



15 MAR. 1978

10 ES	11	NUMERO	12 A3
	21	460933	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		21 JUL. 1977	

(Case 4-48/68a)

PATENTE DE INTRODUCCION

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

54 TITULO DE LA INVENCIÓN

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DERIVADOS DE IN--
-DOL"

50 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, Maidenhead/Berkshire, SL 60PH

72 INVENTOR (ES)

73 TITULAR (ES)

JOHN WYETH & BROTHER LIMITED

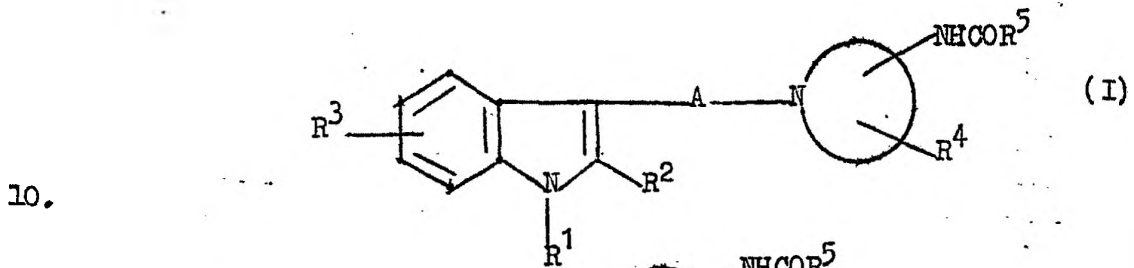
74 REPRESENTANTE

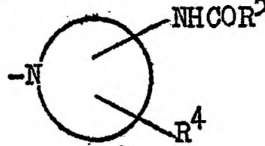
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

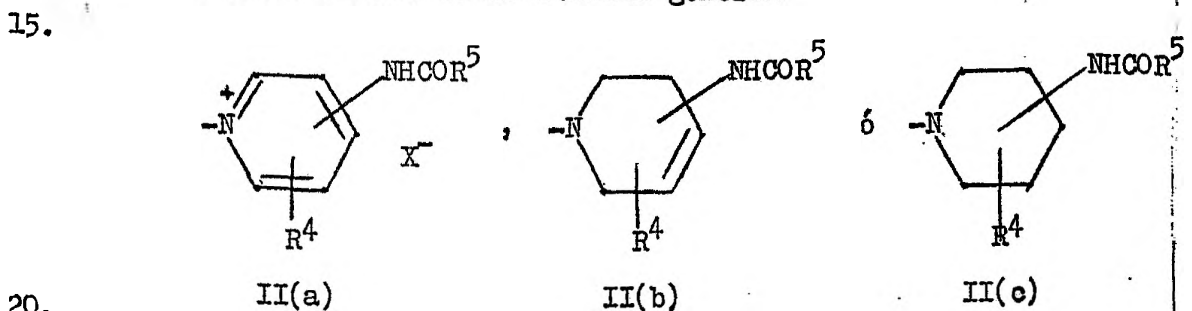
MEMORIA DESCRIPTIVA

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. La presente invención provee compuestos de la fórmula general



en la cual la fórmula  representa un sistema de anillo de fórmula general



25. R^1 representa hidrógeno, alquilo inferior, aral -
quilo inferior o aroilo,
 R^2 representa hidrógeno, alquilo inferior o ari -
lo,
 R^3 representa hidrógeno, halógeno, alcoxi infe -
rior, hidroxí o alquilo inferior,
 R^4 representa hidrógeno, halógeno, o alquilo in -
ferior,
 R^5 representa arilo (incluyendo heteroarilo),

alcoxi inferior, ariloxi, aralquilo inferior, aralquiloxi inferior o diaril-alquilo inferior,

5. X es un anión y
A representa un alquileno o un radical mono o diceto alquileno que contiene hasta 4 átomos de carbono,

10. y las sales de adición de ácido y amónico cuaternarias de los compuestos que contienen el sistema de anillo II(b) o II(c).

15. Las palabras "alquilo inferior" y "alcoxi inferior" usadas 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 contiene de 7 a 10, preferiblemente de 7 a 9 átomos de carbono. El grupo "alquileno 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.

20. Ejemplos de R^1 son hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, bencilo, benzilo y p-clorobenzilo. Preferiblemente R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 puede ser, por ejemplo, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o un fenilo substituído o insubstituído y es preferiblemente hidrógeno o metilo, R^3 puede ser, por ejemplo, hidrógeno, cloro, metoxi, etoxi, hidroxilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo. Preferiblemente R^3 es un átomo

mo de hidrógeno.

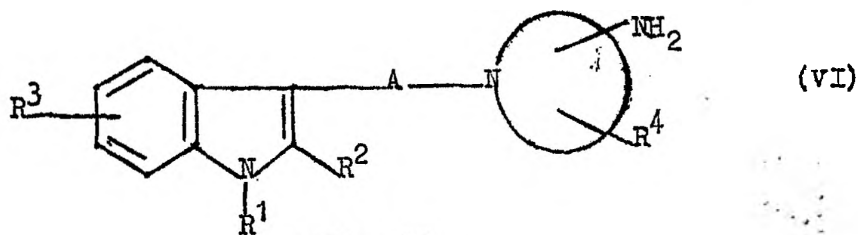
Ejemplos de R^4 son hidrógeno, cloro, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo, aunque preferiblemente R^4 es un átomo de hidrógeno.

5. 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.
- 10.

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

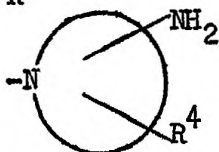
15. Los nuevos compuestos proporcionados por el procedimiento de esta invención tienen propiedades farmacológicas o son útiles como intermediarios, para la preparación de compuestos que tienen propiedades farmacológicas. Nos compuestos generalmente exhiben actividad anti-inflamatoria y/o acción sobre 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.
- 20.

