

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
 Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

10	ES	11	NUMERO	471003	10	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION			

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
9065/77	21 julio 1977	SUIZA
9070/77	21 julio 1977	SUIZA
9073/77	21 julio 1977	SUIZA
9077/77	21 julio 1977	SUIZA

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

64 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS INDOLICOS.

71 SOLICITANTE (S)

SANDOZ A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

CH-4002 Basilea, Suiza

72 INVENTOR (ES)

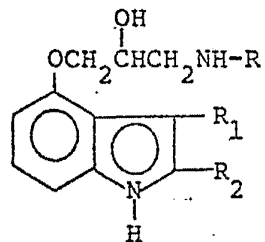
Dr. Richard Berthold.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

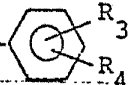
GOMEZ-ACEBO y POMBO.

La presente invención se relaciona con un proce
so para preparar nuevos compuestos de fórmula I,



I

en donde

R significa el grupo A-X-, en donde

5

A es alquileo de 2 a 5 átomos de carbono,

X es un enlace, oxígeno o azufre,

10

R₃ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno con número ordinal de 9 a 35, ciano, carbamilo o un grupo NHCOR_d, en donde R_d es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

15

R₄ es hidrógeno y, cuando R₃ es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, también puede significar alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o, cuando R₃ es halógeno con

número ordinal de 9 a 35, también puede significar halógeno con número ordinal de 9 a 35,

ó i) R_1 es hidrógeno o metilo y

5 R_2 es ciano, $CONR_aR_b$, $COOR_c$ o CH_2OR_e , en donde R_a , R_b , R_c y R_e , independientemente, son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

ó ii) R_1 es metilo y R_2 es halógeno con número ordinal de 17 a 35,

10

ó R_1 es halógeno con número ordinal de 17 a 35 y R_2 es hidrógeno o metilo,

con la condición de que

a) X esté separada por a lo menos 2 átomos de carbono del átomo de nitrógeno de la cadena 3-amino-2-hidroxipropoxi,

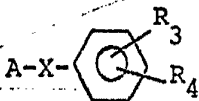
15

b) cuando X es un enlace, R_3 no significa hidrógeno, y

c) cuando R_2 es ciano, R también puede significar alquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

20

R significa preferentemente un grupo



X significa preferentemente un enlace u oxígeno.

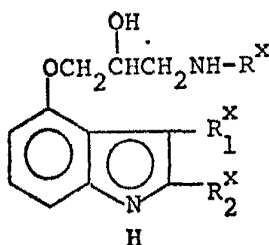
- R_3 significa preferentemente hidrógeno, hidroxilo o alcoxi. R_4 significa preferentemente hidrógeno o alcoxi. R_1 significa preferentemente hidrógeno o halógeno. R_2 significa preferentemente metilo, ciano o $CONR_a R_b$. R_a , R_b y R_e significan preferentemente hidrógeno. R_c significa preferentemente alquilo.

- El alquilo (con excepción del indicado para R y R_c) y/o alcoxi contienen preferentemente 1 ó 2 átomos de carbono, especialmente 1 átomo de carbono.
- 10 Cuando R es alquilo, entonces éste preferentemente contiene de 3 a 5 átomos de carbono y preferentemente es ramificado, especialmente en la posición α con relación al átomo de nitrógeno al que está ligado. Radicales alquilo R interesantes son, por ejemplo: isopropilo, butilo, terc. y 3-pentilo. Cuando R_c es alquilo, entonces éste contiene preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono; cuando contiene más de 2 átomos de carbono, entonces preferentemente es ramificado, tal como en isopropilo.
- 15
- 20 El halógeno significa preferentemente bromo o cloro, especialmente cloro. A significa preferentemente alquilenos ramificados, especialmente ramificados en la posición α con relación al átomo de

nitrógeno al que está ligado, por ejemplo los grupos
 de fórmulas $-\underset{\alpha}{\text{C}}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$, $-\underset{\alpha}{\text{C}}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ ó
 $-\underset{\alpha}{\text{C}}-(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_2-$, o etileno.

5 Cuando R_3 y R_4 son hidrógeno, entonces X
 significa preferentemente oxígeno. Cuando R_3 no sig-
 nifica hidrógeno, entonces X significa preferente-
 mente un enlace. Cuando R_3 y R_4 no significan hidró-
 geno, entonces están preferentemente en la posición
 10 para o meta. Cuando R_4 es alcoxi o halógeno, entonces
 es preferible que sea idéntica a R_3 .

