



Concedida el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES	21	NUMERO	460932	10 A3
	22	FECHA DE PRESENTACION	21 JUL. 1977	

(Case H-48/68B) 5 OCT. 1978

PATENTE DE INTRODUCCION

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K
------------------------	---------------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCIÓN "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DERIVADOS DE INDOL"

68 PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION Patente Inglesa número 1.218.570

71 SOLICITANTE (S) JOHN WYETH & BROTHER LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Huntercombe Lane South, Taplow, Maiden head, Berkshire, SL 6 OPH (Inglaterra)

72 INVENTOR (ES)

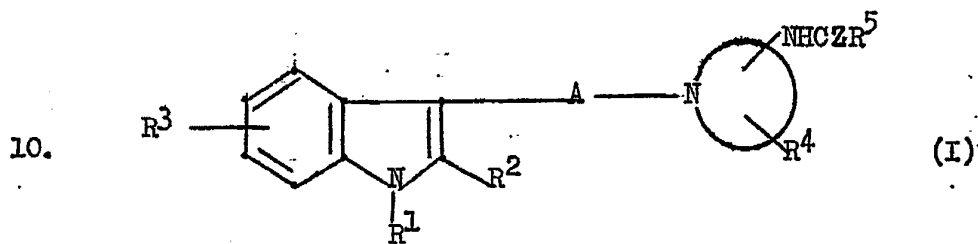
73 TITULAR (ES) JOHN WYETH & BROTHER LIMITED

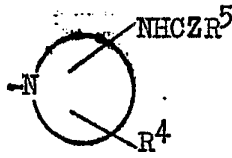
74 REPRESENTANTE D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

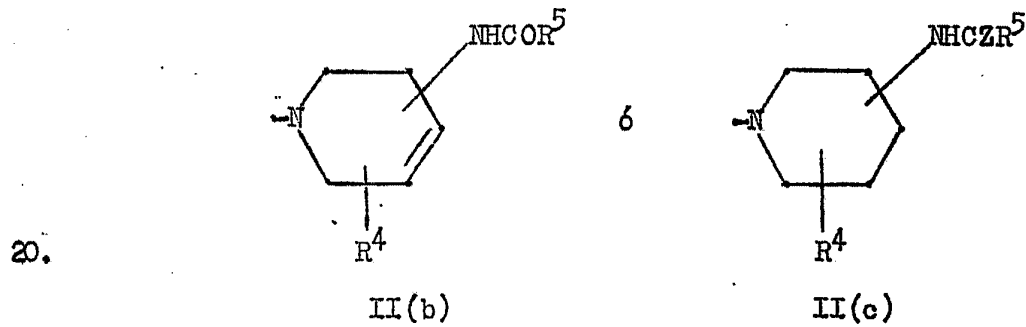
Esta invención se refiere a los derivados de indol, a los procedimientos para su preparación y a las composiciones farmacéuticas que contengan tales derivados.

5. Más particularmente la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general



en la cual la fórmula  representa un

15. sistema de anillo de fórmula general

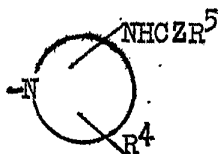


25. R^1 representa hidrógeno, alquilo inferior, aralquilo inferior o aroilo,
 R^2 representa hidrógeno, alquilo inferior o aroilo,
 R^3 representa hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior, hidroxí o alquilo inferior,
 R^4 representa hidrógeno, halógeno o alquilo inferior,

- R^5 representa arilo (incluyendo arilo heterocíclico), alcoxi inferior, ariloxi, aralquilo inferior, aralquilo inferior o diaril-alquilo inferior,
5. A representa un alquileo o un radical mono o diceto alquileo que contiene hasta 4 átomos de carbono, y
- Z es un grupo oxo (es decir = O) con la provisión de que Z en la fórmula II(o) puede
10. representar también dos átomos de hidrógeno cuando A es un alquileo inferior y R^5 es un arilo,

cuyo procedimiento comprende reducir selectivamente un compuesto correspondiente de la fórmula I en donde

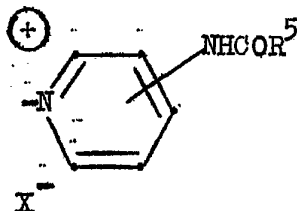
15.



representa un sistema de anillo de la fórmula

20.