25. Por consiguiente este invento proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I que comprende la acilación de un compuesto de la fórmula general



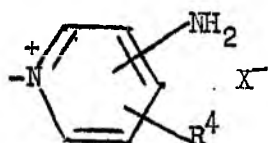
5.

(en cuya fórmula

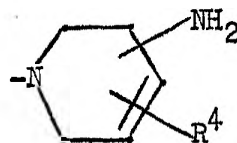


es un sistema de anillo de fórmula general

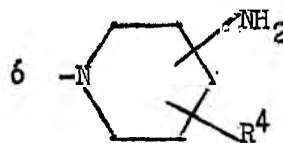
10.



VII(a)



VII(b)



VII(c)

15.

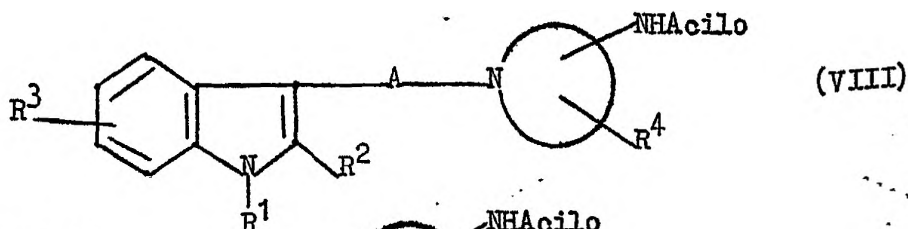
en donde

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A y X tienen los significados definidos arriba) con un derivado reactivo de un ácido de fórmula general $R^5\text{COOH}$ (en donde R^5 tiene los significados definidos arriba y si se desea, la conversión de un producto que contiene un sistema de anillo II(b) o II(c) en una sal de adición de ácido o amónico cuaternaria. Cuando se utiliza un derivado reactivo del ácido de fórmula $R^5\text{COOH}$ en un procedimiento descrito arriba, se ha encontrado que es preferible usar un haluro (por ejemplo cloruro o bromuro) o un anhídrido.

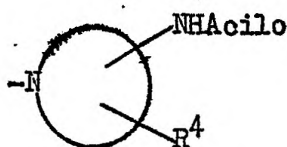
20.

Los materiales de partida de fórmula general VI generalmente pueden prepararse hidrolizando (por ejemplo con un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico) un compuesto acilamido correspondiente (por ejemplo acetamido) de fórmula

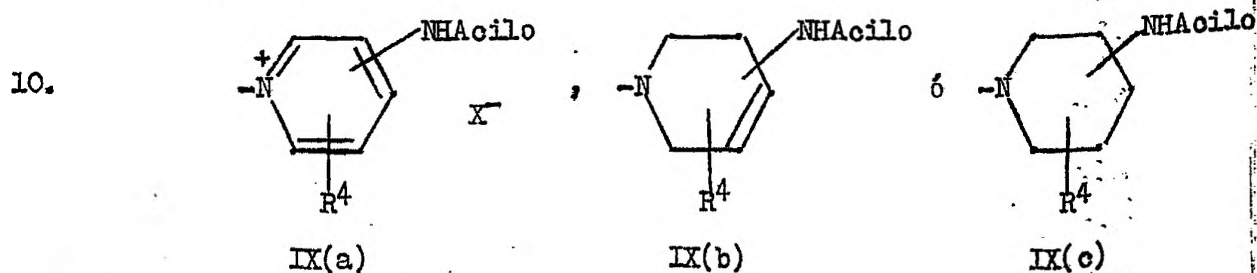
mula general



en donde



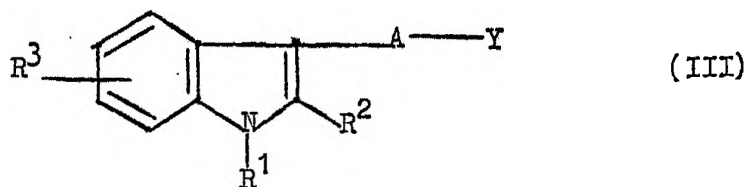
es un anillo



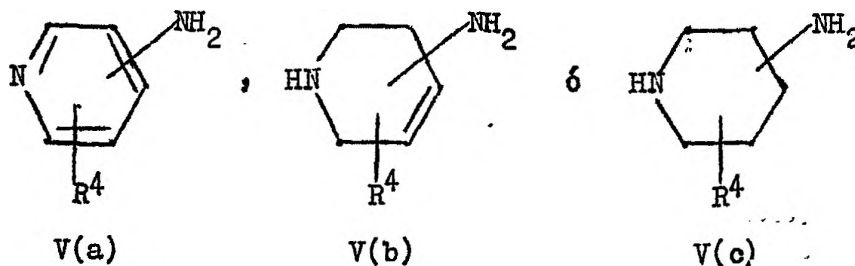
15. y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y X tienen el significado definido arriba y Acilo es un acilo, por ejemplo radical aceto. (Los

compuestos de fórmula general VIII pueden prepararse siguiendo la información dada arriba pero usando el agente acilante apropiado). Alternativamente los materiales de partida de fórmula general VI pueden generalmente prepararse

20. por reacción de un compuesto de fórmula general III



con un compuesto de fórmula general V(a), (b) ó (c)



5.

y si se desea efectuando luego la reducción, en cuyas fórmulas R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y A tienen el significado antes indicado e Y representa halógeno o un radical equivalente.

10.

Los materiales de partida de fórmula general VI, en donde el sistema de anillo amino-sustituído es de fórmula VII(b) o VII(c), puede prepararse por reducción de los sistemas de anillo de estados de oxidación más elevados de fórmula VII(a) o (b), como pueda ser el caso.

15.

Por ejemplo, un sistema de anillo piridínico de fórmula general VII(a) puede reducirse con un borohidruro de metal alcalino a un sistema de anillo tetrahidropiridínico de fórmula general VII(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 VII(c) para ser formado.

