



ESPAÑA

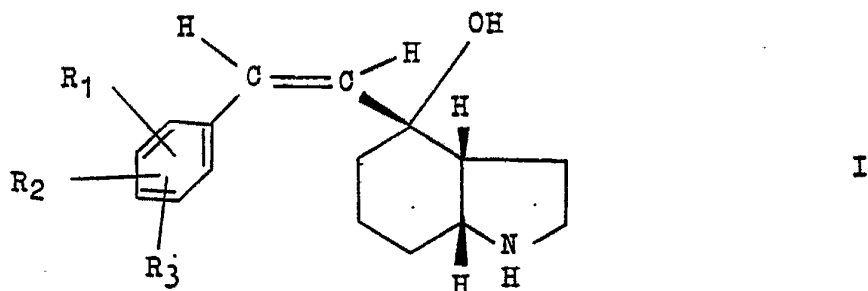
Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

10 ES	11 21	NUMERO 462.545	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 10 AGO. 1978	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
12001/76	22 de septiembre de 1976	SUIZA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C 07 D	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR PERHIDRO-INDOLINOLES.		
71 SOLICITANTE (S)		
SANDOZ, A.G.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
CH-4002, Basilea, Suiza.		
72 INVENTOR (ES)		
Richard Berthold.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO		

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar perhidro-indolinole, de fórmula I



10 en la que R_1 y R_2 significan, independientemente la una de la otra, hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

15 y R_3 significa hidrógeno, o alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, con el requisito de que cuando el símbolo R_3 es alcoxi, uno de los símbolos R_1 y R_2 , como mínimo, signifique alcoxi,

20 o bien R_1 y R_2 están unidas a 2 átomos de carbono adyacentes al ciclo bencénico y forman juntamente un resto $-(CH_2)_m-$, en el que m significa 3 ó 4, o un resto $-CH=CH-CH=CH-$ ú $-O-CH_2-X$, en donde X significa $-O-$ ó $-CH_2-$,

25 y R_3 significa hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

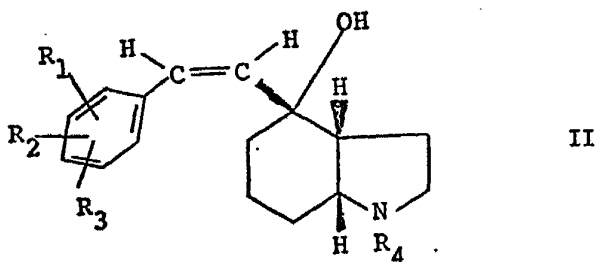
En la fórmula I, el ciclo bencénico y el núcleo 4-indolinilo se hallan en posiciones cis el uno con relación al otro.

Cuando R_1 y R_2 significan juntamente un resto $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, se apreciará que el ciclo bencénico se convierta en un núcleo naftalénico.

5 Por alquilo y alcoxi, se entiende de preferencia un grupo metilo, etilo, metoxi o etoxi, en particular un grupo metilo o metoxi. Cuando R_1 y R_2 forman juntamente un resto $-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ u $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{X}-$, el símbolo R_3 significa de preferencia un átomo de hidrógeno.

10 Cuando R_1 y R_2 significan un átomo de flúor o de cloro o un grupo alquilo, estos tienen de preferencia significaciones idénticas. Cuando el grupo fenilo contiene 2 o 3 grupos alcoxi, éstos son de preferencia idénticos. Cuando R_1 y R_2 significan o un átomo de flúor o un grupo trifluorometilo, éstos se hallan de preferencia en posiciones meta o para con relación al doble enlace vinilo y, en particular, en la posición meta el uno con relación al otro.

15 La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I, según definida anteriormente, caracterizado por el hecho de que se elimina el grupo protector en el compuesto de fórmula II,



20 en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen las significaciones definidas más arriba, y

R_4 significa un grupo protector.

25 En los compuestos de fórmula II, R_4 significa ventajosamente un grupo ariloxycarbonilo, arilalquiloxicarbonilo o alcoxicarbonilo que contienen hasta 12 átomos de carbono, tal como el grupo etoxicarbonilo o metoxicarbonilo.