IIa



o IIb (tal como se ha expuesto anteriormente)

25.

en donde Z, R^4 y R^5 tienen el significado antes indicado y X^- es un anión, y si se desea, convertir el producto en una sal de adición de ácido o amónico cuaternaria.

Las palabras "alquilo inferior" y "alcoxi inferior" usados aquí significan radicales que contienen de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, y la palabra "aralquilo inferior" significa que el radical con-

tiene de 7 a 10, preferiblemente de 7 a 9 átomos de carbono. El grupo "alquileo inferior" puede ser un grupo de cadena ramificada o recta, que contenga hasta 4 átomos de carbono. Preferiblemente el grupo "A" es un grupo etileno o acetilo, pero puede ser, por ejemplo, un grupo isopropileno.

5.

Ejemplos de R^1 son hidrógeno, metilo, etilo,

n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, bencilo, benzilo y p-clorobencilo. Preferiblemente R^1 es un átomo de

10.

hidrógeno, R^2 puede ser, por ejemplo, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o un fenilo sustituido o insustituido y es preferiblemente hidrógeno o metilo, R^3 puede ser, por ejemplo, hidrógeno, cloro, metoxi, etoxi, hidroxilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo,

15.

n-butilo o isobutilo. Preferiblemente R^3 es un átomo de hidrógeno.

Ejemplos de R^4 son hidrógeno, cloro, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo, aunque preferiblemente R^4 es un átomo de hidrógeno.

20.

R^5 puede ser, por ejemplo, fenilo, fenilo sustituido (por ejemplo fenilo sustituido por halógeno como cloro, por alcoxi, tal como metoxi o etoxi, por alquilo tal como metilo o etilo o por dioximetileno), radicales heterocíclicos (tales como 3-indolilo, 2-tienilo o 2-furilo), metoxi, etoxi, fenoxi, bencilo, benciloxi y difenilmetilo.

25.

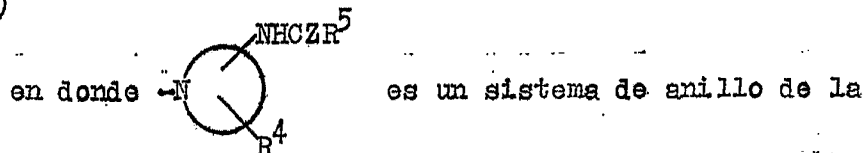
X es preferiblemente un ión haluro tal como un cloruro y un bromuro.

Los nuevos compuestos proporcionados por la invención tienen propiedades farmacológicas o son útiles co-

- mo intermediarios, para la preparación de compuestos que tienen propiedades farmacológicas. Los compuestos generalmente exhiben actividad anti-inflamatoria y/o acción sobre el sistema cardiovascular (tal como actividad hipotensora y/o anti-hipertensora y/o actividad anti-histamínica) y algunas veces actividad sobre el sistema nervioso central (tales como actividades sedantes o anti-convulsivas) cuando se ensayan sobre animales de sangre caliente.
- 5.

Los materiales de partida de fórmula general

10. (I)

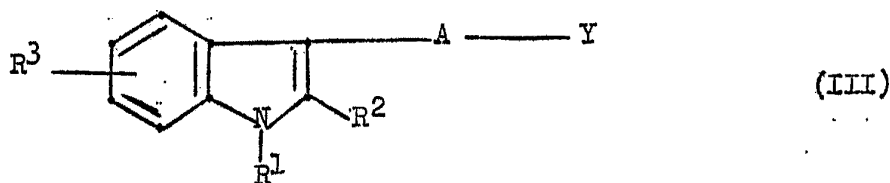


fórmula II(a) o II(b), pueden prepararse en varias formas por la creación de una molécula a partir de materiales de partida adecuados en forma conocida.

15.

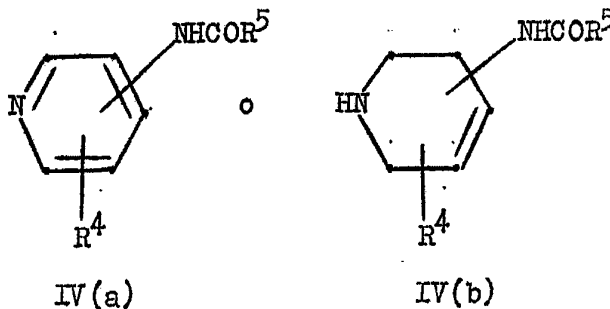
Un método de preparación de los materiales de partida comprende la reacción de un compuesto de fórmula general

- 20.



con un compuesto de fórmula general

- 25.