20.

25.

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

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 depen-

diendo en los reactivos particulares que se usen. 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.

5. Puesto que los nuevos compuestos de tetrahidropiridina 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.

15.

EJEMPLO 1

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

20.

(a) Una solución de 3-[2-(4-amino-1-piperidil)etil]indol, hidrato (1,305 g) en cloroformo (20 ml.) se agitó con una solución de bicarbonato de potasio (750 mg), en agua (10 ml.). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se agregó gota a gota cloruro de p-metoxibenzoilo (950 mg.) en cloroformo (5 ml). El precipitado resultante se filtró, se disolvió en etanol y se acidificó con HCl etanólico para precipitar el clorhidrato. La recristalización de una

25.

mezcla de etanol y agua dió el compuesto de título como clorhidrato, hidrato con un rendimiento de 54%, punto de fusión 284-286°C. (Composición centesimal hallada:

C, 63,87; H, 7,06; N, 8,06; Cl, 9,83,

5. El $C_{23}H_{27}N_2O_2HCl \cdot H_2O$ requiere

C, 63,95; H, 7,00; N, 8,21; Cl, 9,73%.

El material de partida para este Ejemplo se obtuvo como sigue:

10. (b) Una solución de 4-acetamidopiridina (42 g) y 3-(2-bromoetil)indol (61 g), en etanol absoluto (400 ml) fué calentado en reflujo durante 16 horas. Por enfriamiento se separó un bromuro 4-acetamido-1-[2-(3-indolil)etil]piridinio (78,3 g), punto de fusión del etanolato después de la recristalización en etanol como el etanolato fué de 202 a

15. 203°C.

(78,3 g) de bromuro de 4-acetamido-1-[2-(3-indolil)etil]piridinio se disolvieron en 91% de etanol (1200 ml) conteniendo trietilamina (24,4 g) y se agregaron (aprox. 30 g) de catalizador de níquel W_7 Raney. La hidrogenación se efectuó en una autoclave a 70°C y a una presión de hidrógeno inicial de 400 libras por pulgada cuadrada durante 2 horas.

20. Se filtró el catalizador y el residuo después de la evaporación del filtrado se sacudió con cloroformo y solución de hidróxido de sodio 2N. El estrato de cloroformo se secó y evaporó en vacío para dar un sólido incoloro (44,0 g) de 3-[2-(4-acetamido-1-piperidil)etil]indol, punto de fusión 167-168°C, después de recristalización en acetato de etilo.

25.

5. Se disolvieron (43,0 g) de 3-[2-(4-acetamido-1-piperidil)etil]indol en (40 ml.) de ácido clorhídrico 2N y se calentaron por reflujo durante 2 1/2 horas. La mezcla de reacción fué enfriada, filtrada y basificada con hidróxido de sodio 10N para dar (36,4 g) de hidrato de 3-[2-(4-amino-1-piperidil)etil]indol, punto de fusión 106-110°C después de la recristalización en acetonitrilo conteniendo 1% de agua.

10. (o) Alternativamente se agregó gota a gota una solución de 3-(bromoetil)indol (2,4 g) en acetonitrilo (20 ml.) durante una hora a una solución en reflujo de 4-amino-piridina en acetonitrilo (25 ml), y el reflujo continuó durante 3 horas. El bromuro de 4-amino-1-[2-(3-indolil)etil]piridinio formado pudo reducirse con hidrógeno en presencia de níquel Raney W7 para dar 3-[2-(4-amino-1-piperidil)etil]indol.

15. En una forma similar, se pudo preparar 3-amino-1-[2-(3-indolil)etil]piridinio, punto de fusión 190-192°C, y bromuro de 2-amino-1-[2-(3-indolil)etil]piridinio, punto de fusión 228-230°C de la 3-amino- o 2-amino-piridina y el 3-(2-bromoetil)indol, y luego reducidos para dar los correspondientes 3-[2-(2- o 3-amino-1-piperidil)etil]indoles.

EJEMPLO 2

25. 3-[2-(4-[3-metoxibenzamido]-1-piperidil)etil]indol
Una solución de hidrato de 3-[2-(4-amino-1-piperidil)etil]indol (1,3 g) se agitó en 25 ml. de cloroformo con una solución enfriada en hielo de carbonato de potasio (1,38 g) en agua (10 ml.) Se agregaron gota a gota (950 mg) de cloruro de m-metoxibenzoilo en (10 ml) de cloroformo, la agita -

- ción se continuó durante 3 horas y luego se separaron los estratos. El estrato acuoso fué re-extraído con cloroformo, los estratos de cloroformo combinados se secaron y evaporaron en vacío y el residuo cristalino fué recristalizado del acetonitrilo para dar el compuesto del título (1,42 g) como prismas, con punto de fusión de 149 a 150°C. (Composición centesimal hallada: C, 73,08; H, 7,33; N, 11,17. El $C_{23}H_{27}N_3O_2$ requiere C, 73,18; H, 7,21; N, 11,13%).

EJEMPLO 3

10. 3- $\frac{1}{2}$ -(4-[2-metoxibenzamido]-1-piperidil)etil/indol
- Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2 pero utilizando cloruro de p-metoxibenzoilo en lugar de cloruro de m-metoxibenzoilo, el compuesto de título se obtuvo como prismas de color amarillo pálido con un rendimiento de 50%, punto de fusión 152-154°C. (Composición centesimal hallada: C, 73,35; H, 7,32; N, 11,22. El $C_{23}H_{27}N_3O_2$ requiere : C, 73,18; H, 7,21; N, 11,13 %).