La reacción puede efectuarse según métodos habitualmente

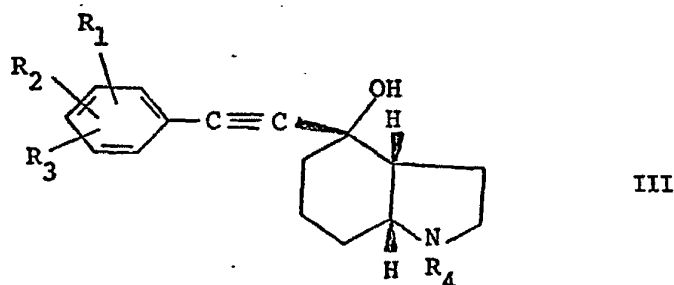
utilizados para eliminar los grupos protectores unidos a los grupos amino de aminas cíclicas semejantes; se puede proceder, por ejemplo, por solvólisis, en particular por hidrólisis.

5 De preferencia, se efectúa la reacción en condiciones fuertemente básicas. Se puede utilizar una mezcla de disolventes tal como una mezcla de metanol/agua o de dimetilsulfóxido/metanol. Se opera ventajosamente a una temperatura comprendida entre 50° y 250°. La reacción puede llevarse a cabo en un autoclave.

10 Los compuestos de fórmula I así obtenidos pueden aislarse y purificarse de acuerdo con métodos habituales. En caso dado, se pueden transformar los compuestos de fórmula I en sus sales mediante reacción con ácidos minerales u orgánicos, tales como el ácido fumárico, el ácido malónico o el ácido maleico; a partir de las sales, se pueden liberar los compuestos de fórmula I según métodos conocidos.

15

Los compuestos de fórmula II, utilizados como productos de partida, pueden obtenerse mediante reducción de un compuesto de fórmula III,



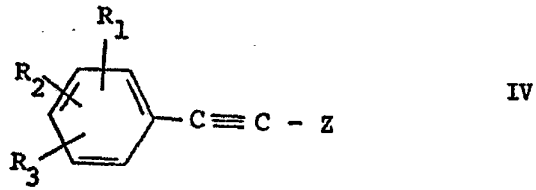
20

en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen las significaciones definidas anteriormente.

La reacción puede efectuarse de acuerdo con métodos habituales, por ejemplo mediante hidrogenólisis en presencia de un catalizador de Lindlar.

25

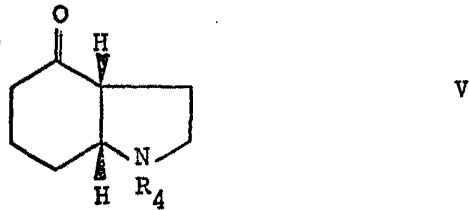
Los compuestos de fórmula III pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV,



en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen las significaciones arriba definidas, y

Z significa Li, MgCl, MgBr o MgI,

con un compuesto de fórmula V,



5 en la que R_4 tiene la significación definida más arriba.

En cuanto la producción de cualquier materia de partida no esté descrita, se trata de materias conocidas o de materias que pueden prepararse según métodos convencionales.

10 En los Ejemplos siguientes, todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados y son sin corregir.

EJEMPLO 1: (3aRS,4RS,7aRS)-4-(3,4-dimetoxi-(Z)-estiril)-
hexahidro-4-indolinol

5 Se calientan a 95°, por espacio de 16 horas, 30 g de
(3aRS,4RS,7aRS)-4-(3,4-dimetoxi-(Z)-estiril)-hexahidro-4-hidroxi-
1-indolina-carboxilato de etilo en una mezcla de 145 cc de meta-
nol, 145 cc de dimetilsulfóxido y 300 cc de una solución al 30%
(peso/volumen) de hidróxido de sodio. A continuación se vierte la
mezcla en agua helada y se extrae la fase acuosa con éter. Segui-
10 damente se extrae la fase etérea con una solución de ácido tartá-
rico 2N, se alcaliniza el extracto ácido y se lo continúa extrayendo
con cloruro de metileno. Se seca la fase de cloruro de metileno
sobre sulfato de magnesio, se la separa por filtración y se la con-
centra. De este modo se obtiene el compuesto del título en forma de
15 una base libre que se transforma en hidrogeno-maleato. El hidrógeno-
maleato del compuesto del título funde a 219-220°.

