

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11 21	456741	10	A1
22	FECHA DE PRESENTACION				

(Case H-222)

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	10114/76		12 Marzo 1.976		Inglaterra

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DERIVADOS DE INDOLE"

71	SOLICITANTE (S)
	JOHN WYETH Y BROTHER LIMITED

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire (Inglaterra)

72	INVENTOR (ES)
	Goerge Oliver Weston

73	TITULAR (ES)
	JOHN WYETH & BROTHER LIMITED

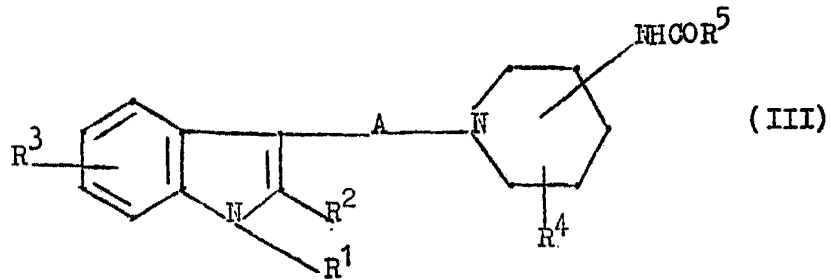
74	REPRESENTANTE
	D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

El invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de derivados de indol.

Por consiguiente el invento proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general (III)

5.



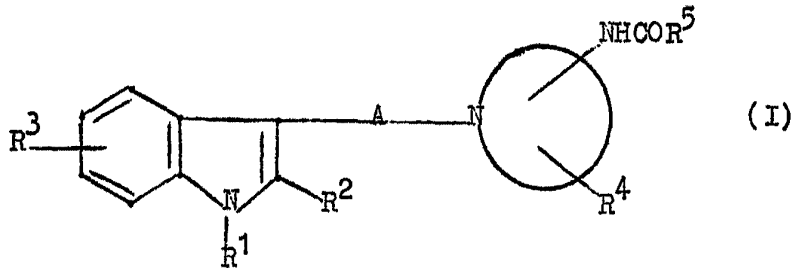
10.

en donde

- R^1 representa hidrógeno, alquilo inferior, aralquilo inferior o arilo,
15. R^2 representa hidrógeno, alquilo inferior o arilo,
- R^3 representa hidrógeno, halógeno, alcoxilo inferior, hidroxilo o alquilo inferior,
- R^4 representa hidrógeno, halógeno o alquilo inferior,
20. R^5 representa arilo (incluyendo arilo heterocíclico), alcoxilo inferior, ariloxilo, aralquilo inferior, aralquilo inferior, diaril-alquilo inferior o cicloalquilo con 5 a 7 átomos de carbono y
25. A es un radical alquilénico de 1 a 4 átomos de carbono,

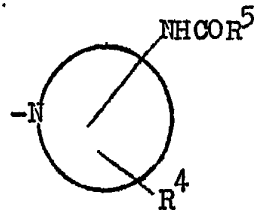
caracterizado porque se reduce un compuesto de la fórmula I

5.



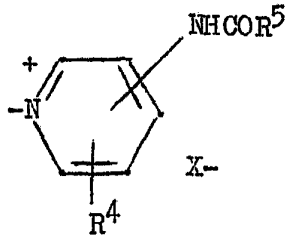
en cuya fórmula

10

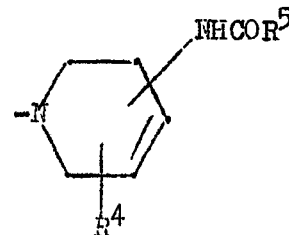


representa un sistema de anillo de la fórmula general

15.



ó



en donde

20.

A, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen el significado expuesto en conexión con la fórmula (III) y X es un anión,

25.

con un borohidruro alcalino-metálico en un disolvente en donde es estable el borohidruro y a temperatura suficiente y durante un tiempo suficiente para reducir totalmente el sistema de anillo de la fórmula (IIa) o (IIb), y si se desea, convertir el producto en una sal de adición de ácido.

El disolvente es, de preferencia, un alcohol de 3 o 4 átomos de carbono, especialmente un alcohol de cadena ramificada, por ejemplo isopropanol (punto de ebullición 82,5°C) o s-butanol. Entre éstos se prefiere particularmen-

te el isopropanol.

Otros disolventes que pueden utilizarse son el glicol y derivados etéreos, especialmente éteres de alquilo inferior, por ejemplo éter dimetílico de etilenglicol (dimetoxietano, punto de ebullición 82 -83°C, conocido también como monoglima), y éter dimetílico de dietilenglicol, punto de ebullición 162°C (diglima). El dioxano, punto de ebullición 101°C, es otro disolvente que puede utilizarse.