Un grupo de compuestos de fórmula I con-
 siste en los compuestos de fórmula Ix,



Ix

en donde

15

R^X significa el grupo $\text{A}-\text{X}^X-\text{C}_6\text{H}_4$, en donde

A tiene el significado previamente indicado,

ó i) X^X es oxígeno o azufre y

R_1^X a R_4^X tienen los significados antes

indicados para R_1 a R_4 ,

ó ii) X^X es un enlace y

ó j) R_3^X es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno con número ordinal de 9 a 35,

R_4^X es hidrógeno y, cuando R_3^X es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, también puede significar alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o, cuando R_3^X es halógeno con número ordinal de 9 a 35, también puede significar halógeno con número ordinal de 9 a 35,

R_1^X es hidrógeno o metilo, y

R_2^X es $CONR_aR_b$, en donde R_a y R_b tienen los significados previamente indicados,

ó jj) R_3^X es hidroxilo, ciano, carbamilo o $NHCOR_d$, en donde R_d tiene el significado previamente indicado,

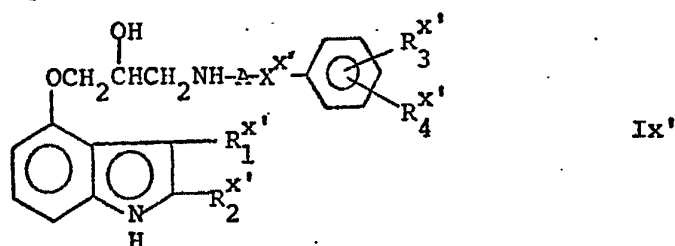
R_4^X es hidrógeno, y

R_1^X y R_2^X tienen los significados anteriormente indicados para R_1 y R_2 ,

con la condición de que X^X esté separada por a lo menos

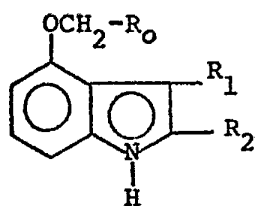
2 átomos de carbono del átomo de nitrógeno de la cadena 3-amino-2-hidroxi-propoxi.

Un grupo de compuestos de fórmula Ix consiste en los compuestos de fórmula Ix',



- 5 en donde A tiene el significado previamente indicado,
 $X^{x'}$ es oxígeno o azufre, y
 $R_1^{x'}$ a $R_4^{x'}$ tienen los significados previamente
 te indicados para R_1 a R_4 ,
 con la condición de que $X^{x'}$ esté separada por a lo
 10 menos 2 átomos de carbono del átomo de nitrógeno de la
 cadena 3-amino-2-hidroxi-propoxi.

- De acuerdo con la invención se obtienen
 los compuestos de fórmula I mediante un procedimiento
 caracterizado porque se reaccionan compuestos corres-
 15 pondientes de fórmula II,

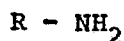


II

en donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente indicados y

R_0 es un radical que proporciona un grupo 2-amino-1-hidroxietilo al reaccionarse con una amina,

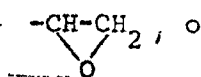
con compuestos correspondientes de fórmula III,



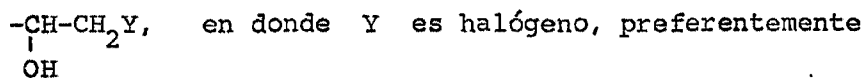
III

en donde R tiene el significado previamente indicado.

La reacción de la invención es una aminación con una amina primaria. Dicha aminación puede llevarse a cabo empleando las condiciones conocidas para la producción de compuestos 3-amino-2-hidroxipropoxiarílicos conocidos. Como grupo R_0 se emplea, por ejemplo el grupo



de dicho grupo, por ejemplo un grupo de fórmula



15

cloro o bromo, o un grupo R_Y-SO_2-O- , en donde R_Y es fenilo, toliilo o alquilo inferior. Y significa particularmente cloro. La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo en un éter tal como dioxano. Facultativamente puede emplearse como disolvente un exceso del compuesto de fórmula III. También es conveniente efectuar la reacción con fusión. La temperatura de la reacción es, por ejemplo, entre 5
10 aprox. 20° y aprox. 200°C, preferentemente la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción, a menos que se trabaje con fusión.