(en donde

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y A tienen los significados definidos arriba y donde Y es un átomo de halógeno o un radical equivalente, por ejemplo un radical sulfonilo orgánico tal como un radical tosilico).

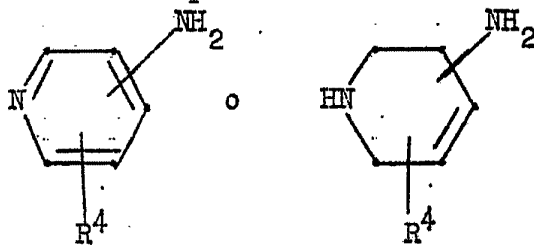
5.

Los materiales de partida de la fórmula general III son compuestos conocidos o pueden prepararse por métodos conocidos para preparar compuestos de este tipo, por ejemplo, por reducción de compuestos carboxílicos correspondientes seguido de halogenación.

10.

Generalmente, los compuestos de fórmula general IV(a) y (b) pueden prepararse por acilación de un compuesto amino correspondiente de fórmula general

15.



20.

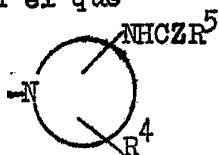
V(a)

V(b)

con un derivado reactivo de un ácido de fórmula general; $-R^5COOH$ (en donde R^4 y R^5 tienen los significados definidos arriba) y si es necesario se reduce el producto acilado.

25.

Un compuesto piridínico de fórmula general I (por ejemplo en el que



representa

- un sistema de anillo de fórmula general II(a) puede reducirse selectivamente a uno de los otros compuestos. Por ejemplo, un sistema de anillo piridínico de fórmula general II(a) puede reducirse con un borohidruro de metal alcalino a un sistema de anillo tetrahidropiridínico de fórmula general II(b). Por otra parte, la hidrogenación catalítica, por ejemplo en presencia de níquel Raney o platino, o por reducción cuidadosa con un agente de transferencia hidruro (tal como hidruro de aluminio litio) causa un sistema de anillo piperidínico de fórmula general II(c), en el que la Z es un grupo oxo, para ser formado. La reducción más drástica con hidruro de aluminio litio, por ejemplo sobre el sistema de anillo tetrahidropiridínico, también causa reducción del grupo o grupos de oxígeno de doble enlace para dar un sistema de anillo de fórmula II(c) en que la Z representa dos átomos de hidrógeno.
- 5.
- 10.
- 15.

Si se desea, puede usarse una sal en vez de los compuestos básicos en muchas de las reacciones arriba mencionadas, como es bien conocido en el arte.

20. Las reacciones descritas arriba usualmente son efectuadas en un solvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo metanol, etanol o dimetoxietano. Se elige el solvente más adecuado y varía dependiendo en los reactivos particulares que se usen.
25. Si es necesario calentar los reactivos en solución bajo reflujo, puede efectuarse. Si es necesario, los grupos reactivos sustituyentes pueden ser bloqueados durante una reacción y liberados más tarde.

Puesto que los nuevos compuestos de tetrahidro-

5. piridina y piperidina proporcionados por la invención contienen un átomo nitrógeno básico pueden formar sales de adición ácidas con ácidos (por ejemplo ácido clorhídrico) o sales cuaternarias de amonio, por ejemplo con haluros alquílicos (por ejemplo, bromuro o cloruro metílico) y la invención también provee tales sales.

10. Los ejemplos, no limitativos, que siguen ilustran la invención. Hay igualmente un número de formas igualmente correctas para denominar los compuestos de fórmula general (I), y hemos preferido llamar los compuestos piridínicos tomando el anillo piridínico como unidad básica y denominar los compuestos tetrahidropiridina y piperidina tomando la mitad del indol como unidad básica. Por ejemplo, aunque se prefiere el nombre 3- $\sqrt{2}$ -(4-[4-clorobenzamido]-1,2,5,6-tetrahidropirid-1-ilo)etil/indol para el compuesto del ejemplo 4, podría alternativamente denominarse 1-(2-indol-3-ilo)etil-4-(4-clorobenzamido)-1,2,5,6-tetrahidropiridina. De la misma manera, se prefiere llamar el compuesto piperidino correspondiente del Ejemplo 9 como 3- $\sqrt{2}$ -(4-[4-clorobenzamido]-1-piperidil)etil/indol en vez de 4-(4-cloro)benzamido-1-(2-indol-3-ilo)etil-piperidina.