EJEMPLO 4

20. 3- $\frac{1}{2}$ -(4-[3,4,5-trimetoxibenzamido]-1-piperidil)etil/indol
- El procedimiento del Ejemplo 2 fué seguido excepto de que se usó cloruro de 4-(3,4,5-trimetoxi)benzoilo en lugar de cloruro de m-metoxibenzoilo. La recristalización de una mezcla de etanol y agua dió agujas finas del compuesto de título como el hidrato en un rendimiento de 79%, punto de fusión de 105 a 108°C. (Composición centesimal hallada: C, 65,74; H, 7,17; N, 9,38; el $C_{25}H_{31}N_3O_4H_2O$ requiere C, 65,91; H, 7,30; N, 9,23 %).

EJEMPLO 5

- 3- $\frac{1}{2}$ -(4-[indol-3-carboxamido]-1-piperidil)etil/indol

5. Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2 pero utilizando cloruro de 3-carbonilo en lugar de cloruro de m-metoxibenzoilo. Se obtuvo el compuesto de título en forma de microcristales incoloros en un rendimiento de 13%, punto de fusión de 242 a 244°C después de la recristalización de acetona acuosa. (Composición centesimal hallada: C, 74,44; H, 6,88; N, 14,39; el $C_{24}H_{26}N_4O$ requiere C, 74,58; H, 6,78; N, 14,50 %).

10. Este compuesto se preparó también usando ácido indol-3-carboxílico y dicitclohexilcarbodiimida (es decir anhídrido de ácido indol-3-carboxílico in situ) como el agente de acilación.

EJEMPLO 6

3- $\frac{1}{2}$ -(4-[2,2-difenilacetamido]-1-piperidil)etil/indol

15. Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2 pero utilizando cloruro de difenilacetilo en lugar de cloruro de m-metoxibenzoilo. Se obtuvo el compuesto de título en forma de placas incoloras con un rendimiento de 56%, punto de fusión de 160 a 162°C, después de recristalización de etanol acuoso. (Composición centesimal hallada: C, 79,43; H, 7,34; N, 9,71. El $C_{29}H_{31}N_3O$ requiere C, 79,60; H, 7,14; N, 9,60 %).

EJEMPLO 7

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

25. Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2 pero usando cloruro de o-toluilo como el agente de acilación para dar el compuesto de título con un rendimiento de 62%, punto de fusión de 185 a 189°C (Composición centesimal hallada, C, 72,3; H, 7,7; N, 11,9. El $C_{23}H_{27}N_3O$ requiere

C, 76,4; H, 7,5; N, 11,6 %).

EJEMPLO 8

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

5. Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2 pero usando cloruro de m-toluilo como agente de acilación para dar el compuesto de título en un rendimiento de 56%, punto de fusión de 172 a 174°C. (Composición centesimal hallada, C, 72,3; H, 7,6; N, 11,6. El $C_{23}H_{27}N_3O$ requiere C, 76,4; H, 7,5; N, 11,6 %).

10.

EJEMPLO 9

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

15. Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2 pero usando cloruro de p-toluilo como agente de acilación para dar el compuesto de título en un rendimiento del 55%, punto de fusión 200-202°C. (Composición centesimal hallada, C, 76,2; H, 7,5; N, 11,4. El $C_{23}H_{27}N_3O$ requiere C, 76,4; H, 7,5; N, 11,6 %).

EJEMPLO 10

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

20. Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2 pero usando cloruro de furan-2-carbonilo como agente de acilación para dar el compuesto de título en un rendimiento de 81%, punto de fusión 146-148°C. (Composición centesimal hallada, C, 71,0; H, 6,95; N, 12,4. El $C_{20}H_{23}N_3O_2$ requiere C, 71,2; H, 6,9; N, 12,45 %).

25.

EJEMPLO 11

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

- Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2 pero usando cloruro de o-clorobenzoilo como agente de acilación para

dar el compuesto de título en un rendimiento de 39%, punto de fusión 163-164°C (Composición centesimal hallada, C; 69,0; H, 6,2; N; 11,0. El $C_{22}H_{24}ClN_3O$ requiere C, 69,2; H, 6,3; N; 11,0 %).

5.

EJEMPLO 12

3- $\frac{1}{2}$ -(4-[3,4-metilenodioxibenzamido]-1-piperidil)etil/indol

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2 pero usando cloruro de 3,4-dioximetilbenzoilo como agente de acilación para dar el compuesto de título en un rendimiento de 58%, punto de fusión 189-190°C. (Composición centesimal hallada: C, 70,4; H, 6,55; N, 10,8. El $C_{23}H_{25}N_3O_3$ requiere C, 70,6; H, 6,4; N, 10,7 %).

10.

EJEMPLO 13

3- $\frac{1}{2}$ -(4-[2-carboxibenzamido]-1-piperidil)etil/indol

15.

(2,0 g) de 3-[2-(4-amino-1-piperidil)etil]indol (100 ml.) de cloroformo, se agitaron a temperatura ambiente en tanto que se agregó (1,14 g) en porciones de anhídrido ftálico. Después de agitar durante 2 horas se recolectó el precipitado y se recristalizó en agua-etanol para dar el compuesto de título como un hidrato (1,96 g), punto de fusión 165-170°C (Composición centesimal hallada, C, 67,36; H, 7,06; N, 10,20. El $C_{23}H_{25}N_3O_3 \cdot H_2O$ requiere C, 67,46; H, 6,64; N, 10,26 %).

20.

EJEMPLO 14

25.

3- $\frac{1}{2}$ -(4-[3-trifluorometilbenzamido]-1-piperidil)etil/indol

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2, pero reemplazando el cloruro de m-metoxibenzoilo por fluoruro de m-trifluormetilbenzoilo para dar el compuesto de título en rendimiento del 56%, punto de fusión 186-188°C. (Composi -

ción centesimal hallada: C, 66,4; H, 6,0; N, 10,1.

El $C_{23}H_{24}F_3N_3O$ requiere: C, 66,5; H, 5,8; N, 10,1 %).