Para obtener la materia de partida, se procede del modo
siguiente:

- 20 a) Se añade, a una temperatura comprendida entre -30 y -40°, una
solución de 25,8 g de cis-perhidro-4-oxo-1-indolina-carboxila-
to de etilo en 200 cc de tetrahidrofurano anhidro a 1 molécula-
gramo de 3,4-dimetoxifenilacetilida de litio en tetrahidrofura-
no (obtenida mediante reacción a -70° de 2 moléculas-gramo de
litio butílico 2 molar en hexano y 1 molécula-gramo de 1-(2,2-
25 dibromovinil)-3,4-dimetoxibenceno en 300 cc de benceno). Des-
pués de haber agitado el conjunto durante la noche, se le aña-
den 100 cc de una solución concentrada de cloruro de amonio
siempre enfriando con hielo. A continuación se trata la fase or-
gánica para obtener el (3aRS,4RS,7aRS)-4-(3,4-dimetoxi)-fenil-
30 etinil-hexahidro-4-hidroxi-1-indolina-carboxilato de etilo;
éste funde a 153°-155° (después de recristalización en éter).
- b) Se hidrogenan 23,4 g de (3aRS,4RS,7aRS)-3,4-dimetoxi)-fenil-
etinil-hexahidro-4-hidroxi-1-indolina-carboxilato de etilo en
370 cc de benceno, en presencia de un catalizador de Lindlar
envenenado con 3 cc de una solución al 5% (volumen/volumen) de

quinoleína en benceno. Después de la filtración y el tratamiento, se obtiene el (3aRS,4RS,7aRS)-4-(3,4-dimetoxi-(Z)-estiril)-hexahidro-4-hidroxi-1-indolina-carboxilato de etilo, en forma de un aceite.

5 Procediendo de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1 y utilizando los compuestos apropiados de las fórmulas II y III, en las que R₄ significa etoxicarbonilo, se obtienen los compuestos de fórmula I siguientes:

EJEMPLOS N°	R ₁	R ₂	R ₃	Puntos de fusión	
2	4-CH ₃	H	H	{ 88° - 90° 1) 108° - 110° 2)	
3	4-CH ₃ O	H	H		183° - 185°
4	4-Cl	H	H	222° - 224°	4) 5)
5	2-Cl	H	H	191° - 193°	6)
6	H	H	H	222° - 223°	5) 7)
7	2-Cl	6-Cl	H	159° - 162°	1)
8	3-CF ₃	H	H	202° - 203°	5)
9	3-CH ₃ O	H	H	154° - 156°	3)
10	4-F	H	H	210° - 212°	5)
11	3-Cl	4-Cl	H	206° - 208°	5)
12	3-CH ₃ O	4-CH ₄ O	5-CH ₃ O	112° - 114°	1)
13	2,3-CH=CH-CH=CH-		H	115° - 117°	1)
14	3,4-O-CH ₂ -O-		H	154° - 156°	3)
15	3-CH ₃	4-CH ₃	H		

1) base libre

2) hidrogeno-malonato

3) bis[base]malonato

4) descomposición

5) bis[base]fumarato

6) hidrogeno-fumarato

7) El compuesto de fórmula III correspondiente funde a 104°-105°

Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Son particularmente apropiados para utilizarse como agentes hipolipidémicos, como lo indica la caída en los niveles de colestero-
rina y de triglicérido en machos de ratas Wistar albinas con un peso
5 inicial de 110 a 130 g. Las ratas se mantienen a dieta de laboratorio libre de droga durante 7 días y luego se dividen en grupos de 8 a 10 animales. A cada grupo, con la excepción del grupo de control, se le aplican luego oralmente 30 a 250 mg/kg de peso del cuerpo por día del compuesto durante 6 días. Al final de este período,
10 los animales se anestesian con hexobarbital sódico y se sangran de las arterias carótidas. Se recogen muestras de suero o de plasma y se añaden muestras de 1,0 cc de suero a 9,0 cc de isopropanol redestilado. Se añaden dos tazas del autoanalizador llenas de una mezcla de ceolita-hidróxido de cobre y reactivo de Lloyd's (G. Kessler
15 y H. Lederer, Technicon Symposium, Mediad Inc., New York 1965, (345-347), y la mezcla se sacude durante 1 hora. Los niveles de colestero- rina y de triglicérido se determinan simultáneamente en la misma muestra mediante la metodología Technicon N 24 (colesterina) y N-78 (triglicérido). Los niveles de promedio totales de colestero-
20 el suero se computan luego y la actividad hipocolesterinémica se expresa como caída en los niveles de colestero- rina en forma de un porcentaje del nivel de control. El cambio en los niveles de triglicérido en el suero, inducido por la droga, se computa como porcentaje de los niveles de triglicérido de control.

