siendo indicadas estas últimas a lo largo

30. de todo el texto a menos que se especifique lo contrario.



El término "halógeno" tal como se usa a través de la presente descripción se refiere al flúor, cloro o bromo, especialmente al cloro y flúor. El término "inferior" cuando se usa a través de esta descripción para calificar a los grupos orgánicos, significa que tales grupos tienen a lo sumo seis, preferiblemente a lo sumo cuatro, y especialmente uno o dos, átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo inferior -- incluyen el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario y terciario y los diversos isómeros -- de pentilo y hexilo. Son ejemplos de alqueno inferior el vinilo, 1-propenilo, 2-propenil (vinilo), 1-isobutenilo y 1-hexenilo. Los residuos amino no cíclicos representados por -- $-NR_6R_7$ incluyen el amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, pentilamino, isopentilamino y hexilamino.

Los residuos amino cíclicos representados por $-NR_6R_7$ es decir cuando $-NR_6R_7$ es un anillo heterocíclico, incluyen el pirrolidinilo; piperidinilo; homopiperidinilo; piperacínilo, que puede ser sustituido por alquilo inferior en el nitrógeno 4; y morfolino.

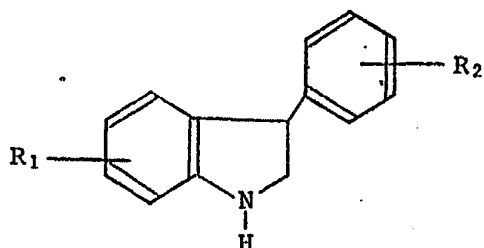
Las nuevas 3-fenilindolinas de la presente invención pueden ser preparadas por reducción de las 3-fenilindolinas -- apropiadas.

En general sólo se prepara las 3-fenilindolinas -- N-no sustituidas por reducción del correspondiente indol; los compuestos N-sustituidos de fórmula I son obtenidos a partir de las indolinas N-no sustituidas de fórmula I.

De acuerdo con un aspecto del proceso de la presente invención se prepara los compuestos de la fórmula Ia:

30.

.../...

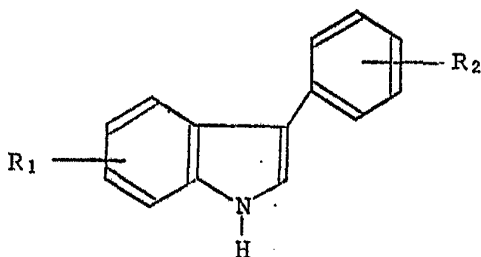


.....Ia

5.

en la que R_1 y R_2 son tal como han quedado definidos más --
arriba para la fórmula I, por reducción en un medio fuertemen-
te ácido de un 3-fenilindol de fórmula II:

10.



.....II

15.

en la que R_1 y R_2 son tal como han quedado definidos más arri-
ba para la fórmula I.

Puede proporcionarse convenientemente las condicio-
nes requeridas efectuando la reacción en presencia de un agen-
te protonante fuerte, tal como un ácido mineral, por ejemplo,
20. como ácido clorhídrico, ácido hidrofborobórico o ácido 6-fos-
forico, o un ácido de Lewis, tal como trifluoruro de boro, --
tricloruro de aluminio y dicloruro de cinc en presencia de un
ácido orgánico, tal como ácido acético glacial, ácido propió-
nico, ácido trifluoroacético y ácido formico que son apropia-
25. dos.

Puede efectuarse la reducción del indol en la co-
rrespondiente indolina catalíticamente utilizando un procedi-
miento de hidrogenación en presencia de un catalizador apro-
30. piado, tal como platino o paladio. Los ejemplos de tales sis-

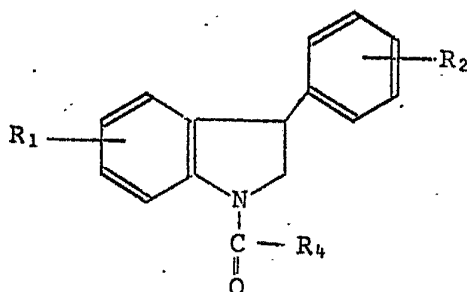


temas reductores incluyen el ácido hidrof fluorobórico/óxido de platino y el ácido hidrof fluorobórico/paladio-carbón vegetal - en alcoholes inferiores como disolvente.

5. Alternativamente, puede usarse un sistema reductor químico fuertemente ácido, siendo ejemplos del mismo el trifluoruro de boro/polvo de cinc/ácido acético glacial y polvo de cinc/ácido clorhídrico.

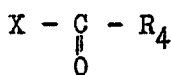
10. Los compuestos N-sustituídos de fórmula I son preparados convenientemente usando los compuestos no sustituidos - de fórmula Ia como materiales de partida. Por ejemplo, puede prepararse los compuestos de fórmula restringida Ib:

15.



.....Ib

20. en la que R₁, R₂ y R₄ son tal como han quedado definidos más arriba para la fórmula I, por reacción de una 3-fenilindolina de fórmula Ia antes citada con un derivado reactivo de fórmula III:



....III

25. en la que X es una porción reactiva tal como hidroxilo; halógeno; preferiblemente cloro; o un residuo de éster, si es necesario en presencia de un catalizador apropiado. Por ejemplo, un reactivo de éster de fórmula III sería usado generalmente en combinación con un agente condensador tal como una carbodiimida, por ejemplo, carbodiimida de N,N'-diclohexilo.

30.

Alternativamente, los compuestos deseados de fórmula

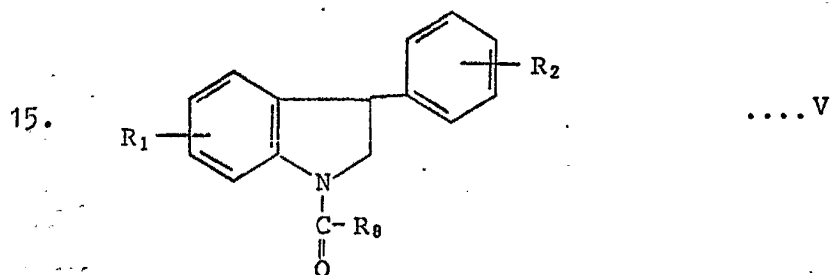
17 FEB 1971



la Ib pueden ser obtenidos por reacción de un compuesto de fórmula Ia expuesto más arriba, opcionalmente en presencia de un catalizador, con un derivado reactivo del compuesto de fórmula IV:



en la que X es tal como ha sido definido más arriba para la fórmula III y R₈ es una porción de halogenoalquilo (habiéndose introducido el residuo $\begin{array}{c} -\text{C}-\text{R}_8 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ en la molécula del modo descrito inmediatamente más arriba) para formar un nuevo compuesto de fórmula general V:



en la que R₁, R₂ y R₈ son tal como han sido definidos más arriba. El compuesto así formado de fórmula Ib' puede reaccionar entonces con una amina de fórmula $\text{H}-\text{N} \begin{array}{l} \swarrow \text{R}_6 \\ \searrow \text{R}_7 \end{array}$, en la que R₆ y R₇ son tal como han quedado definidos más arriba, para formar el compuesto de fórmula Ib donde R₄ es el residuo de aminoalquilo deseado correspondiente, o bien el compuesto así formado de fórmula V puede reaccionar con una azida de metal alcalino, tal como azida de sodio, para formar el correspondiente compuesto azido que es reducido por cualquier procedimiento conocido en el compuesto correspondiente de amino primario. Cuando es necesario o deseable, el amino primario puede ser alquilado por cualquier método normal.