EJEMPLO 15

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

5. Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2, pero reemplazando el cloruro de m-metoxibenzoilo por cloruro de p-fenilbenzoilo para dar el compuesto de título como el monohidrato en un rendimiento de 44%, punto de fusión 271-272°C (Composición centesimal hallada: C, 78,9; H, 6,95; N, 10,1.
10. El $C_{28}H_{29}N_3O$ requiere C, 78,6; H, 6,95; N, 9,8 %)

EJEMPLO 16

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

15. Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2, pero reemplazando el cloruro de m-metoxibenzoilo por cloruro fenilacetilo para dar el compuesto de título en un rendimiento de 58%, punto de fusión 165-168°C. (Composición centesimal hallada, C, 76,3; H, 7,7; N, 11,7. (El $C_{23}H_{27}N_3O$ requiere C, 76,4; H, 7,5; N, 11,65 %).

EJEMPLO 17

20. 3-/2-(4-benzamido-1-piperidil)etil/2-metilindol

- (a) (2,38 g) de 3-(2-bromoetil)-2-metilindol en etanol (25 ml.) se calentaron en reflujo con (1,36 g) de 4-acetamidopiridina durante 6 horas y media. Por enfriamiento se separó el bromuro de 4-acetamido-1-[2-(2-metilindol-3-ilo)etil/piridinio, punto de fusión 205-207°C (2,24 g; 60%).
25. Este bromuro cuaternario (14,4 g) se suspendió en 95% de etanol conteniendo (15 ml) de trietilamina y (aprox. 10 g) de níquel Raney W7 y se hidrogenó durante 4 horas a 400 libras por pulgada cuadrada y 75°C. La filtración del catalizador;

evaporación del filtrado y trituración con solución de hidróxido de sodio 2N (100 ml.) dieron 3-[2-(4-acetamido-1-piperidil)etil]-2-metilindol (10,12 g., 76%), punto de fusión 83-85°C.

5. El compuesto acetamido (8,57 g), fué calentado por reflujo en (200 ml.) de HCl 2N durante 2 horas y media. Después de enfriamiento, la solución se hizo fuertemente básica, se extrajo en cloroformo, se calentó con carbón, se filtró y se evaporó para dar 3-[2-(4-amino-1-piperidil)etil]-2-metilindol como una espuma parda (7,02 g, 95%).

10. (b) La espuma parda (1,3 g), en cloroformo (20 ml.) se agitó con carbonato de potasio (1,38 g) en agua (10 ml.) y enfriada con hielo en tanto que se añadió (703 mg) de cloruro de benzoilo en cloroformo (15 ml.) muy lentamente, gota a gota. Se continuó la agitación durante 2 horas y luego la fase acuosa se separó y se re-extrajo con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se calentaron con carbón y se hicieron evaporar. La espuma resultante se solidificó por trituración con éter para dar 3-[2-(4-benzamido-1-piperidil)etil]-2-metilindol en forma de microcristales amarillos (1,21 g., 67%). Se recristalizó en etanol acuoso como agujas, punto de fusión 209-211°C. (Composición centesimal hallada: C, 76,26; H, 7,71; N, 11,63. El $C_{23}H_{27}N_3O$ requiere C, 76,42; H, 7,53; N, 11,63 %).

25.

EJEMPLO 18

3-2-(4-[4-metoxibenzamido]-1-piperidil)etil-2-metilindol

Se siguió el procedimiento del ejemplo 17 (b), pero usando cloruro de p-metoxibenzoilo en lugar de cloruro de benzoilo para dar el compuesto de título como prismas de mo-

nohidrato que recrystalizaron de etanol (55% de rendimiento), punto de fusión 110-114°C. (Composición centesimal hallada, C, 70,52; H, 7,81; N, 10,04. El $C_{24}H_{29}N_3O \cdot H_2O$ requiere C, 70,39; H, 7,63; N, 10,26 %).

5.

EJEMPLO 19

3- $\frac{1}{2}$ -(4-[4-clorobenzamido]-1-piperidil)etil)-2-metilindol

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 17(b) pero usando el cloruro de p-clorobenzoilo en lugar de cloruro de benzoilo para proporcionar el compuesto de título como clorhidrato en un rendimiento de 34%, punto de fusión 243-245°C después de la recrystalización de éter-etanol. (Composición centesimal hallada, C, 63,80; H, 6,38; Cl, 16,25.

10.

El $C_{23}H_{26}ClN_3O \cdot H_2O$ requiere

C, 63,89; H, 6,30; Cl, 6,40 %).

15.

EJEMPLO 20

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

(a) (13,05 g) de 3-[2-(4-amino-1-piperidil)etil]indol se añadieron en porciones a sodamida en amoniaco líquido (entre 2,5 g de sodio y aproximadamente 500 ml. de amoniaco). Después de agitar durante 1 hora, se agregó gota a gota yoduro de metilo (7,8 g) en éter seco (100 ml.) Se continuó la agitación hasta que el amoniaco fué evaporado, entonces se agregó agua (100 ml) al residuo, gota a gota. El sólido resultante fué recolectado y recrystalizado en acetonitrilo conteniendo 1% de agua para dar (10,16 g) de 3-[2-(4-amino-1-piperidil)etil]-1-metilindol como hidrato, punto de fusión 102-104°C.

20.

25.

(b) Una mezcla de esta amina (2,0 g) en cloroformo (40 ml) y carbonato de potasio (2,0 g) en agua (20 ml), se agitaron

- vigorosamente y se enfriaron con hielo en tanto que se agregó gota a gota (1,15 g) de cloruro de benzoilo en cloroformo (10 ml.). Se continuó la agitación durante 2 horas; luego el estrato acuoso fué separado y re-extractado dos veces con cloroformo. Los estratos de cloroformo combinados se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron para dar un sólido incoloro (2,67 g). La recristalización del etanol acuoso dió el compuesto de título como agujas incoloras (1,60 g) punto de fusión 178-179°C. (Composición centesimal hallada, C, 76,39; H, 7,64; N, 11,48. El $C_{23}H_{27}N_3O$ requiere C, 76,42; H, 7,53; N, 11,63 %).
- 5.
- 10.

