

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

20 ABR 1979
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

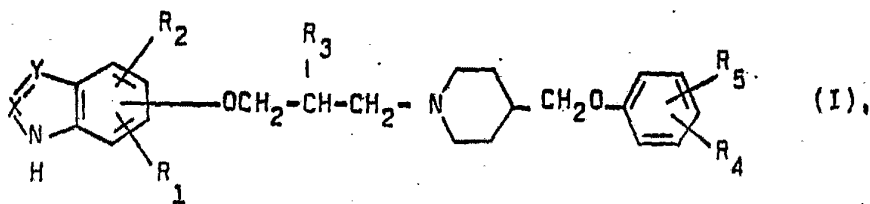
| | |
|-----------------------|--------|
| NUMERO | 472748 |
| FECHA DE PRESENTACION | |

10 A1

PATENTE DE INVENCION

| | | | |
|---|--------------------------------|--------------------------------------|----------|
| 30 PRIORIDADES: | | 32 FECHA | 33 PAIS |
| 31 NUMERO | | | |
| P 26 51 574.2 | | 12 Noviembre 1976 | Alemania |
| P 27 37 630.3 | | 20 Agosto 1977 | Alemania |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA | |
| | CO7D;AGAK | 464.057 | |
| 64 TITULO DE LA INVENCION | | | |
| "Procedimiento para la preparación de derivados de aminopropanol" | | | |
| 71 SOLICITANTE (S) | | | |
| BOEHRINGER MANNHEIM GMBH. | | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | | |
| Mannheim-Waldhof (Alemania) | | | |
| 72 INVENTOR (ES) | | | |
| Dr. rer. nat. Wolfgang Kampe, Dr. rer. nat. Walter-Gunar Friebe, Dr. phil. Fritz Wiedemann, Dr. med. vet. Gisbert Sponer, Dr. med. vet. Wolfgang Bartsch y Prof. Dr. med. Karl Dietmann | | | |
| 73 TITULAR (ES) | | | |
| | | | |
| 74 REPRESENTANTE | | | |
| Carlos Fernández Candelas | | | |

El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de derivados de piperidinopropilo de la fórmula general I



5 en que R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes y significan en cada caso hidrógeno, un grupo alcoholo inferior, un grupo hidroxialcoholo, un grupo alcanoloxialcoholo inferior o un grupo $-CO-Z$ en donde Z representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoholoxi inferior o un grupo $-N \begin{matrix} R_6 \\ R_7 \end{matrix}$, en que R_6 y R_7 pueden ser iguales o diferentes y representan en cada caso hidrógeno, un grupo alcoholo inferior o un grupo hidroxialcoholo;

R_3 significa hidrógeno o un grupo $-O-R_8$, en donde R_8 representa hidrógeno, un grupo alcanolo inferior o un grupo aroilo, que eventualmente está sustituido con halógeno, alcoholo inferior, alcoholoxi inferior, alcocarbonilo, hidroxilo, alcoholitio, nitrilo, nitro o trifluorometilo;

R_4 y R_5 pueden ser iguales o diferentes y significan en cada caso hidrógeno, halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo benciloxi, un grupo alcoholo inferior, un grupo alcoholoxi inferior, un grupo alcoholitio inferior, un grupo carboxilo, un grupo benciloxicarbonilo o un grupo alcoholoxicarbonilo inferior;

X e Y pueden ser iguales o diferentes y en cada caso

significan un átomo de nitrógeno o un grupo -C- en donde
 R_9
 R_9 representa hidrógeno, un grupo alcohol inferior, que -
 eventualmente está sustituido con un grupo -OR_8 , en donde
 R_8 tiene los significados indicados, o un grupo -CO-Z , en
 5 donde Z tiene los significados indicados, sus sales farma-
 cológicamente compatibles para preparados farmacéuticos -
 con un contenido de compuestos de la fórmula I.

Dado que los compuestos de la fórmula I, en el -
 caso en que R_3 no sea hidrógeno, poseen un átomo de carbon-
 10 no asimétrico, son además objeto del invento las formas óp-
 ticamente activas y las mezclas racémicas de estos compuen-
 tos.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farma-
 cológicamente compatibles poseen, además de una pequeña to-
 15 xicidad, pronunciadas propiedades vasodilatadoras, que se
 exteriorizan en lo esencial en una disminución de la ten-
 sión sanguínea; además de ello se observa una inhibición -
 de β -receptores adrenérgicos.

Como un grupo alcohol inferior de los sustitui-
 20 yentes R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 han de entenderse -
 grupos de cadena recta o ramificados con 1 a 6, preferible-
 mente 1 a 4 átomos de carbono, tales como por ejemplo meti-
 lo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, isobutilo, butilo
 terciario o n-hexilo. Sin embargo, entran en consideración
 25 preferentemente los grupos metilo y etilo.