25 Debido a estas actividades, los compuestos son indicados para utilizarse como agentes hipolipidémicos, por ejemplo para el tratamiento o la profilaxis de afecciones conectadas con un elevado contenido de colestero- rina o bien con un fuerte contenido global de lípidos en la sangre, por ejemplo la arterioesclerosis, la esclero-
30 sis coronaria o la hiperlipidemia esencial.

Una dosificación diaria adecuada de los compuestos de fórmula I es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, administrados convenientemente en dosis divididas de aproximadamente

25 mg a aproximadamente 500 mg 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción retardada.

Los compuestos de fórmula I exhiben, además, una acción anti-arrítmica según ha sido comprobado en ensayos con ratones según el método descrito por J.W. Lawson en J.Pharmacol. Exp. Therap. (1968) 160, 22 - 31. En este ensayo, los compuestos de fórmula I, administradas al ratón por vía intraperitoneal en dosis comprendidas entre 0,25 y 50 mg/kg, inhibieron la arritmia inducida por cloroformo.

Una dosificación diaria adecuada de los compuestos de fórmula I es de aprox. 1 a aprox. 100 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas de aprox. 0,2 mg a aprox. 50 mg 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción retardada.

De preferencia, los compuestos se utilizan como agentes hipolipidémicos. El compuesto descrito en el Ejemplo 1 es de mayor interés para la utilización como agente hipolipidémico.

En una clase de compuestos, los símbolos R_1 , R_2 y R_3 tienen las significaciones definidas anteriormente, con el requisito de que cuando R_1 y R_2 están definidas juntamente, éstas tienen una significación diferente de $-O-CH_2-X-$.

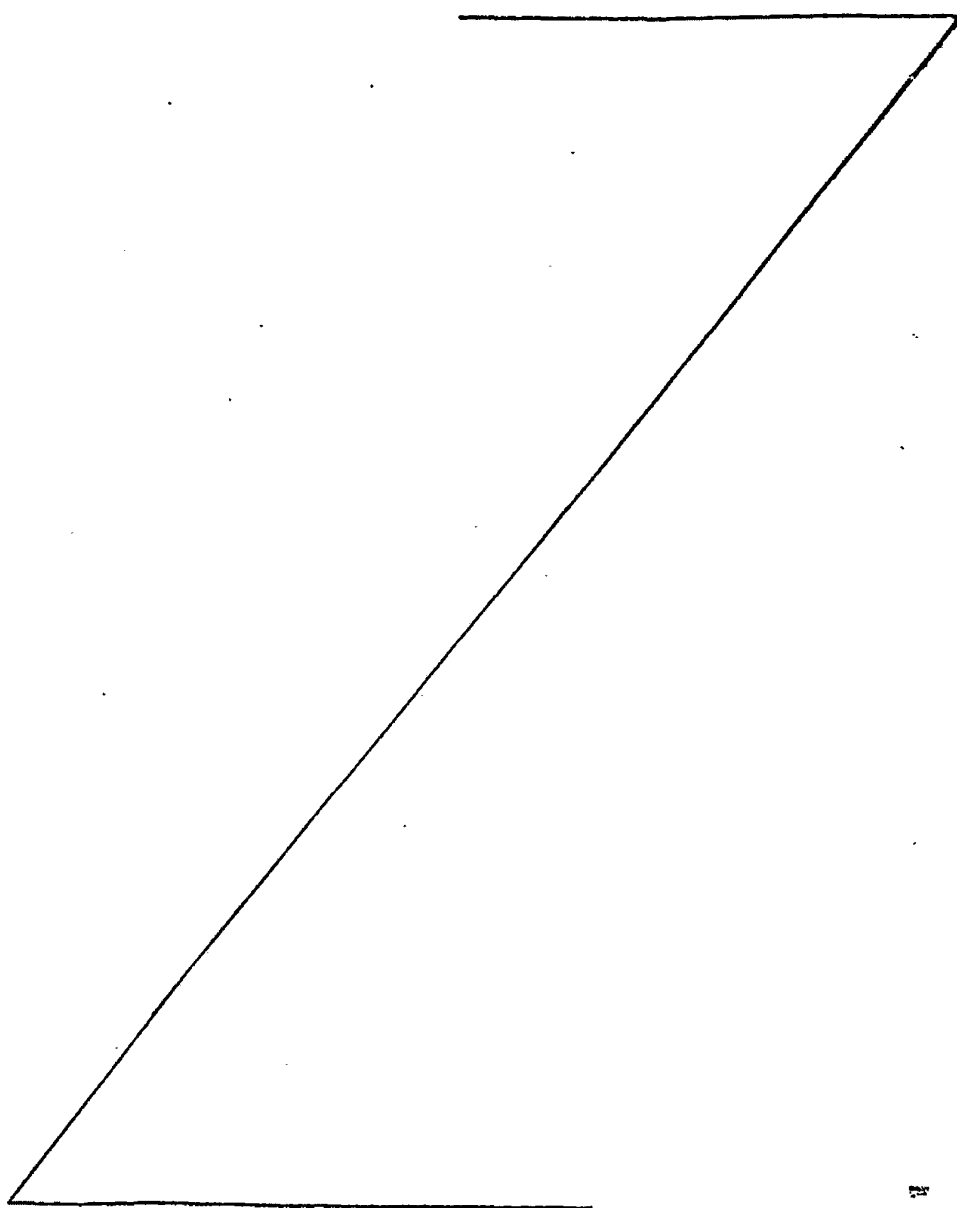
En un grupo de compuestos, los símbolos R_1 y R_2 se eligen de H, CH_3 o CH_3O . En un segundo grupo de compuestos, el símbolo R_3 significa H o CH_3O .