EJEMPLO 21

3- $\frac{1}{2}$ -(4-[4-clorobenzamido]-1-piperidil)etil-1-metilindol

- Se siguió el procedimiento del Ejemplo 20(b) pero reemplazando el cloruro de benzoilo por el cloruro de p-clorobenzoilo para dar el compuesto de título en un rendimiento del 71%, punto de fusión 212-214°C. (Composición centesimal hallada, C, 69,8; H, 6,8; N, 10,5. El $C_{23}H_{26}ClN_3O$ requiere C, 69,8; H, 6,6; N, 10,6 %).
- 15.

EJEMPLO 22

3- $\frac{1}{2}$ -(4-[4-metilbenzamido]-1-piperidil)-etil-metilindol

- Se siguió el procedimiento del Ejemplo 20(b), pero reemplazando el cloruro de benzoilo por el cloruro de p-toluoilo para dar el compuesto de título en un rendimiento de 71%, punto de fusión 198-199°C. (Composición centesimal hallada, C, 76,6; H, 7,9; N, 11,2. El $C_{24}H_{29}N_3O$ requiere C, 76,8; H, 7,8; N, 11,2 %).
- 20.
- 25.

EJEMPLO 23

3- $\frac{1}{2}$ -(4-[4-metiloxibenzamido]-1-piperidil)etil-1-metilindol

- Se siguió el procedimiento del Ejemplo 20(b), pero reemplazando el cloruro de benzoilo por el cloruro de p-metoxibenzoilo para dar el compuesto de título en un rendimiento de 73,5%, punto de fusión 198-199°C (composición centesimal hallada: C, 73,6; H, 7,6; N, 10,5. El $C_{24}H_{29}N_3O_2$ requiere C, 73,6; H, 7,5; N, 10,4 %).

EJEMPLO 24

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

10. (a) (2,61 g) de 3-[2-(4-amino-1-piperidil)etil]indol fué añadido a sodamida en amoniaco líquido preparada de sodio (500 mg) y amoniaco líquido (aprox. 100 ml.) Después de 1/2 hora, se agregó cloruro de bencilo (1,39 g) en éter (20 ml.) gota a gota. Se continuó la agitación hasta que se evaporó el amoniaco. El derivado 1-bencilo formado se aisló por extracción con cloroformo en forma de un aceite marrón (2,95 g).
15. (b) El derivado bruto (2,56 g), en cloroformo (40 ml.) se agitó con carbonato de potasio (2,1 g) en agua (20 ml.) y tratado, gota a gota con cloruro de benzoilo (1,17 g) en cloroformo (10 ml.). El estrato acuoso se re-extrajo con cloroformo y los extractos combinados se secaron y evaporaron para dar un sólido pardo (3,44 g). La recristalización de etanol acuoso dió el compuesto de título en forma de cristales incoloros (microcristales) (1,52 g), punto de fusión 152-153°C (Composición centesimal hallada, C, 79,80; H, 7,21; N, 9,76. El $C_{29}H_{31}N_3O$ requiere C, 79,60; H, 7,14; N, 9,60 %).

EJEMPLO 25

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

- Se siguió el procedimiento del Ejemplo 24(b), pero reemplazando el cloruro de benzoilo por el cloruro de p-clorobenzoilo para dar el compuesto de título en un rendimiento del 57%, punto de fusión 193-194°C (Cantidad centesimal hallada, C, 73,7; H, 6,3; N, 8,8. El $C_{29}H_{30}ClN_3O$ requiere C, 73,8; H, 6,4; N, 8,9 %).

EJEMPLO 26

3- $\frac{1}{2}$ -(4-[4-metoxibenzamido]-1-piperidil)etil)-1-bencilindol

- Se siguió el procedimiento del Ejemplo 24(b), pero reemplazando el cloruro de benzoilo por el cloruro de p-metoxibenzoilo para dar el compuesto de título en un rendimiento del 61%, punto de fusión 191-192°C. (Cantidad centesimal hallada, C, 76,7; H, 7,4; N, 8,9. El $C_{20}H_{33}N_3O_2$ requiere C, 77,5; H, 7,1; N, 9,0 %).

EJEMPLO 27

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

- (a) Una solución de bromometil-3-indolil cetona (2,38 g) y 4-aminopiridina (0,94 g) en etanol (50 ml.) se calentó en reflujo durante 5 horas. Por enfriamiento se cristalizó (26,62 g) de bromuro de 4-amino-1-[2-(3-indolil)-2-oxoetil]piridinio (79%), punto de fusión 312-315°C. Esta sal cuaternaria (2,48 g) fué molida finamente y suspendida en 95% de etanol (300 ml.) conteniendo trietilamina (3 ml) y níquel Raney W7 (aprox. 2 g.) e hidrogenada a 800 libras por pulgada cuadrada y 80°C, durante 5 horas. El catalizador se filtró y el filtrado fué evaporado. El residuo acuoso se hizo fuertemente básico y se extrajo tres veces con cloroformo. Después de secar y evaporar los extractos, el sólido residual fué triturado con un poco de cloroformo y elimi -

nado por filtración. La recristalización de la mezcla etanol-éter dió 3-[2-(4-amino-1-piperidil)-1-oxoetil]indol en forma de agujas (32 %), punto de fusión 203-205°C.

- (b) La amina (2,58) se molió finamente y se suspendió en cloroformo (100 ml.) Se añadió una solución de carbonato de potasio (2,76 g) con agua (20 ml.) y la mezcla se agitó y se enfrió con hielo mientras se agregó gota a gota cloruro de benzoilo (1,41 g) en cloroformo (20 ml.) El sólido formado se eliminó por filtración, se lavó y se secó para dar el compuesto de título en forma de microcristales incoloros (3,28 g, 91%), punto de fusión 204-206°C. (Cantidad centesimal hallada, C, 72,94; H, 6,47; N, 11,48. El compuesto $C_{22}H_{23}N_3O_2$ requiere C, 73,10; H, 6,41; N, 11,63 %).
- 5.
- 10.