Los compuestos de fórmula I pueden existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo en forma de sal de adición de ácido. De los compuestos de fórmula I en forma libre pueden obtenerse en forma de por sí conocida las sales de adición de ácido, por ejemplo el bis[base]fumarato, el hidrogenmalonato o el hidrogenmaleato o, cuando R_3 es hidroxilo ó R_C es hidrógeno, 15
20 las sales con bases fuertes, por ejemplo con solución de sosa cáustica, o viceversa.

En los compuestos de fórmula I, el átomo de carbonó de la cadena lateral hidroxipoxi que

soporta al grupo hidroxilo, está substituído asimétricamente; por lo tanto, dichos compuestos pueden existir en forma de racematos o de compuestos ópticamente activos. De los compuestos de fórmula I en forma ópticamente activa, se prefieren aquellos en donde existe la configuración (S) en el átomo de carbono substituído asimétricamente de la cadena lateral hidroxipropoxi.

Los enantiomorfos de los compuestos de fórmula I pueden ser obtenidos en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante disociación con ácidos ópticamente activos o llevando a cabo la reacción de la invención a partir de los productos de partida correspondientes, ópticamente activos.

En cuanto no se describa particularmente la producción de los materiales de partida necesarios, éstos son conocidos o pueden ser producidos y purificados de acuerdo con procedimientos conocidos o en forma análoga a procedimientos de por sí conocidos. El 4-hidroxiindol-2-carbonitrilo o el 4-hidroxi-3-metilindol-2-carbonitrilo se obtiene mediante la separación de agua, por ej. con tetracloruro de titanio, a partir del derivado 2-carboxamida correspondiente.

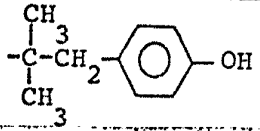
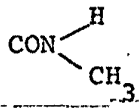
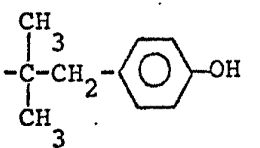
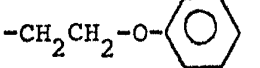
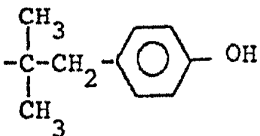
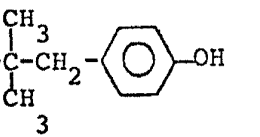
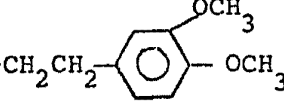
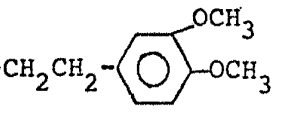
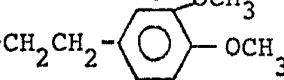
En los ejemplos no limitativos siguientes todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius y son sin corregir.

5 EJEMPLO 1: 1-(3-cloro-2-metilindol-4-iloxi)-3-(2-fenoxietilamino)-2-propanol

5 g de 3-cloro-4-(2,3-epoxipropoxi)-2-metilindol, 4,3 g de fenoxietilamina y 75 cc de dioxano se calientan hasta 130° en un autoclave durante 15 horas. Después de enfriar, se separa el dioxano en un
10 vacío de bomba de agua y el exceso de fenoxietilamina mediante destilación en un alto vacío a 80°. El residuo se extrae entre solución de ácido tartárico y cloruro de metileno, la fase ácida se alcaliniza con amoníaco concentrado y se extrae con cloruro de meti-
15 leno. Después de separar el disolvente mediante evaporación, el residuo cristaliza con 0,5 moles de ácido malónico a partir de metanol (P.F. del hidrogenmalonato 135-137°).

Los compuestos siguientes de fórmula I
20 se obtienen en forma análoga al ejemplo 1 mediante reacción de los compuestos correspondientes de fórmula II, en donde R₀ es $\begin{matrix} \text{---CHCH}_2\text{---Cl} \\ | \\ \text{OH} \end{matrix}$, con los compuestos
correspondientes de fórmula III:

Ejem- plo	R	R ₁	R ₂	P.F.
2	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	CN	f 259-261°
3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	H	CN	hmi 166-169°
4	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$	H	CN	clh a partir de 88° (formación de espuma)
5	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$	H	CN	f 172-175°
6	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$	H	CONH ₂	b 198-200°
7	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CONH}_2$	H	CONH ₂	f 209-212°
8	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	H	CONH ₂	clh 111-113°
9	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$	H	CONH ₂	f 170-173°
10	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$	H	CONH ₂	clh a partir de 94° (formación de espuma)