Los compuestos de fórmula I pueden administrarse en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles. Estas formas de sales de adición de ácido tienen el mismo orden de actividad como las formas de base libre.

La presente invención proporciona asimismo una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable, en asociación con un soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones pueden transformarse en una solución o en comprimidos mediante métodos convencionales.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

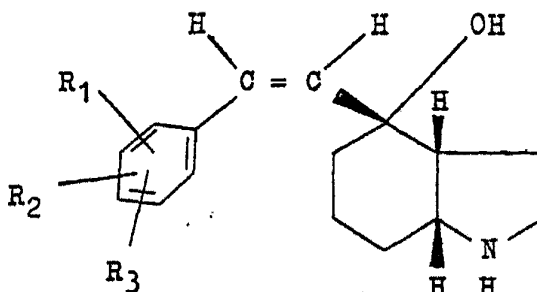
5



REIVINDICACIONES

1^a.- Procedimiento para preparar perhidro-indo-
linoles, de fórmula I,

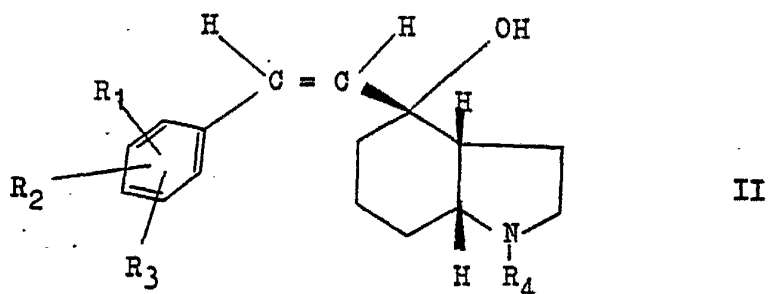
5



I.

10

en la que R_1 y R_2 significan, independientemente la una de
la otra, hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo
que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxi que con-
tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y R_3 significa hidrógeno,
15 o alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, con el
requisito de que cuando el símbolo R_3 es alcoxi, uno de
los símbolos R_1 y R_2 , como mínimo, signifique alcoxi, o
bien R_1 y R_2 están unidas a 2 átomos de carbono adyacentes
al ciclo bencénico y forman juntamente un resto $-(CH_2)_m-$,
20 en el que m significa 3 ó 4, o un resto $-CH=CH-CH=CH-$ ú
 $-O-CH_2-X$, en donde X significa $-O-$ ó $-CH_2-$, y R_3 significa
hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo que con-
tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxi que contiene de
1 a 4 átomos de carbono, caracterizándose el procedimiento
25 por el hecho de que se elimina el grupo protector en un com-
puesto de fórmula II,



5 en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen las significaciones definidas más arriba, y R_4 significa un grupo de protección; sometiendo el compuesto de fórmula II a reacción de solvólisis, tal como hidrólisis, con preferencia bajo condiciones fuertemente básicas, a temperaturas entre 50 y 250°C aproximadamente.

2.- Procedimiento para preparar perhidro-indolinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10 Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 FEB. 1979

SANDOZ, AG.

M. POMEZ ACEDO Y POMBO
p. Firmador: J. Suarez Diaz