EJEMPLO 28

15. 3-/2-(4-[4-clorobenzamido]1-piperidil)-1-oxoetil/indol
- Se siguió el procedimiento del Ejemplo 27(b), pero reemplazando el cloruro de benzoilo por cloruro de p-clorobenzoilo para dar el compuesto de título en un rendimiento del 83%, punto de fusión 231-233°C (Cantidad centesimal hallada, C, 66,7; H, 5,7; N, 10,6. El Compuesto $C_{22}H_{22}ClN_3O_2$ requiere C, 66,7; H, 5,6; N, 10,6 %).
- 20.

EJEMPLO 29

25. 3-/2-(4-[4-metoxibenzamido]-1-piperidil)-1-oxoetil/indol
- Se siguió el procedimiento del Ejemplo 27 (b), pero reemplazando el cloruro de benzoilo por el cloruro de p-metoxibenzoilo para dar el compuesto de título en un rendimiento de 74%, punto de fusión 227-229°C. (Cantidad centesimal hallada, C, 70,4; H, 6,4; N, 19,9. El compuesto

$C_{23}H_{25}N_3O_3$ requiere C, 70,6; H, 6,4; N, 10,7 %).

EJEMPLO 30

3-[2-(4-benzamido-1-piperidil)etil]-5-metoxi-2-metilindol

5. (a) (50 g) de ácido 5-metoxi-2-metilindol-3-acético en (400 ml) de tetrahydrofurano se añadieron gota a gota a una suspensión agitada de hidruro de aluminio de litio (50 g) en tetrahydrofurano (800 ml). La mezcla se calentó en reflujo durante 1 hora, luego se añadió gota a gota (150 ml) de agua y el material inorgánico fué eliminado por filtración
10. y se lavó bien por suspensión en éter. La evaporación del filtrado combinado y lavado dió 3-(2-hidroxi)etil-5-metoxi-2-metilindol en forma de un sólido cristalino (45,3 g, 96,7%), punto de fusión 98-101°C.
15. (b) El alcohol restante (45,3 g) fué agregado tan rápido como fué posible a (450 ml.) de ácido hidrobromico al 48%. Un minuto después la solución fué vaciada sobre hielo (1 kg) y extraída con éter. Los extractos fueron lavados dos veces con una solución saturada de bicarbonato sódico, secada sobre carbonato de potasio y evaporada para proporcionar
20. 3-(2-bromo)etilo-5-metoxi-2-metilindol como un aceite (56,3 g). El aceite fué disuelto en acetonitrilo (225 ml) y se añadió una solución de 4-acetamidopiridina (28,4 g) en acetonitrilo (120 ml) calentados para efectuar la disolución. Después de 3 horas a temperatura ambiente el producto
25. cristalino fué recolectado (3 veces para dar 50,7 g., 81,7%) de bromuro de 4-acetamido-1-[2-(5-metoxi-2-metilindol-3-ilo)etil]piridinio, punto de fusión 258-259°C, después de recristalización de etanol.
- (c) (13,64 g) de bromuro de piridinio se disolvieron en

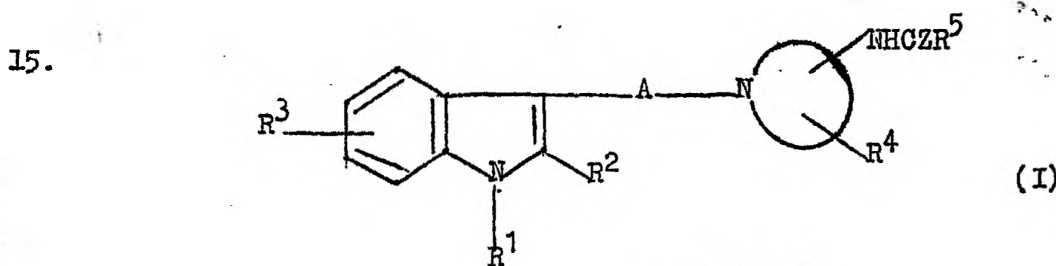
- (600 ml) de metanol y (27 g) de borohidruro de sodio en porciones con agitación y enfriamiento en hielo. La agitación se continuó durante dos horas mientras la mezcla alcanzó la temperatura ambiente, destilándose entonces el metanol en vacío y agregándose agua al residuo. La extracción con cloroformo y evaporación de los extractos secos dieron una espuma parda que fué disuelta en acetonitrilo. Se agregó éter y el precipitado resultante eliminado por filtración. Esto se repitió dos veces; luego el filtrado final se evaporó y el residuo se cristalizó en acetonitrilo para dar agujas incoloras de 3-[2-(4-acetamido-1,2,5,6-tetrahidropirid-1-ilo)etil]-5-metoxi-2-metilindol (6,27 g, 57%), punto de fusión 176-178°C.
- 5.
- 10.
- (d) Se hidrogenó la tetrahidropiridina (4,66 g), en (50 ml) de ácido acético al 50% durante 18 horas a 50 libras por pulgada cuadrada y 50°C. en presencia de (500 mg) de óxido de platino. Después de eliminar por filtración el catalizador el residuo fué disuelto en agua y basificado con carbonato de potasio. La extracción con cloroformo y evaporación de los extractos secos dieron una espuma que se cromatografió sobre alúmina básica Woelms, siendo el eluente cloroformo. El producto se obtuvo en 2 fracciones de 50 ml. y recristalizado del acetato de etilo para dar 3-[2-(4-acetamido-1-piperidil)etil]-5-metoxi-2-metilindol como prismas incoloros (3,27 g, 70 %), punto de fusión 193-195°C.
- 15.
- 20.
- 25.
- (e) Este compuesto acetamídico (2,124 g) fué entonces hidrolizado siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(b) para dar 3-[2-(4-amino-1-piperidil)etil]-5-metoxi-2-metilindol como un aceite que cristalizó por reposo (2,26 g). Esta ami

- na fué disuelta en cloroformo (40 ml) y benzoilada siguiendo el procedimiento del ejemplo 2 para dar el compuesto de título en forma de prismas incoloros en acetato de etilo (1,49 g) punto de fusión 180-181°C. (Cantidad centesimal hallada C, 73,24; H, 7,50; N, 11,10. El $C_{24}H_{29}N_3O_2$ requiere C, 73,62; H, 7,47; N, 10,73 %).