Ei. No.	R	R ₁	R ₂	P.F.
11		H		f 157-160°
12		CH ₃	CONH ₂	f 236-238°
13		H	COOCH(CH ₃) ₂	b 121-124°
14		H	COOCH(CH ₃) ₂	b 203-205°
15		CH ₃	COOCH ₂ CH ₃	f 241-243°
16		CH ₃	Cl	b 129-131°
17		Cl	CH ₃	hf a partir de 99° (sinteriza- ción)
18		CH ₃	Br	b 126-128°

Ej. No.	R	R ₁	R ₂	P.F.
19	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Cl	CH ₃	f 141-143°
20	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_2$	H	CONHCH ₃	f 121-124°
21	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_2$	H	CH ₂ OCH ₃	f 103-106°
22	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	CH ₂ OCH ₃	b 149-151°

b = forma libre

f = bis[base] fumarato

clh = clorhidrato

hf = hidrogenfumarato

hmi = hidrogenmaleato

Los compuestos de fórmula I, es decir los compuestos de fórmula I en forma libre o en forma de sus sales fisiológicamente tolerables, poseen propiedades farmacológicas interesantes. Por lo tanto, dichos compuestos pueden ser empleados como medicamentos.

Los compuestos de la invención exhiben un efecto bloqueador sobre los α - y β -receptores adrenérgicos y, por lo tanto, pueden ser empleados inter alia para la profilaxia y terapia de estados morbosos asociados con una vasoconstricción adrenérgica, particularmente desórdenes circulatorios periféricos y miocárdicos, como también de enfermedades coronarias, especialmente Angina pectoris. Los compuestos son adecuados, además, para el tratamiento de estados morbosos acompañados de una parálisis motora intestinal, por ejemplo del íleo paralítico. Debido a su efecto antiarrítmico, los compuestos pueden ser usados además para el tratamiento de desórdenes del ritmo cardíaco.

Particularmente interesantes como bloqueadores α y β son los compuestos de los ejemplos 1 y 19.

Particularmente interesante como bloqueador β es el compuesto del ejemplo 10.

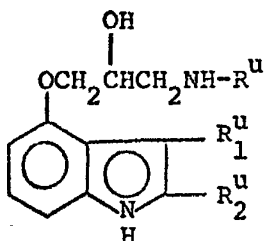
Los compuestos de fórmula I poseen además

propiedades antihipertensivas. Debido a su efecto reductor de la presión sanguínea, dichos compuestos pueden ser empleados como antihipertensivos, por ejemplo en la terapia de la presión alta. Particularmente interesante en esta indicación es el compuesto del ejemplo 1.

Los compuestos de fórmula I exhiben además efectos interesantes sobre el metabolismo, ya que inhiben la movilización de glucosa y ácidos grasos inducida por el stress psíquico. Debido a su efecto metabólico, dichos compuestos pueden ser usados en estados que conducen a una movilización metabólica indeseable, causada por el stress psíquico.

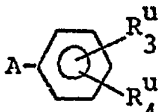
Particularmente interesantes en esta indicación son los compuestos de los ejemplos 2, 5 y 19, especialmente el compuesto del ejemplo 5.

De los compuestos de fórmula I, los que exhiben un efecto particularmente interesante en comparación con compuestos de estructura similar, son los compuestos de fórmula Iu,



Iu

en donde

R^u significa el grupo , en donde

A tiene el significado previamente indicado, y

R_1^u , R_2^u y R_4^u tienen los significados previamente indicados para R_1 , R_2 y R_4 , y

5

R_3^u tiene el significado previamente indicado para R_3 con la excepción de hidrógeno,

con la condición de que:

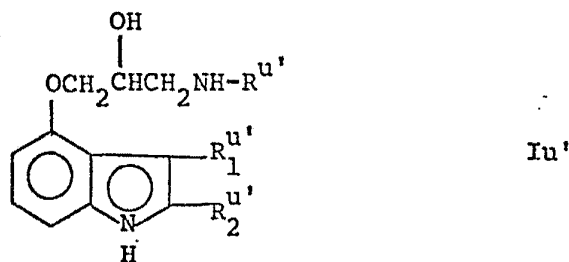
a) el anillo fenílico esté separado por a lo menos 2 átomos de carbono del átomo de nitrógeno de la cadena 3-amino-2-hidroxipropoxi, y

10

b) cuando R_2^u significa ciano, entonces R^u también puede significar alquilo de 3 a 7 átomos de carbono, y entre éstos especialmente los compuestos de fórmula