10. La reducción puede llevarse a cabo a una temperatura en la gama de 60 a 165°C, de preferencia 80 a 120°C. Convenientemente la reducción se efectúa en el disolvente elegido a la temperatura de reflujo.

15. De preferencia se utiliza el borohidruro alcalino-metálico en una relación molar de 1 mol por doble enlace en cada mol de material de partida. Así pues para un compuesto de partida que contenga un sistema de anillo de la fórmula (IIa) se prefieren, por lo menos, 3 moles de borohidruro por mol de material de partida, para un material de partida conteniendo un sistema de anillo de la fórmula (IIb) se prefieren, por lo menos, un mol de borohidruro por mol de material. Si se desea puede utilizarse un exceso de borohidruro.

25. Sin embargo, se ha descubierto que para un material de partida de la fórmula (IIa) pueden obtenerse muy buenos rendimientos (por ejemplo del orden del 75%) con 2 moles de borohidruro por mol de compuesto con el sistema de anillo IIa. Con cantidades aún inferiores son obtenibles ren

5. dimientos razonables. De aquí que las cantidades deseables sean de por lo menos 0,25 mol (deseablemente por lo menos 0,5 mol) de borohidruro por doble enlace para el compuesto con sistema de anillo IIa o IIb, más en el caso del compuesto con sistema de anillo IIa un mol adicional para la sal cuaternaria que actúa de modo similar a un ácido Lewis.

10. Los términos "alquilo inferior" y "alcoxilo inferior", tal como aquí se utiliza, significan que el radical contiene de 1 a 6 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 4, y el término "aralquilo inferior" significa que el radical contiene de 7 a 10 átomos de carbono, de preferencia 7 a 9. El grupo de "alquileno inferior" puede ser un grupo de cadena ramificada o lineal, conteniendo 4 átomos de carbono a lo sumo. A es de preferencia el radical etilénico.

15. Ejemplos de R^1 son hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, bencilo, benzoinilo y p-clorobenzoinilo. De preferencia R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 puede ser, por ejemplo, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o fenilo substituído o insubstituído y es, de preferencia, hidrógeno o metilo. R^3 puede ser, por ejemplo, hidrógeno, cloro, metoxilo, etoxilo, hidroxilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo. De preferencia R^3 es un átomo de hidrógeno.

25. Ejemplos de R^4 son hidrógeno, cloro, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo, si bien preferentemente R^4 es un átomo de hidrógeno.

R^5 puede ser, por ejemplo, fenilo, fenilo substituído (por ejemplo fenilo substituído por halógeno tal como

5. cloro, por alcóxilo, tal como metóxilo o etóxilo, por alquilo tal como metilo o etilo o por metilendioxilo), radicales heterocíclicos (tal como 3-indolilo, 2-tienilo o 2-furilo), metóxilo, etóxilo, fenóxilo, bencilo, benciloxilo y difenilmetilo.

X es de preferencia un ión de haluro tal como un cloruro o bromuro, R^5 cuando es cicloalquilo representa, de preferencia, ciclohexilo.

10. Los productos de este invento son valiosos como farmacéuticos, tal como se describe en la patente británica de la peticionaria 1218570 o 1273563, por ejemplo como agentes hipotensores o hipertensores o agentes antihistamínicos.

15. El procedimiento del invento proporciona una forma apropiada de preparar indoramina, un compuesto descrito por primera vez en la patente británica nº 1.128.570 que está ahora sometándose a pruebas clínicas como un agente hipotensor.

20. El borohidruro alcalino-metálico puede ser borohidruro de litio, sodio o potasio pero se prefiere en gran manera el borohidruro de sodio.

Los compuestos de partida de la fórmula I se conocen en la literatura y se describen particularmente, por ejemplo, en la patente británica nº 1.218,570 o 1.273,563.

25. El procedimiento del invento es sorprendente por que las reducciones de borohidruro normales en metanol de un compuesto de la fórmula I que contiene sistema de anillo (IIa) se detienen en un compuesto de la fórmula (IIb) y es necesario utilizar hidrogenación catalítica para obtener

- la completa reducción a un compuesto de la fórmula I. Este procedimiento tiene ventajas en la producción comercial debido a que evita la necesidad de la hidrogenación catalítica a escala industrial. El nuevo método no causa, asimismo, reducción del grupo carbonílico de un enlace amídico o separación de grupos susceptibles a hidrogenólisis tal como el benciloxicarbonilo.
- 5.

El invento se ilustra en los ejemplos siguientes.