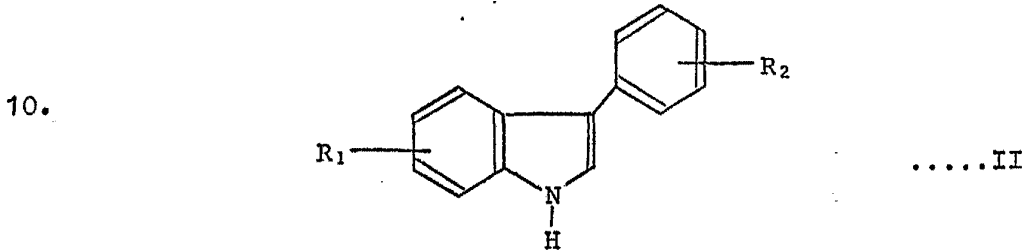
- Adicionalmente, cuando se desea obtener compuestos de fórmula I en la que R_3 es $-\text{COR}_4$ y R_1 es halógeno, puede prepararse los mismos partiendo del compuesto correspondiente de fórmula I en la que R_1 es hidrógeno por halogenación. Por --
5. ejemplo, puede obtenerse un compuesto 5-halogenado, tal como un compuesto 5-clorado, de fórmula I en la que R_3 es $-\text{COR}_4$ -- partiendo del correspondiente compuesto no sustituido en posición 5 por reacción con cloro elemental, es decir cloro en -- ácido acético.
10. Según se ha indicado anteriormente, los compuestos de la presente invención pueden existir en dos formar isóme-- ras. Los procesos descritos más arriba producen una mezcla ra cémica de los dos isómeros posibles. Si la mezcla de isómeros obtenida como producto en cualquier reacción específica no es
15. utilizable en tal forma debido a la presencia indeseable de -- un isómero, los isómeros pueden ser reducidos por técnicas -- normales utilizando generalmente las diferencias de las propie dades físicas y/o químicas entre los isómeros, tal como las -- solubilidades relativas, etc.
20. Algunas de las 3-fenilindolinas de fórmula I, aque llas que son básicas, forman sales de adición ácidas con va-- rios ácidos inorgánicos u orgánicos y tales sales están inclui das dentro del alcance de la presente invención. Son de inte-- rés especial las sales de adición ácidas farmacéuticamente --
25. aceptables que son usualmente más convenientes de manipular -- que los compuestos libres de fórmula I. Los ácidos que forman tales sales incluyen el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acéti-- co, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido suc
30. cínico, ácido cítrico, ácido canforsulfónico, ácido etanosul-

17 FEB

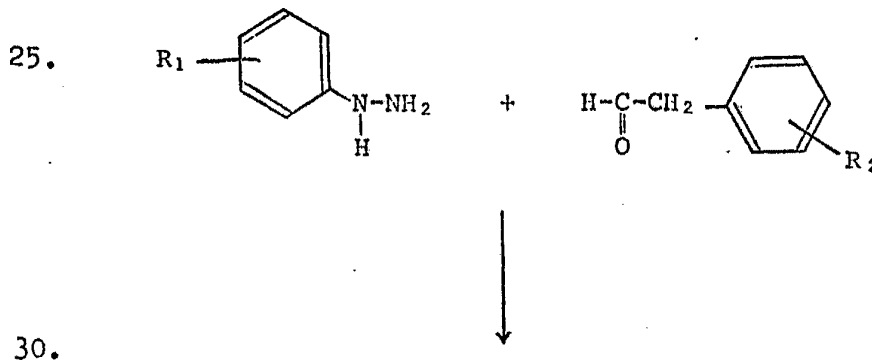


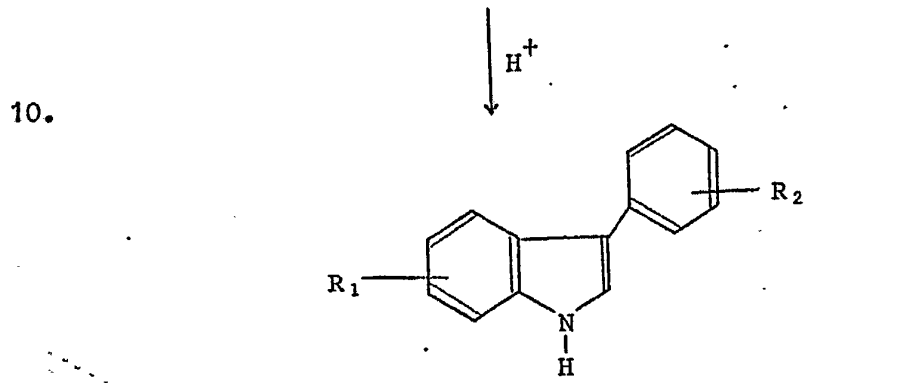
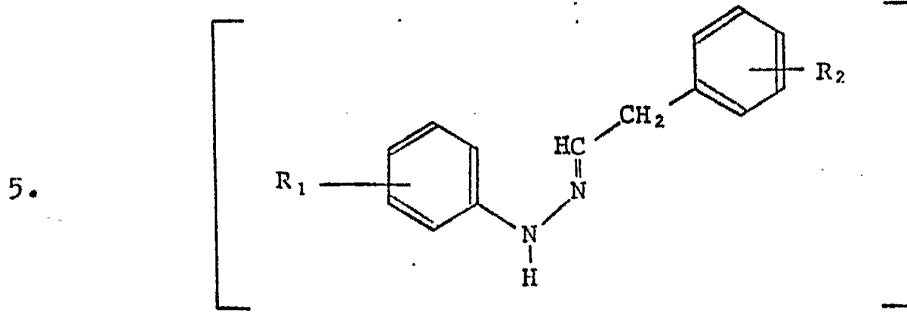
fónico, ácido ascórbico y ácido láctico. Las sales citadas -
son preparadas por procedimientos normales que incluyen usual-
mente el tratamiento de la base libre con una solución etanó-
lica del ácido deseado, obteniéndose generalmente la sal de -
5. adición ácida bajo la forma de un sólido cristalino.