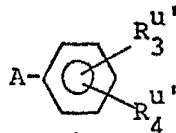
15

Iu',



en donde

$R^{u'}$ significa el grupo $A-\text{C}_6\text{H}_4$, en donde



A tiene el significado previamente indicado,

$R_3^{u'}$ es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno con número ordinal de 9 a 35,

$R_4^{u'}$ es hidrógeno y, cuando $R_3^{u'}$ es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, también puede significar alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o,

cuando $R_3^{u'}$ es halógeno con número ordinal

de 9 a 35, también puede significar

halógeno con número ordinal de 9 a 35,

ó i) $R_1^{u'}$ es hidrógeno o metilo, y

$R_2^{u'}$ es ciano, COOR_c ó CH_2OR_e , en donde R_c y R_e tienen los significados previamente indicados,

ó ii) $R_1^{u'}$ es metilo y $R_2^{u'}$ es halógeno con número ordinal de 17 a 35,

ó $R_1^{u'}$ es halógeno con número ordinal de 17 a 35
y $R_2^{u'}$ es hidrógeno o metilo,

con la condición de que:

- 5 a) el anillo fenílico esté separado por a lo menos dos átomos de carbono del átomo de nitrógeno de la cadena 3-amino-2-hidroxi-propoxi, y
- b) cuando $R_2^{u'}$ significa ciano, $R^{u'}$ también puede ser alquilo de 3 a 7 átomos de carbono.

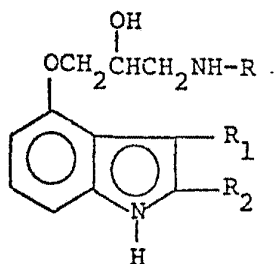
De los compuestos de fórmula I en forma
10 ópticamente activa, los antípodos (S) con relación al átomo de carbono de la cadena lateral hidroxi-propoxi que sostiene al grupo hidroxilo, generalmente son más activos como bloqueadores β , reductores de la presión y metabólicamente que los antípodos (R) correspondien-
15 tes.

La invención también se relaciona con medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I en forma libre o en forma de una sal fisiológicamente tolerable. Estos medicamentos, por ejemplo una solución
20 o una tableta, pueden ser producidos de acuerdo con métodos de por sí conocidos, empleando los materiales de soporte y adyuvantes usuales.

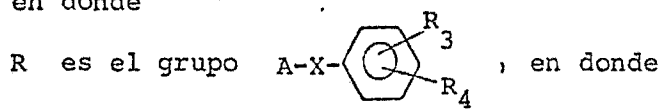
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica,
25 debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar derivados indólicos, de fórmula I,



en donde



5 A es alquileno de 2 a 5 átomos de carbono,

X es un enlace, oxígeno o azufre,

R_3 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno con número ordinal de 9 a 35, ciano, carbamilo o un grupo NHCOR_d , en donde

10 R_d es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

R_4 es hidrógeno y, cuando R_3 es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, también puede significar alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o, cuando R_3 es haló-

15 significar halógeno con número ordinal de 9 a 35,

ó i) R_1 es hidrógeno o metilo, y
 R_2 es ciano, CONR_aR_b , COOR_c ó CH_2OR_e , en donde
 R_a , R_b , R_c y R_e , independientemente, son
hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de car-
bono,

5

ó ii) R_1 es metilo y R_2 es halógeno con número ordi-
nal de 17 a 35, ó

R_1 es halógeno con número ordinal de 17 a 35
y R_2 es hidrógeno o metilo,

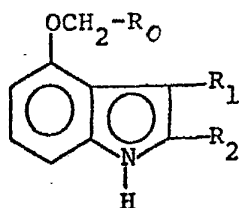
10 con la condición de que:

a) X esté separada por a lo menos 2 átomos de carbono
del átomo de nitrógeno de la cadena 3-amino-2-
hidroxipropoxi,

b) cuando X es un enlace, R_3 no significa hidrógeno, y

15 c) cuando R_2 es ciano, R también puede significar
alquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

y sus sales, caracterizado porque se reaccionan com-
puestos correspondientes de fórmula II,

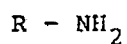


II

en donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente
indicados, y

R_0 es un radical que proporciona un grupo
2-amino-1-hidroxietilo al reaccionarse
con una amina,

con los compuestos correspondientes de fórmula III,



III

en donde R tiene el significado previamente indicado,
y los compuestos de fórmula I resultantes se obtienen
en forma libre o en forma de sal.

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

Esta Memoria consta de 22 hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid,

SANDOZ A.G.

MAR 1979
Firmado: Alejandro Calle López