EJEMPLO 1

25. 3-[2-(4-benzamido-1,2,5,6-tetrahidropirid-1-ilo)etil]indol (6,0 g), de borohidruro de sodio fueron agregados en un período de 30 minutos a una suspensión agitada de bromuro de 4-benzamido-1-[2-(3-indolil)etil]piridinio (2,0 g) en metanol (100 ml.). Se continuó agitando durante una hora después de la adición y el producto preci-

pitado se filtró, se lavó con metano, frío y se secó para dar 1,54 g. de compuesto del título con un rendimiento de 97%, punto de fusión 209-211°C, después de recristalizarlo de la solución de metanol. (Composición centesimal

5.

hallada

C, 76,42; H, 6,60; N, 12,05; El $C_{22}H_{23}N_3O$ requiere
C, 76,49; H, 6,71; N, 12,17%).

EJEMPLO 2

3-[2-(3-benzamido-1,2,5,6-tetrahidropirid-1-ilo)etil]indol

10.

El bromuro de 3-benzamido-1-[2-(3-indolil)etil]piridinio se redujo con borohidruro de sodio, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, para dar el compuesto título con un rendimiento de 86% como cristales incoloros, punto de fusión 180-182°C, después de la recristalización de acetonitrilo. (Composición centesimal hallada

15.

C, 76,53; H, 6,91; N, 12,01. El $C_{22}H_{25}N_3O$ requiere
C, 76,49; H, 6,71; N, 12,17 %).

EJEMPLO 3

3-[2-(4-benciloxicarbonilamino-1,2,5,6-tetrahidropirid-1-ilo)etil]indol.

20.

El bromuro de 4-benciloxicarbonilamino-1-[2-(3-indolil)etil]piridinio se redujo con borohidruro de sodio, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, para dar el compuesto título con un rendimiento del 69%, punto de fusión 162-164°C. después de la recristalización de etanol (Composición centesimal hallada

25.

C, 73,41; H, 6,92; N, 11,21. El $C_{23}H_{25}N_3O_2$ requiere
C, 73,57; H, 6,71; N, 11,19 %).

EJEMPLO 4

3- $\frac{1}{2}$ -(4-[4-clorobenzamido]-1,2,5,6-tetrahidropirid-1-ilo)etil/indol

5. El bromuro de 4-(4-cloro)benzamido-1-[2-(3-indolil)etil]piridinio se redujo con borohidruro de sodio, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, para dar el compuesto título con un rendimiento de 37%, punto de fusión 229-230°C, después de la recristalización de una mezcla de etanol y dimetilsulfóxido. (Composición centesimal hallada

10. C, 69,47; H, 5,97; N, 10,92; Cl, 9,48.

El $C_{22}H_{22}ClN_3O$ requiere

C, 69,56; H, 5,85; N, 11,06; Cl, 9,34 %).

EJEMPLO 5

15. 3- $\frac{1}{2}$ -(4-[2,2-difenilacetamido]-1,2,5,6-tetrahidropirid-1-ilo)etil/indol

20. El bromuro de 4-(2,2-difenilacetamido)1-[2-(3-indolil)etil]piridinio se redujo con borohidruro de sodio, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, para dar el compuesto de título con un rendimiento de 83%, punto de fusión 197-198°C después de recristalización en etanol. (Composición centesimal hallada.