Los materiales de partida, a saber, los 3-fenilindo-
les de fórmula II:



en la que R_1 y R_2 son tal como han quedado definidos más arri-
15. ba para la fórmula I, son compuestos conocidos o bien pueden
ser preparados de una manera similar a los procesos para pro-
ducir los compuestos conocidos. Generalmente, los compuestos
de fórmula II pueden ser preparados por la síntesis del in-
dol de Fisher que incluye la reacción de una fenilhidracina -
20. (posiblemente sustituida) con un fenilacetaldehído opcional-
mente sustituido en presencia de un ácido mineral fuerte o de
Lewis, tal como cloruro de cinc, avanzando la reacción a tra-
vés de un intermediario de fenilhidrazona como sigue:





15. donde R_1 y R_2 son tal como han quedado definidos más arriba - para la fórmula I.

Los 3-fenilindoles de partida pueden ser preparados también por una modificación del proceso anterior que consiste en hacer reaccionar un clorhidruro de fenilhidracina opcionalmente sustituyente con, por ejemplo, un acetal de dimetilo o dietilo de un fenilacetaldehído en alcohol.

Los diversos reactivos necesarios para convertir -- las 3-fenilindolinas N-no sustituidas en los correspondientes 25. compuestos N-sustituidos, tal como los compuestos de fórmula III y IV expuestos anteriormente, son compuestos conocidos.

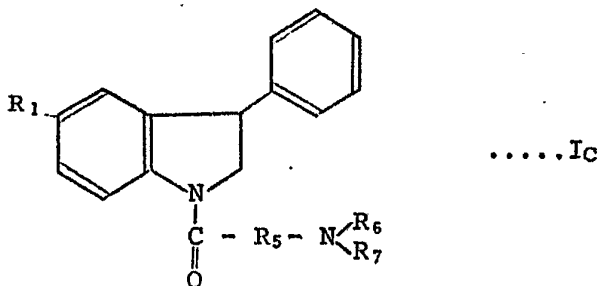
Según se ha indicado anteriormente, las nuevas 3-fenilindolinas de la presente invención, y en particular los -- compuestos N-no sustituidos o los compuestos en los que el N- 30. sustituyente lleva un átomo de nitrógeno básico, poseen úti--



Les propiedades biológicas y generalmente tienen actividad, - según se ha determinado por pruebas normales indicativas de - sus diversos usos posibles. Por ejemplo, muchos de estos com-
puestos de fórmula I cuando han sido aplicados tópicamente en
5. pruebas normales usando conejillos de India, han indicado su posible utilidad como agentes anestésicos locales.

Igualmente las 3-fenilindolinas N-no sustituidas de la fórmula restringida Ia, tal como la 3-fenilindolina misma, así como los compuestos de fórmula Ic:

10.



15.

en la que R₁ es hidrógeno o halógeno;

R₅ es un alquileo de cadena recta o ramificada y - uno de R₆ y R₇ es hidrógeno y el otro es alquilo in-
ferior, o ambos R₆ y R₇ son alquilo inferior, o jun-
to con el nitrógeno y un oxígeno, morfolino, dan --
20. fuertes indicaciones, por mediación de una evalua-
ción normal de la prueba de agregación de laminillas
(J. Lab. & Clin. Med. 64, 548-559 (1964)), de su --
utilidad para impedir la formación de coágulos de -
25. sangre.

La Tabla que sigue resume los resultados de dicha -
prueba para algunos de los compuestos citados más arriba. Los
resultados obtenidos en la misma prueba con las drogas conoci-
das, aspirina y adenosina fueron incluidos a título comparati-
30. vo. Los valores del ensayo superiores a 50 son considerados -



como farmacológicamente importantes.

	Compuesto	Dosis γ /ml	Resultado
5.	A. 3-fenilindolina	1	100
	N-(dimetilaminoacetil)-3-fenilindolina	5	80
	N-(2-dimetilamino)propionil-3-fenilindolina	5	100
	Aspirina	5	78
10.	B. N-(2-metilamino)propionil-3-fenil-5-cloro-indolina	50	54
	N-(2-metilaminoacetil)-3-fenil-5-cloroindolina	100	78
	Adenosina	100	78

La presente invención proporciona además, en otro -
 de sus aspectos, una composición farmacéutica que comprende -
 como ingrediente activo esencial al menos un compuesto activo
 15. de fórmula I o una sal de adición ácida farmacéuticamente -
 aceptable del mismo en asociación con un transportador farma-
 céuticamente aceptable para él.

Las composiciones de la presente invención son admi-
 20. nistradas preferiblemente por vía oral, rectal o parenteral.
 Ventajosamente, la composición resulta apropiada, en una for-
 ma unitaria de dosificación, para el modo deseado de adminis-
 tración. Por ejemplo, la unidad de dosificación puede ser una
 tableta, cápsula, píldora, polvo, paquete, gránulo, oblea, -
 25. elixir, supositorio, o una cantidad medida de una suspensión,
 solución, un jarabe o múltiples segregados de los mismos. El
 término "forma de unidades de dosificación" tal como se usa -
 en la descripción y en las reivindicaciones se refiere a uni-
 dades físicamente discretas apropiadas como dosis unitarias -
 30. para los seres humanos y los animales, conteniendo cada unidad



una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en mezcla, o en cualquier otra asociación, con un transportador farmacéutico, -- siendo la cantidad del ingrediente activo tal que se precise normalmente una o más unidades para una sola administración terapéutica o que, en el caso de las unidades seccionables -- tal como tabletas marcadas, se precise al menos una fracción tal como la mitad o la cuarta parte de una unidad seccionable para una sola administración terapéutica.

10. Usualmente las composiciones de esta invención contienen el ingrediente activo en una cantidad de por lo menos 0,5% en peso basado en el peso total de la composición y no más del 95% en peso. Convenientemente, las composiciones de la invención, cuando se presentan bajo la forma de unidades de dosificación, contienen de 0,5 mg. a 350 mg., y más convenientemente de 5 mg. a 250 mg. del ingrediente activo de fórmula I.