EJEMPLO 1

10. 3-[2-(4-benzamido-1-piperidil)etil]indol (indoramida)

Se sometió a reflujo, durante 3 horas y media una suspensión de bromuro de 4-benzamido-1-[2-(3-indolil)-etil]piridinio (4,2 g) y borohidruro sódico (1,14 g.) en isopropanol (50 cc). Después de enfriamiento se diluyó la mezcla reaccional con agua (50 cc). Se separó el producto por filtración, se lavó con agua, luego con acetona y se se-
15. có, lo que dió el compuesto del epígrafe con rendimiento del 82%, punto de fusión 203-205°C.

Esta muestra se convirtió en el clorhidrato, punto de fusión 253-256°C, mediante tratamiento con metanol/HCl/acetato de etilo, seguido con isopropanol en reflujo.

20.

El ejemplo anterior debe contrastarse con el ejemplo 6 de la patente británica nº 1.218,570 en donde la reducción del mismo material de partida con borohidruro sódico en metanol dá 3-[2-(4-benzamido-1,2,5,6-tetrahidropirid-1-
25. -il)etil]indol.

La repetición del ejemplo anterior utilizando borohidruro sódico en etanol bajo reflujo también dá la tetrahidropiridina del ejemplo 6 de la patente nº 1.218,570

EJEMPLO 2

3-[2-(3-benzamido-1-piperidil)etil]indol

5. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 anterior al bromuro de benzamido-1-[2-(3-indolil)etil]-piridinio mediante reducción con borohidruro sódico en isopropanol dá el compuesto del epígrafe.

En contraste, el tratamiento de este mineral de partida con borohidruro sódico en metanol dá la tetrahidropiridina (Ejemplo 7 de la patente británica nº 1.218.570).

10.

EJEMPLO 3

3- $\frac{1}{2}$ -(4-[4-clorobenzamido]-piperid-1-il)-etil/indol

15. Se reduce el bromuro de 4-(4-cloro)benzamido-1-[2-(3-indolil)etil]piridinio con borohidruro sódico en isopropanol bajo reflujo según el procedimiento del ejemplo 1 para obtener el compuesto del epígrafe.

En contraste el tratamiento del compuesto de piridinio anterior con borohidruro sódico en metanol dá el 3- $\frac{1}{2}$ -(4-[benzamido]-1,2,5,6-tetrahidropirid-1-il)/indol, véase el ejemplo 9 de la patente británica nº 1.218.570.

20.

EJEMPLO 4

3-[2-(4-benzamido-1-piperidil)etil]indol

25. Se agitó y sometió a reflujo, durante 6 horas, una suspensión de bromuro de 4-benzamido-1-[2-(3-indolil)etil]piridinio (7,3 kg) y borohidruro sódico (2,5 kg) en isopropanol (57 kg). Se enfrió la mezcla reaccional a 25º y se diluyó con agua. Se separó el producto mediante filtración y se lavó con metanol acuoso, luego con agua y por último con metanol, y se secó, lo que dió 4,45 kg. del compuesto del epígrafe bruto. Este se purificó disolviéndolo

5. en dimetilformamida (21 kg) a 50 - 60° y adicionando lentamente agua (22 kg). Después del enfriamiento se separó el producto mediante filtración, se lavó con agua, luego con metanol y se secó, lo que dió 3,9 kg del compuesto del epígrafe (rendimiento del 65%).

EJEMPLO 5

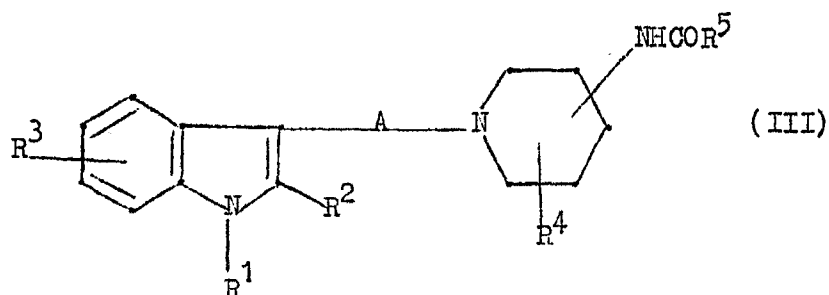
3-[2-(4-benzamido-1-piperidil)etil]indol

10. Se agitó y sometió a reflujo durante 6 horas una suspensión de bromuro de 4-benzamido-1-[2-(3-indolil)-etil]piridinio (48,7 kg) y borohidruro sódico (17,4 kg) en isopropanol (424 kg). Se enfrió la mezcla reaccional a 25° y se diluyó con agua. El producto se separó por filtración y se lavó con metanol acuoso, luego con agua y por último con metanol, y se secó, lo que dió 40,7 kg del compuesto del epígrafe bruto. Esto se purificó disolviéndolo en dimetilformamida (193 kg) a 50 - 60° y adicionando lentamente agua (220 Kg), a la solución filtrada. Después del enfriamiento se separó el producto por filtración, se lavó con agua, luego con metanol y se secó, lo que dió 30,3 kg del compuesto del epígrafe (rendimiento del 75,5 %).
- 15.
- 20.