C, 79,83; H, 66,61; N, 9,81, El $C_{22}H_{29}N_3O$ requiere

C, 79,96; H, 6,71; N, 9,65 %)

EJEMPLO 6

25. 3-[2-(4-benzilaminopiperid-1-ilo)etil]indol

(3,45 g), de 3-[2-(4-benzamido-1,2,5,6-tetrahidropirid-1-ilo)etil]indol se agregó durante un período de 30 minutos a una suspensión agitada de (2,26 g) de hidruro de litio-aluminio en (100 ml) de 1,2-dimetoxieta-

- no, y la mezcla fué calculada en reflujo durante 22 horas y luego dejada enfriar. El exceso de hidruro de litio-aluminio fué descompuesto por adición gota a gota de agua (6,8 mls.) con agitación. Se filtró la mezcla, se lavó el precipitado inorgánico muy bien con 1,2-dimetoxietano fresco y las fases orgánicas amontonadas se evaporaron para dar un aceite de color amarillo pálido. Después de permanecer en esta forma durante 3 días, el aceite se tornó semi cristalino. La titulación con acetona causó una cristalización completa para dar el compuesto título (650 mg.), con un punto de fusión de 132-134°C. después de recrystalizarlo en una mezcla de petrol/benceno entre 80 - 100°C. (Composición centesimal hallada C, 79,02; H, 8,06, N, 12,81. El $C_{22}H_{23}N_3$ requiere C, 79,224; H, 8,16, N, 12,60).
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 7

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

- (3,0 g) de bromuro de 4-benzamido-1-[2-(3-indolil)-etil]piridino se disolvió en 91% de etanol (300 ml), conteniendo trietilamina (0,08 g) y se agregó (aprox. 3 g.) de catalizador de níquel W-7 Raney recientemente preparado. La mezcla fué hidrogenada en una autoclave a 400 libras por pulgada cuadrada de presión de hidrógeno y 50°C, durante 4 horas. Después de eliminar el catalizador por filtración el filtrado se evaporó en vacío y el residuo se agitó con una mezcla de cloroformo y solución de hidróxido de sodio 2N. El material insoluble resultante se filtró y se secó para dar 1,61 g de producto, punto de fusión 203-206°C. La recrystalización de etanol dió el compues-
- 20.
- 25.

to título como agujas incoloras (1,34 g), punto de fusión 208-210°C. (Composición centesimal hallada C, 75,91; H, 7,42; N, 12,27.

El $C_{22}H_{25}N_3O$ requiere C, 76,05; H, 7,25; N, 12,10%).

5.

EJEMPLO 8

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

El bromuro de 3-benzamido-1-[2-(3-indolil)etil]piridinio se redujo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 para dar el compuesto título con un rendimiento de 39%,

10. punto de fusión 135-40°C, después de la recristalización en etanol acuoso. (Composición centesimal hallada C, 75,99; H, 7,41; N, 11,89.

El $C_{22}H_{25}N_3O$ requiere C, 76,05; H, 7,25; N, 12,10%).

15.

EJEMPLO 9

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

(2,0 g) de bromuro de 4-(4-cloro)benzamido-1-[2-(3-indolil)etil]piridinio se suspendieron en 95% de etanol (300 ml.) conteniendo (2 ml.) de trietilamina. Se añadieron (200 mg.) de óxido de platino y se hidrogenó la mezcla a 400 libras por pulgada cuadrada y a 65°C durante 5 horas. Se filtró la solución y el solvente se extrajo en vacío. El residuo resultante se trituró con hidróxido

20.

de sodio 2N, la goma formada fué disuelta en etanol caliente, diluída con agua hasta estar ligeramente turbia y dejada enfriar cuando se separaron agujas rosadas (414 mg). Estas fueron recristalizadas dos veces en etanol para dar el compuesto del título, punto de fusión 230-232°C. (Composición centesimal hallada C, 69,00; H, 6,46, N, 10,83;

25.

Cl, 9,03.

El $C_{22}H_{24}ClN_3O$ requiere

C, 69,20; H, 6,33; N, 11,01; Cl, 9,29%.

= . =

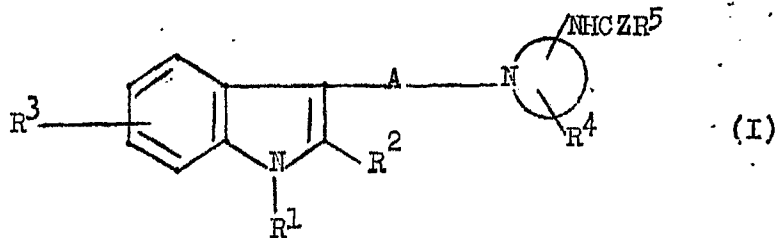
5.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto de la presente invención, lo que se declara como no divulgado ni practicado en España comprende las siguientes reivindicaciones.