Las composiciones de la presente invención consistirán normalmente en por lo menos un compuesto de fórmula I, -- ventajosamente un compuesto de las formas restringidas de fórmula I tal como las fórmulas Ia, Ib y Ic, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un transportador, o diluido por un transportador, o encerrado o encapsulado por un transportador en forma de cápsula, bolsita, sello, papel u otro envase. Un transportador que sirva de vehículo, excipiente o medio diluyente para el ingrediente terapéuticamente activo puede ser un sólido, semi-sólido o un líquido estéril.

Algunos ejemplos de los transportadores que pueden ser empleados en las composiciones farmacéuticas de la inven-



ción son la lactosa, dextrosa, el sorbitol, manitol, almidones tales como almidón de trigo, maíz o patata, goma de acacia, fosfato cálcico, parafina líquida, manteca de cacao, aceite de teobrona, alginatos, tragacanto, gelatina, jarabe B.P., metil

5. celulosa, monolaurato de sorbitan polioxietilénico, y metil y propil hidroxibenzoatos. La elección del transportador es determinada por la forma preferida de administración, la solubilidad del compuesto y la práctica farmacéutica normal, todo ello según es expuesto más claramente en "Remington's Practice

10. Of Pharmacy" por E.W. Martin y E.F. Cook, una obra de referencia bien conocida en este campo. En el caso de las tabletas, puede incorporarse un lubricante para impedir el pegado y el agarre de los ingredientes en polvo a los troqueles y al punzón de la máquina formadora de las tabletas. Para tal fin, puede emplearse, por ejemplo, talco, estearatos de aluminio, magnesio o calcio o glicoles polietilénicos "Carbowaxes" (Marca registrada) de peso molecular apropiado.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener, además del ingrediente activo de 3-fenilindol

20. lina, uno o más ingredientes diferentes fisiológicamente activos que den efectos complementarios deseables.

Seguidamente se ofrece algunos ejemplos de preparados farmacéuticos apropiados, de acuerdo con la presente invención, con el fin de facilitar una mejor comprensión de este aspecto de la invención.

25.

Preparaciones

Preparacion I

Para administración oral, las tabletas revestidas de azúcar pueden tener la siguiente composición, siendo realizadas las

30. tabletas del modo usual.



	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (mg.)</u>
	N-(dimetilaminoacetil)-3-fenilindolina	100
	Lactosa	60
	Almidón	50
5.	Azúcar	75
	Talco	5
	Goma arábica	5

Preparacion 2

Las cápsulas, realizadas del modo usual, pueden tener la siguiente composición:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg.)</u>
	3-fenilindolina	250
	Estearato de magnesio	5
	Lactosa	145

15. La presente invención será descrita adicionalmente haciendo referencia a los ejemplos que siguen pero sin ser limitada por los mismos.

EJEMPLO 1

3-Fenilindolina y el monoclórhidruro de la misma.

20. Se calentó en reflujo una mezcla de 50 gr. de 3-fenilindol, 500 ml. de ácido acético glacial, 100 ml. de eterato de trifluoruro de boro y 100 gr. de polvo de cinc y, bajo agitación vigorosa, los componentes poco volátiles fueron separados en continuo por destilación hasta que la temperatura

25. alcanzó 100°C. El reflujo había continuado durante 90 minutos. Después del enfriamiento, se filtró la mezcla de reacción para retirar el cinc y las sales de cinc y la torta del filtro fue lavada con éter. El filtrado fue diluido con 500 ml. de agua y con enfriamiento se añadieron 200 ml. de hidróxido sódico

30. acuoso al 50% por goteo. La capa orgánica fue separada y



la fase acuosa extraída con éter. Los extractos de éter fueron combinados y lavados con 125 ml. de ácido clorhídrico acuoso al 18%. La fase acuosa fue basificada con hidróxido sódico a un pH de 8-9 y extraída con éter. Después de retirar el disolvente de los extractos de éter combinados, se obtuvo 30,1 gr. de aceite de color marrón que, una vez destilado a 150°C/0,45 mm. de Hg dio 26,2 gr. de la 3-fenilindolina deseada como un aceite viscoso y amarillo pálido.

El monoclóriduro de 3-fenilindolina resultó tener un punto de fusión de 140-142°C.

EJEMPLO 2

3-Fenilindolina

Se disolvieron 8,0 gr. de 3-fenilindol en 120 ml. de etanol al 96% y se añadieron 60 ml. de ácido hidrofúorobórico al 48% al mismo, se añadieron 0,4 gr. de óxido de platino a la mezcla que se hidrógenó a 2,1092 Kg/cm² a temperatura ambiente durante 4 horas. El catalizador fue retirado por filtración, el filtrado fue concentrado a 1/3 del volumen, basificado con hidróxido sódico acuoso al 50% y posteriormente extraído con éter. 6,7 gr. de un aceite de color marrón que se obtuvo a partir de los extractos de éter una vez retirado el disolvente fueron cromatografiados sobre gel de sílice para dar 4,1 gr. de 3-fenilindolina como un aceite viscoso y amarillo pálido.

EJEMPLO 3

3-Fenilindolina

Se hidrógenó una mezcla de 4,0 gr. de 3-fenilindol, 80 ml. de etanol al 86%, 35 ml. de ácido hidrofúorobórico al 48% y 0,25 gr. de Pd/C al 10% a 4,218 Kg/cm² y 60°C durante 18 horas. La mezcla de reacción fue trabajada como en el ejem



plo 2 y se obtuvo 1,9 gr. de 3-fenilindolina pura.

EJEMPLO 4

3-Fenilindolina

Se suspendió 1,3 gr. de 3-fenilindol en 100 ml. de ácido clorhídrico acuoso al 20%. La mezcla fue calentada a 5. 60°C mientras se agitaba vigorosamente y se añadieron a la misma 20 gr. de polvo de cinc en pequeñas porciones durante un período de 45 minutos. Al completar la adición del polvo de cinc, se calentó la mezcla de reacción a 100°C y se mantuvo a esta temperatura durante una hora, se filtró en caliente, y el filtrado fue enfriado a temperatura ambiente y lavado con éter. La capa acuosa fue basificada con hidróxido sódico acuoso al 50% y el producto deseado fue extraído con éter y luego purificado por cromatografía de columna usando gel de sílice. 10. Se obtuvo la 3-fenilindolina con un rendimiento de 0,8 gr. como un aceite viscoso amarillo. 15.

EJEMPLO 5

3-p-Florofenilindolina

Usando el mismo procedimiento que se ha detallado en el ejemplo 1, se hizo reaccionar entre sí a 3,5 gr. de 3-p-clorofenilindol, 35 ml de ácido acético glacial, 7 ml. de ete rato de trifluoruro de boro y 7 gr. de polvo de cinc y el producto fue trabajado como en el ejemplo 1. De este modo se obtuvieron 1,5 gr. de la 3-p-clorofenilindolina deseada como un 20. aceite amarillo. 25.