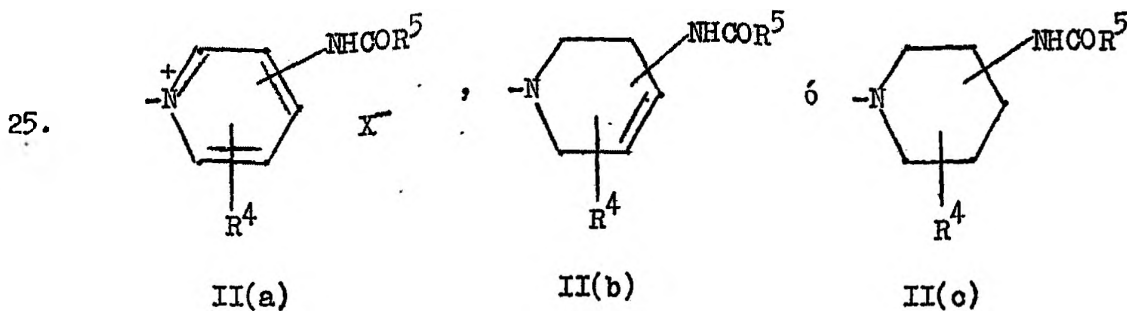
REIVINDICACIONES

10. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones

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



representa un sistema de anillo de la fórmula general

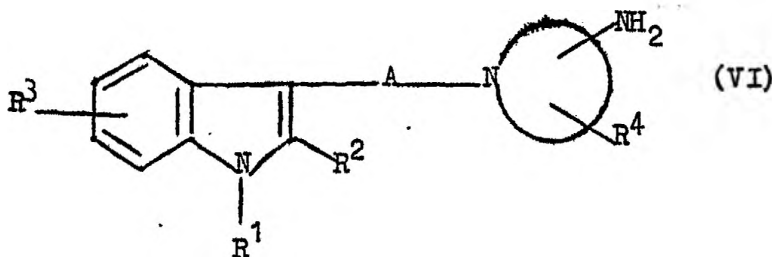


pe

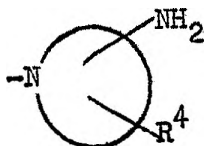
5. R^1 representa hidrógeno, alquilo inferior, aralquilo inferior o arilo,
 R^2 representa hidrógeno, alquilo inferior o arilo,
 R^3 representa hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior, hidroxilo o alquilo inferior,
 R^4 representa hidrógeno, halógeno o alquilo inferior,
 R^5 representa arilo (incluyendo heteroarilo),
10. alcoxi inferior, ariloxi, aralquilo inferior, aralquiloxi inferior o diarilalquilo inferior,
X es un anión, y
A representa un alquileno o un radical mono o diceto alquileno conteniendo hasta 4 átomos de carbono,
- 15.

20. significando los términos "alquilo inferior" y "alcoxi inferior" que el radical contiene de 1 a 6 átomos de carbono 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 compuestos que contienen el sistema de anillo II(b) o II(c), caracterizado porque comprende acilar un compuesto de la fórmula general

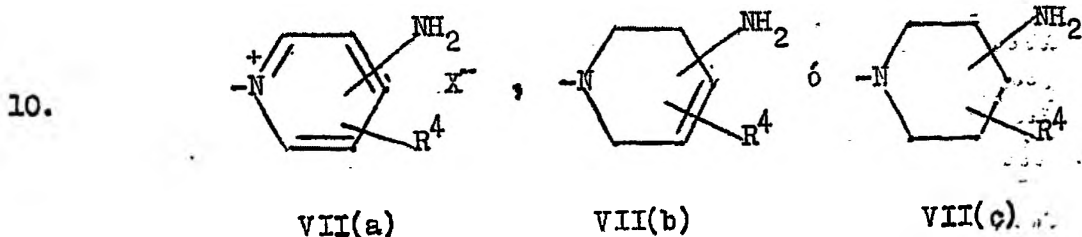
25.



con un derivado reactivo de un ácido, en calidad de agente acilante, de la fórmula general $R^5.COOH$ en donde



representa un sistema de anillo de la fórmula general



15. y $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, A$ y X tienen el significado antes indicado y, si se desea, convertir un producto que contiene un sistema de anillo IIb o IIc en una sal de adición de ácido o amónico cuaternaria.

20. 2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque para su realización se selecciona un material de partida de la fórmula (VI) en donde A es un radical etilénico.

25. 3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque para su realización se selecciona así mismo un material de partida de la fórmula (VI) en donde A es un radical propilénico.

4.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque para su realización se selecciona también un material de partida en donde A es un radical oxoetilénico.

Res

- 5.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se elige un material de partida de la citada fórmula (VI) en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno.
5. 6.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque para su realización se selecciona un agente acilante en donde R^5 es fenilo.
10. 7.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el agente acilante es un haluro de ácido.
- 8.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 7; caracterizado porque el agente acilante es un cloruro de ácido.
15. 9.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una realización preferente se hace reaccionar 3-[2-(4-amino-1-piperidil)etil] indol en calidad de componente de la fórmula VI, con cloruro de benzoilo como agente acilante y, si se desea, se convierte el producto en una sal de adición de ácido.
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 28 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.
- 25.

MLA.



Madrid, a 21 de Julio 1977

p.a.

JAIME ISERN
p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO