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

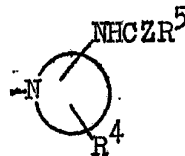
15.



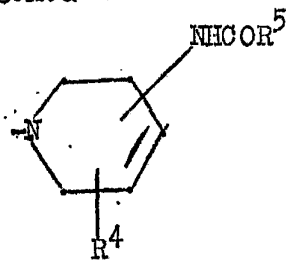
en donde

20.

representa un sistema de anillo de la fórmula general

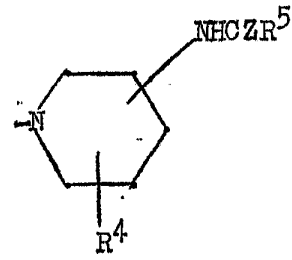


25.



II(b)

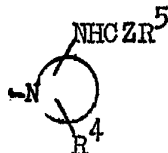
6



II(c)

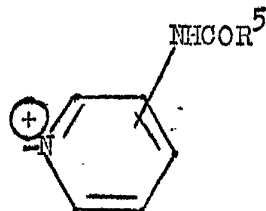
R^1 representa hidrógeno, alquilo inferior, aralquilo inferior o aroilo,

5. R^2 representa hidrógeno, alquilo inferior o arilo,
 R^3 representa hidrógeno, halógeno, alco-
 xilo inferior, hidroxilo o alquilo in-
 ferior,
 R^4 representa hidrógeno, halógeno o alqui-
 lo inferior,
 R^5 representa arilo (incluyendo heteroa-
 rilo), alcoxilo inferior, ariloxilo,
 aralquilo inferior, aralquilo inferior o diaril-alquilo inferior,
10. A representa un alquileno o un radical
 mono o diceto alquileno conteniendo
 hasta 4 átomos de carbono,
15. Z es un grupo oxo con la provisión de
 que Z en la fórmula II(c) puede repre-
 sentar también dos átomos de hidrógeno
 cuando A es alquileno y
 R^5 es arilo,
20. significando los términos "alquilo inferior" y "alcoxilo
 inferior" que el radical contiene de 1 a 6 átomos de car-
 bono y el término "aralquilo inferior" significa que el
 radical contiene de 7 a 10 átomos de carbono, y las sales
 de adición de ácido y amónico cuaternarios de los compues-
 tos que contienen el sistema de anillo II(b) o II(c), ca-
 25. racterizado porque comprende reducir selectivamente un
 compuesto correspondiente de la fórmula I, en donde



representa un sistema de anillo de la fórmula

5.



o IIb (tal como se ha expuesto antes)

X⁻

10. en donde Z, R⁴ y R⁵ tienen el significado antes indicado y X⁻ es un anion y, si se desea, convertir el producto en una sal de adición de ácido o amónico cuaternaria.

2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se reduce mediante

15. hidrogenación catalítica un compuesto de la fórmula I, que contiene un sistema de anillo de la fórmula IIa, con un compuesto de la fórmula I que contiene un sistema de anillo de la fórmula IIc.

3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o reivindicación 2, caracterizado porque A en el compuesto de partida es un radical etilénico.

4. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o reivindicación 2, caracterizado porque A en el compuesto de partida es un radical propilénico.

25. 5. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque en su realización se selecciona un compuesto de partida en donde R₁, R₂, R³ y R⁴ son hidrógeno y Z es oxígeno.

6. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque en su realización también se selecciona un compuesto de partida en donde R⁵ es fenilo.

5. 7. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización preferente se reduce un haluro de 4-benzamido-1-[2-(3-indoil)etil]piridinio, en calidad de compuesto correspondiente de partida para obtener el 3-[2-(4-benzamido-1-piperidil)etil]indol según la fórmula general (I) y, si se desea se convierte el producto en una sal de adición de ácido.

15. 8. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en otra realización preferente se reduce el 3-[2-(4-benzamido-1,2,5,6-tetrahidropirid-1-il)etil]indol en calidad de compuesto de partida correspondientes para obtener el 3-[2-(4-benzamido-1-piperidil)etil]indol según la fórmula general (I) y, si se desea, se convierte el producto en una sal de adición de ácido.

20. 9. Un procedimiento para la preparación de compuestos derivados de indol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 17 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 21 JUL. 1977

p. a.

p. p. JAIME ISERN



Firmado por JOSE F. NIETO