EJEMPLO 6

N-aminoacetil-3-fenilindolina

Una mezcla comprendiendo 1,7 gr. de N-azidoacetil-3-fenilindolina disuelta en 60 ml. de alcohol metílico y 0,5 gr. de Pd/C al 5% fue hidrogenada a 3,515 Kg/cm² a temperatura am 30.



biente durante 16 horas. El catalizador fue separado por filtración y el disolvente retirado para dar una resina incolora que se convirtió en 1,5 gr. de clorhidruo cristalino usando ácido clorhídrico etanólico del modo usual. La recristalización a partir de etanol dio el clorhidruo puro que resultó tener un punto de fusión de 259-60°C.

Análisis: $C_{16}H_{17}N_2OCl(288,78)$
 Calculado: C:66,54, H:5,935, N:9,70, Cl:12,23
 Hallado: C:66,42, H:5,96, N:9,45, Cl:11,95

10. EJEMPLO 7

N-dimetilaminoacetil-3-fenilindolina

Se añadieron 2,0 gr. de N-cloroacetil-3-fenilindolina a una solución saturada de dimetilamina en 50 ml. de benceno seco. La mezcla fue agitada durante una hora, se separó por filtración el clorhidruo de dimetilamina y el filtrado fue evaporado hasta la sequedad dejando 2,1 gr. de un residuo cristalino de color blanco con un punto de fusión de 101-103°C. Este residuo fue transformado en clorhidruo de N-dimetilaminoacetil-3-fenilindolina por tratamiento con ácido clorhídrico metanólico del modo usual. El clorhidruo de N-dimetilaminoacetil-3-fenilindolina tiene un punto de fusión de 235-43°C.

Análisis: $C_{18}H_{21}ClN_2O(316,83)$
 Calculado: C:68,23, H:6,68, N:8,84, Cl:11,19
 Hallado: C:68,12, H:6,21, N:8,70, Cl:11,00

25. EJEMPLO 8

N-1-(4-metilpiperacina)acetil-3-fenilindolina

Se trató en reflujo durante 2-1/2 horas una mezcla de 1,2 gr. de N-metilpiperacina y 3,0 gr. de N-cloroacetil-3-fenilindolina en 30 ml. de benceno. Después del enfriamiento, el precipitado resultante fue retirado por filtración. Des-



pués del secado el rendimiento de N-1-(4-metilpiperacino)acetil-7-3-fenilindolina de un punto de fusión de 214-217°C fue de 3,0 gr. La recristalización a partir de etanol dio la N-1-(4-metilpiperacino)acetil-7-3-fenilindolina pura que tiene un punto de fusión de 229-230°C.

Análisis: $C_{21}H_{16}N_3ClO$ (371,90)
Calculado: C:67,81, H:7,04, N:11,298, Cl:9,53
Hallado: C:67,56, H:7,10, N:11,19, Cl:9,83

EJEMPLO 9

10. N-(2-metilamino)propionil-3-fenilindolina

Se saturó con metilamina una solución que comprendía 3,0 gr. de N-(2-bromopropionil)-3-fenilindolina en 30 ml. de benceno. La solución fue agitada entonces durante 16 horas a temperatura ambiente y luego lavada con agua. El residuo, una vez retirado el disolvente, fue tratado con HCl metanólico del modo conocido y el sólido así obtenido fue recristalizado a partir de alcohol isopropílico para dar 1,6 gr. del clorhidruro de N-(2-metilamino)-propionil-3-fenilindolina deseado que resultó tener un punto de fusión de 218-9°C.

20. Análisis: $C_{18}H_{24}ClN_2O$ (316,83)
Calculado: C:68,23, H:6,68, N:8,84
Hallado: C:68,28, H:6,84, N:8,25

EJEMPLO 10

N-(3-dimetilamino)-propionil-3-fenilindolina

25. Se calentó a 50°C 1,0 gr. de N-(3-bromopropionil)-3-fenilindolina en 60 ml. de etanol acuoso al 65% y se pasó en continuo dimetilamina gaseosa por la solución durante una hora. Se añadieron entonces 75 ml. de agua a la solución y la mezcla fue extraída con benceno. Una vez retirado el disolvente, se obtuvo 0,8 gr. de resina que se convirtió en 0,8 gr. de



N-(3-dimetilamino)propionil-3-fenilindolina cristalina. El clorhidruro con HCl metanólico por tratamiento de los modos conocidos con clorhidruro, una vez recristalizado a partir de etanol, resultó tener un punto de fusión de 223-42G.

5.

EJEMPLO 11

N-(2'-dimetilamino)-propionil-3-fenilindolina

Se añadieron 11,4 gr. de N-(2'-bromo)propionil-3-fenilindolina a una solución de 5,0 gr. de dimetilamina seca en 50 ml. de benceno a temperatura ambiente y la mezcla de reacción fue dejada en reposo durante la noche. Después fue lavada con solución de carbonato sódico acuoso saturado y se separó la capa de benceno. El producto fue extraído a partir de la solución de benceno con ácido clorhídrico 2N, el extracto ácido fue basificado con solución de hidróxido sódico acuoso al 10% y la base liberada fue recogida en cloruro de metileno. El extracto de cloruro de metileno fue secado con sulfato sódico anhidro y la evaporación del disolvente dejó 9,2 gr. del producto. La N-(2'-dimetilamino)-propionil-3-fenilindolina cruda así obtenida fue disuelta en etanol y su clorhidruro fue preparado del modo usual. Se obtuvieron 8,0 gr. de cristales blancos que, después de la recristalización a partir de isopropanol, se fundieron a 216-218° con descomposición.

EJEMPLO 12

N-(3'-etilamino)-butiril-5-cloro-3-fenilindolina

Se trató una solución de 2,2 gr. de N-crotonil-5-cloro-3-fenilindolina en 30 ml. de benceno con un exceso de etilamina anhidra (18,5 gr.). La mezcla de reacción fue dejada en reposo durante la noche a temperatura ambiente, evaporada hasta la sequedad, el residuo fue disuelto en etanol y el clorhidruro del compuesto del título fue preparado y aislado del



modo usual. El rendimiento fue de 2,45 gr. y el punto de fusión, después de la recristalización a partir de etanol, fue de 175-177°C.

EJEMPLO 13

5. N-(3'-metilamino)-propionil-5-cloro-3-fenilindolina

Se calentó una mezcla de 10,0 gr. de N-(3'-bromopropionil)-5-cloro-3-fenilindolina, 100 ml. de etanol, 20 ml. de agua y 15 ml. de solución de dimetilamina acuosa al 40% a 35°C por espacio de una hora con agitación. La mezcla de reacción fue diluida con agua (800 ml.), extraída con cloruro de metileno y los extractos combinados, después del secado sobre sulfato sódico anhidro fueron evaporados hasta la sequedad. El residuo fue disuelto en etanol, preparándose el clorhidruro del modo usual y recristalizándolo a partir de etanol. Se obtuvieron 5,1 gr. de clorhidruro de N-(3'-metilamino)-propionil-5-cloro-3-fenilindolina que fundió a 220-222°C.

EJEMPLO 14

N-dimetilaminoacetil-5-fluoro-3-fenilindolina

Se añadió 1,0 gr. de N-cloroacetil-5-fluoro-3-fenilindolina a 50 ml. de benceno en el que se había introducido previamente un exceso de dimetilamina anhidra. La mezcla de reacción fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente, filtrada y el filtrado evaporado hasta la sequedad. El residuo fue recogido en etanol, acidificado con ácido clorhídrico estándar a un pH de 4 y se añadió éter para producir la cristalización del clorhidruro. De este modo se obtuvo 1,0 gr. de clorhidruro de N-dimetilamino-acetil-5-fluoro-3-fenilindolina que tenía un punto de fusión de 238°C.

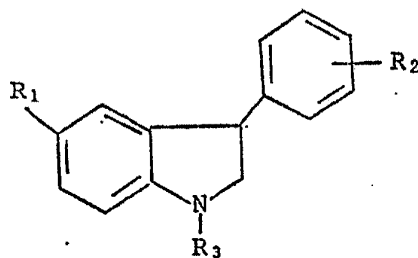
Usando los procedimientos generales descritos con detalle en los ejemplos precedentes con, naturalmente, la elec-




ción apropiada de los materiales de partida, se prepararon -- los compuestos de la siguiente fórmula I restringida. El sustituyente R_2 de la fórmula se encuentra en la posición para a menos que se especifique lo contrario. Para los compuestos --

5. que contienen nitrógeno básico, se da el punto de fusión del correspondiente clorhidruro a menos que se indique lo contrario.

10.



15.

Ejemplo nº	R_1	R_2	R_3	Punto de fusión
15	F	F	H	135-137°C
16	CH ₃ O	Cl	H	203-205°C
17	H	m-F	H	132-135°C
20. 18	H	H	-CO-CH ₂ NH-CH ₃	266-268°C
19	H	H	-CO-CH ₂ NH-CH(CH ₃) ₂	284-285°C
20	H	H	-CO-CH ₂ -NH-C ₄ H ₉	224-225°C
25. 21	H	H	-CO-CH ₂ -NH- 	210-211°C
22	H	H	-CO-CH ₂ N(CH ₃) ₂	243-246°C
23	Br	H	-CO-CH ₂ N(CH ₃) ₂	250-253°C
24	H	H	-CO-CH(CH ₃)-NH-CH(CH ₃)-CH(CH ₃) ₂	262-263°C
30. 25	H	H	-CO-CH(CH ₃)-N(CH ₃) ₂	240-241°C



	26	H	H	$\text{-COCH}_2\text{CH}_2\text{NH-CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	173-174°C
	27	H	H	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-COCH-NH-CH} \end{matrix} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	240-241°C
5.	28	Cl	H	$\text{-COCH}_2\text{NH-CH}_3$	285° (d)
	29	H	H	$\text{-COCH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	68-69°C (base)
	30	Cl	H	$\text{-COCH}_2\text{CH}_2\text{-NH-CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	199-200°C
10.	31	Cl	H	$\text{-COCH}_2\text{CH}_2\text{NH-CH}_3$	224-225°C
	32	Cl	H	$\begin{matrix} \text{-CO-CH-CH}_3 \\ \\ \text{NH-CH} \end{matrix} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	242-244°C
15.	33	H	H	$\text{-COCH}_2\text{-CH} \begin{matrix} \text{NH-CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	156-158°C
	34	H	H	$\text{-CO-CH}_2\text{-CH} \begin{matrix} \text{NH-CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	153-155°C
20.	35	H	H	$\text{-CO-CH}_2\text{-CH-N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	197°C
	36	H	H	$\text{-CO-CH}_2\text{-CH} \begin{matrix} \text{NH-CH} \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	191°C
25.	37	Cl	H	$\text{-CO-CH}_2\text{-CH-N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	183-185°C (d)
	38	Cl	H	$\text{-CO-CH}_2\text{-CH} \begin{matrix} \text{NH-CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	185°C
30.	39	Cl	H	$\text{-CO-CH}_2\text{-CH} \begin{matrix} \text{NH-CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	175-177°C

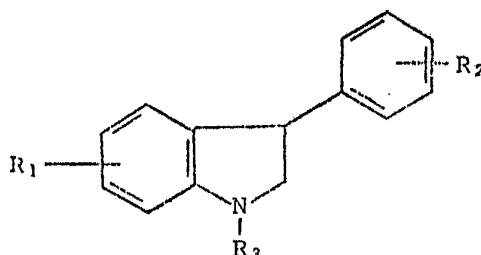


	40	Cl	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CO}-\text{CH}-\text{NH}-\text{CH}_3 \end{array}$	134-135°C
	41	CH ₃ O	Cl	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ -\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	229-230°C
5.	42	F	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ -\text{COCH}_2\text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	238°C
	43	F	p-F	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ -\text{COCH}_2\text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	239-240°C
10.	44	H	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$	234-236°C
	45	H	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$	208-210°C
	46	H	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$	230-231°C
	47	H	H	$-\text{CO}-\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$	179-180°C
15.	48	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CO}-\text{CH}-\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array} \end{array}$	244-245°C
	49	H	H	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$	239-240°C
20.	50	H	H	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$	237-238°C
	51	Cl	H	$-\text{COCH}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$	260-261°C
	52	Cl	H	$-\text{COCH}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$	239-240°C
25.	53	Cl	H	$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$	244-245°C
	54	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array} \end{array}$	169°C (a)
30.	55	Cl	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CO}-\text{CH}-\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array} \end{array}$	220-222°C



Otros compuestos de acuerdo con la presente invención son los siguientes:

5.



Ejemplo Nº	R ₁	R ₂	R ₃
10. 56	6-Cl	m-OCH ₃	H
57	6-Br	m-CH ₃	H
58	5-CH ₃	m-Cl	H
59	5-OC ₂ H ₅	σ-CH ₃	H
60	5-OCH ₃	σ-C ₂ H ₅	H
15. 61	7-Cl	H	H
62	7-Br	p-Cl	H
63	7-Cl	p-CH ₃	H
64	5-CH ₂ CH ₃	p-Br	H
65	6-CH ₃	H	H

20. Son ilustrativos de los nuevos compuestos intermedios que pueden emplearse en la síntesis de los compuestos de seados de fórmula I los compuestos siguientes:

EJEMPLO 66

N-cloroacetil-3-fenilindolina

25. Se enfrió a 0°C una solución de 11,1 gr. de 3-fenilindolina en 60 ml. de acetona, se añadieron 5,1 ml. de cloroacetilcloruro y la mezcla fue vertida en una solución enfriada con hielo de 10 gr. de acetato sódico en 50 ml. de agua. La mezcla fue agitada entonces durante una hora a temperatura ambiente y el sólido residual fue retirado por filtración. La

30.



recristalización a partir de etanol dio un rendimiento de 13,0 gr. de la N-cloroacetil-3-fenilindolina deseada que tenia un punto de fusión de 76-78°C.

EJEMPLO 67

5. N-cloroacetil-3-p-clorofenilindolina

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 7, - 1,5 gr. de 3-p-clorofenilindolina dieron como resultado la producción de 1,8 gr. de N-cloroacetil-3-clorofenilindolina - cruda. La recristalización del producto crudo a partir de etanol dio 1,3 gr. del producto crudo deseado que resultó tener un punto de fusión de 97-8°C.

EJEMPLO 68

N-cloroacetil-3-fenil-5-cloroindolina

Se añadieron 2,7 gr. de N-cloroacetil-3-fenilindolina con agitación vigorosa a una solución de 0,77 gr. de cloro en 10 ml. de ácido acético glacial que había sido enfriado a 15°C. La temperatura de la mezcla que se elevó a 33°C fue rebajada hasta la temperatura ambiente y la mezcla fue agitada durante una hora más. La solución resultante fue vertida en 100 ml. de agua fría. El líquido fue decantado del residuo gomoso, que fue cristalizado posteriormente a partir de etanol para dar 1,9 gr. de N-cloroacetil-3-fenil-5-cloroindolina cristalina que tenia un punto de fusión de 107-9°C.

EJEMPLO 69

25. N-(3-bromopropionil)-3-fenilindolina

Se añadió gota a gota una solución de 9,1 ml. de 3-bromopropionilcloruro en 10 ml. de benceno seco a una solución de 10,0 gr. de 3-fenilindolina y 10 ml. de trietilamina en 100 ml. de benceno seco enfriado a 10°C. El clorhidruo de trietilamina precipitado fue separado por filtración, el ben-



ceno fue retirado del filtrado en vacio a temperatura ambiente y el residuo recristalizado a partir de etanol para dar 5,6 gr. de la N-(3-bromopropionil)-3-fenilindolina deseada que tenia un punto de fusion de 98-99°C.

5.

EJEMPLO 70

N-(2-bromopropionil)-3-fenilindolina

Se añadió una solución de 3,0 gr. de 2-bromopropionil-cloruro en 5 ml. de benceno, gota a gota a 10°C, a una mezcla de 3,0 gr. de 3-fenilindolina, 3,0 ml. de trietilamina en 30 ml. de benceno seco. La mezcla fue lavada entonces con agua, la capa de benceno secada sobre sulfato sódico y el disolvente retirado en vacio a temperatura ambiente para dejar 4,9 gr. de la N-(2-bromopropionil)-3-fenilindolina deseada en forma de resina.

15.

EJEMPLO 71

N-azidoacetil-3-fenilindolina

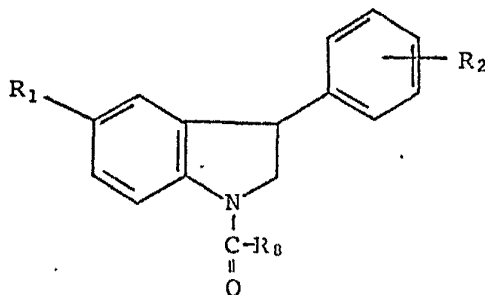
Se trató en reflujo, durante una hora, una solución de 4,0 gr. de N-cloroacetil-3-fenilindolina y 1,1 gr. de azida de sodio en 70 ml. de etanol acuoso al 80%. Después del enfriamiento, se diluyó la solución con 100 ml. de agua y se extrajo con cloruro de metileno. La evaporación del disolvente dio 2,8 gr. de la N-azidoacetil-3-fenilindolina deseada que tenia un punto de fusion de 72-73°C.

Se preparó también, usando los métodos generales descritos con detalle en los ejemplos que precaden, los siguientes nuevos compuestos intermedios de la fórmula restringida V:

30.

.../...

17 FEB 1977



5.

Ejemplo nº	R ₁	R ₂	R ₃	Punto de fusión
10. 72	Br	H	-CH ₂ Cl	121-123°C
73	Cl	H	-CH ₂ CH ₂ -Br	95-97°C

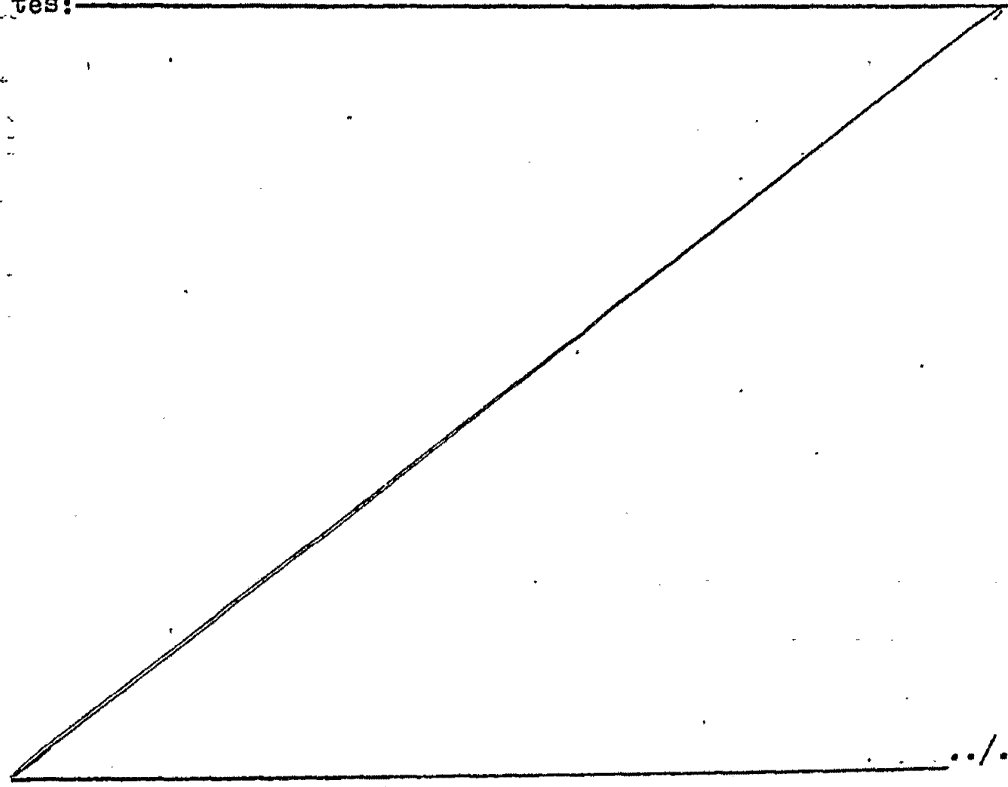
N O T A

La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "PROCESO PARA LA PRODUCCION DE 3-FENILINDOLINAS", según las características esenciales de las siguientes:

20.

25.

30.



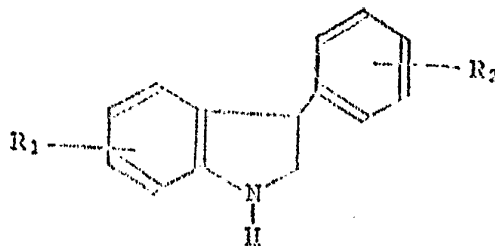
.../.



REIVINDICACIONES

1ª.- Proceso para la producción de 3-fenilindolinas de fórmula general: Ia.

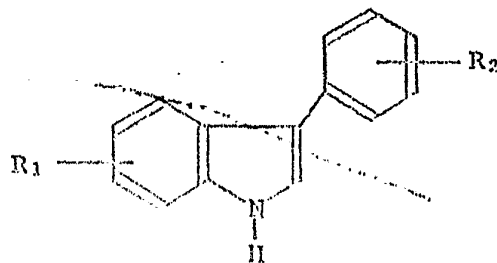
5.



.....Ia

10. en la que R_1 y R_2 representa individualmente hidrógeno, hálógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos con ácidos - inorgánicos u orgánicos, que consiste en reducir en un medio fuertemente ácido un 3-fenilindol de fórmula II:

15.



.....II

20.

en la que R_1 y R_2 son tal como han quedado definidos más arriba para la fórmula Ia, seguido, si es necesario o deseable, -- por la conversión de una base libre en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

25.

2ª.- Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, -- que es efectuado en presencia de un agente protonador fuerte o un ácido de Lewis.

3ª.- Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se hidrogena el indol de fórmula II en presencia de un catalizador de hidrogenación.

30.



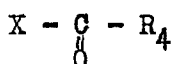
4ª.- Proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el catalizador es platino o paladio.

5ª.- Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se reduce el indol de fórmula II por un sistema reductor químico fuertemente ácido.

6ª.- Proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el sistema reductor es trifluoruro de boro/polvo de cinc/ácido acético glacial o polvo de cinc/ácido clorhídrico.

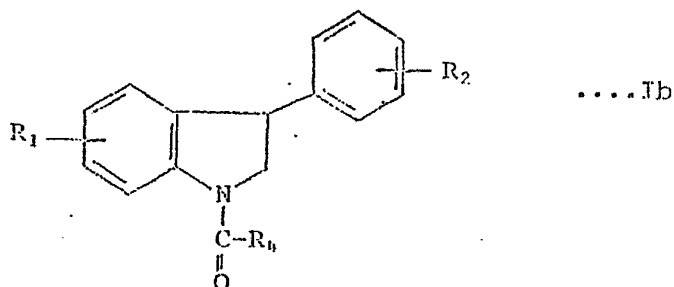
7ª.- Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se convierte cualquier compuesto de fórmula Ia, no sustituido en posición 5, en el correspondiente producto 5-halo-sustituido por halogenación de un modo conocido.

8ª.- Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye el paso adicional de hacer reaccionar al compuesto así formado de fórmula Ia con un compuesto de fórmula III:



en la que R₄ es un aminoalquilo de fórmula $-R_5-N \begin{matrix} R_6 \\ R_7 \end{matrix}$, en la que R₅ es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada; R₆ y R₇ representan individualmente hidrógeno; alquilo inferior; o R₆ y R₇ junto con el nitrógeno y, opcionalmente un oxígeno u otro nitrógeno, representan una de las siguientes: morfolina, piperacina, piperidina, homopiperidina y pirrolidina, y X es una porción reactiva, opcionalmente en presencia de un catalizador; para formar un compuesto de fórmula Ib:

25.



30.



en la que R_1 , R_2 y R_4 son como han quedado definidos más arriba.

9^a.- Proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que X es halógeno.

5. 10^a.- Proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que X es cloro.

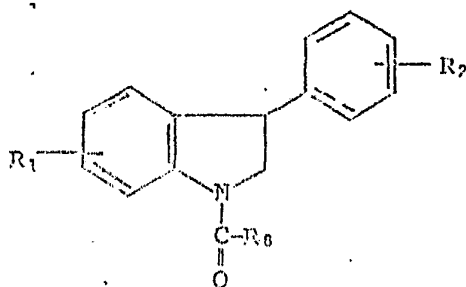
11^a.- Proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que se convierte cualquier compuesto de fórmula Ia, no sustituido en posición 5, en el correspondiente producto 5-halogenado por halogenación de un modo conocido.

12^a.- Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye los pasos adicionales consistentes en hacer reaccionar al compuesto así formado de fórmula Ia con un compuesto de fórmula IV:



en la que R_8 es un residuo de halogenoalquilo y X es una porción reactiva, opcionalmente en presencia de un catalizador; para formar un compuesto de fórmula V:

20.



25.

en la que R_1 , R_2 y R_8 son tal como han quedado definidos más arriba; y hacer reaccionar al compuesto así formado de fórmula V con una amina de fórmula $H-N \begin{array}{l} R_6 \\ R_7 \end{array}$, donde R_6 y R_7 son

30. tal como han quedado definidos en la reivindicación 8, para



- formar el compuesto de fórmula Ib, en la que R₄ es el correspondiente residuo de aminaalquilo deseado; o hacer reaccionar --
al compuesto así formado de fórmula V con una azida de metal alcalino para formar el correspondiente compuesto azido que --
5. es reducido por cualquier procedimiento conocido en el compuesto de amino primario correspondiente.

13a.- "PROCESO PARA LA PRODUCCION DE 3-FENILINDOLINAS".

- Según queda sustancialmente descrito en la presente
10. memoria que consta de treinta y una hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 FEB. 1977

DELMAR CHEMICALS LIMITED.

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P. P.

Firmado: M^a Dolores Jorquera