REIVINDICACIONES

25. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente británica nº 10.114/76 del 12 de marzo de 1976.

1.- Un procedimiento para la preparación de compuestos derivados de indol de la fórmula general (III)



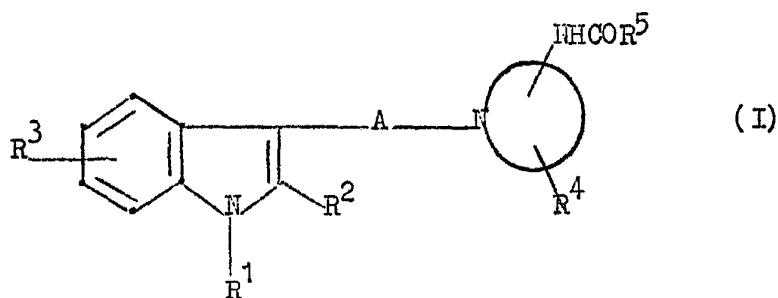
5.

en donde

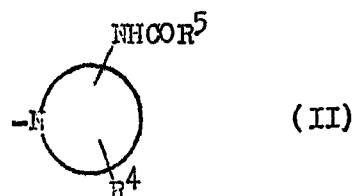
- R^1 representa hidrógeno, alquilo inferior, aralquilo inferior o arilo,
- R^2 representa hidrógeno, alquilo inferior o arilo,
10. R^3 representa hidrógeno, halógeno, alcoxilo inferior, hidroxilo o alquilo inferior,
- R^4 representa hidrógeno, halógeno o alquilo inferior
15. R^5 representa arilo (incluyendo arilo heterocíclico), alcoxilo inferior, ariloxilo, aralquilo inferior, aralquiloxilo inferior, diaril-alquilo inferior o cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono, y
20. A es un radical alquilénico de 1 a 4 átomos de carbono,

caracterizado porque en su realización se reduce un compuesto de la fórmula I

25.

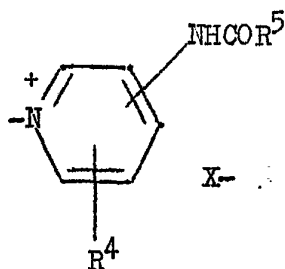


cuyo fórmula

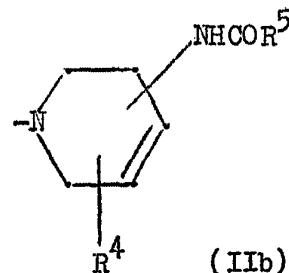


representa un sistema de anillo de la fórmula general

5.



ó



10.

en donde A, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen el significado expuesto en conexión con la fórmula(III) y X es un anión,

15.

con un borohidruro alcalino-metálico en un disolvente en donde es estable el borohidruro y a temperatura suficiente y durante un tiempo suficiente para reducir totalmente el sistema de anillo de la fórmula (IIa) o (IIb), y si se desea convertir el producto en una sal de adición de ácido.

20.

2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente es un alcohol de cadena ramificada con 3-4 átomos de carbono.

3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque el disolvente es isopropanol.

25.

4.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente es un derivado etéreo de etilenglicol.

5.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente es dioxano.

- 6.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 60 y 165°C.
5. 7.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque preferentemente la reducción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 80 y 120°C.
10. 8.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque en una forma selectiva de su realización se reduce un compuesto de la fórmula III, en donde R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno y R⁵ es fenilo, fenilo sustituido o ciclohexilo, a un compuesto correspondiente de la fórmula I.
15. 9.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque en una realización especial se reduce un haluro de 4-benzamido-1-[2-(3-indolil)etil]piridinio para obtener el 3-[2-(4-benzamido-1-piperidil)etil]indol.
20. 10.- Un procedimiento para la preparación de compuestos derivados de indol.

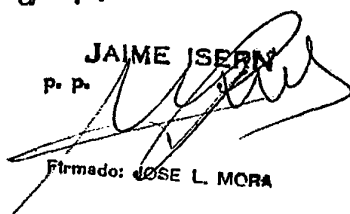
Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

25.

Madrid, a 11 MAR. 1977

p.a.

JAIMESERN
p. p.



Firmado: JOSE L. MORA

MLA.