Grupos hidroxialcohol de los sustituyentes R_1 ,
 R_2 , R_6 y R_7 contienen 1 a 4 átomos de carbono, y se prefie-

ran los grupos 2-hidroxietilo e hidroximetilo.

Grupos alcoxi de los sustituyentes R_4 , R_5 , R_8 y Z contienen 1 a 6, preferentemente 1 a 4, átomos de carbono, tales como por ejemplo los grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o pentiloxi. Se prefieren sin embargo los grupos metoxi y etoxi.

Como grupo alcoxycarbonilo de los sustituyentes R_4 , R_5 y R_8 entran en consideración especialmente los grupos metoxycarbonilo y etoxycarbonilo.

Grupos alcohílico de los sustituyentes R_4 , R_5 y R_8 son grupos con 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono. Se prefiere el radical metilmercapto.

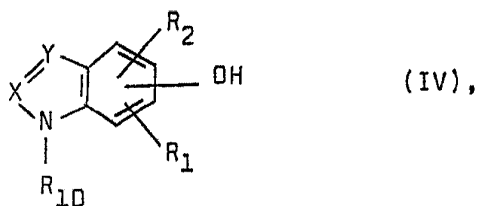
Grupos alcanóilo del sustituyente R_8 contiene 1 a 8, preferentemente 1 a 6, átomos de carbono, siendo sus grupos alcohilo de cadena recta ramificados o cíclicos. Se prefieren los radicales acetilo y pivalóilo.

Como un grupo alcanóiloxialcohilo inferior de los sustituyentes R_1 y R_2 han de entenderse radicales con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente el radical acetoximetilo.

Grupos aróilo del sustituyente R_8 son preferiblemente los radicales benzoilo y naftóilo, que pueden estar sustituidos preferiblemente con grupos metilo, halógeno y metoxi.

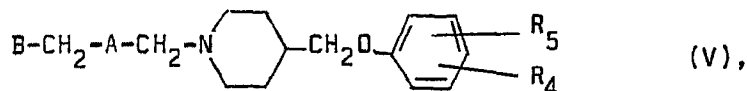
Como halógeno han de entenderse en el sentido del invento, flúor, cloro, bromo y yodo, especialmente flúor, cloro y bromo.

La preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I está caracterizada porque, de manera en sí conocida se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general IV



en la que X, Y, R₁, R₂ tienen los significados indicados y R₁₀ representa hidrógeno o un grupo protector G, en donde en el caso de los indazoles capaces de tautomería, el grupo protector G puede estar situado también junto al segundo átomo de nitrógeno X, con un compuesto de la fórmula V

10



en la que A, B, R₄ y R₅ tienen los significados indicados, y en el caso de que A signifique el grupo >C=O se reduce a continuación; y a continuación, en el caso de que R₆ represente un grupo alcanoílo o un grupo aroilo eventualmente sustituido, que se esterifica el grupo hidroxilo que representa eventualmente a R₃, o en el caso de que R₆ represente hidrógeno, se hidroliza el grupo éster que representa eventualmente a R₃ así como se separa un grupo protector G eventualmente presente o, en el caso de que uno o varios de los grupos R₁, R₂ y R₉ representen un grupo hidroximetilo, se prepara éste a partir de un grupo

15

20

alcoxicarbonilo por reducción o a partir de un grupo alco-
noiloximetilo por hidrólisis, o se prepara un grupo metilo
por reducción a partir de hidroximetil, aciloximetil o un
grupo alcoxicarbonilo; y los compuestos obtenidos se trans-
5 forman en caso deseado en sus sales farmacológicamente -
compatibles.

Radicales B reactivos en compuestos de las fórmu-
las II y V son especialmente radicales de ácidos, por ejem-
plo de hidrácidos halogenados y ácidos sulfónicos.

10 El procedimiento de acuerdo con el invento se -
lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico
inerte en las condiciones de reacción, por ejemplo toluene,
dioxano, etilenglicoldimetiléter, etanol, n-butanol
o dimetilformamida, eventualmente en presencia de un agen-
15 te fijador de ácidos.

La reacción de los compuestos de la fórmula IV
con las sustancias de la fórmula V, de acuerdo con el mo-
do de procedimiento, se efectúa convenientemente con -
exclusión de oxígeno en presencia de un aceptador de áci-
20 dos. No obstante, pueden emplearse también sales de meta-
les alcalinos de los compuestos hidroxílicos de la fórmu-
la IV.

Compuestos de la fórmula IV, en el caso de que
X e Y representen $-C(R_g)=$, están descritos en Helv. Chim,
25 Acta 54, 2411 (1971); en el caso de que X signifique un -
átomo de nitrógeno e Y represente $-C(R_g)=$ están descritos
en la solicitud alemana P 26 19 165.1; en el caso de que Y

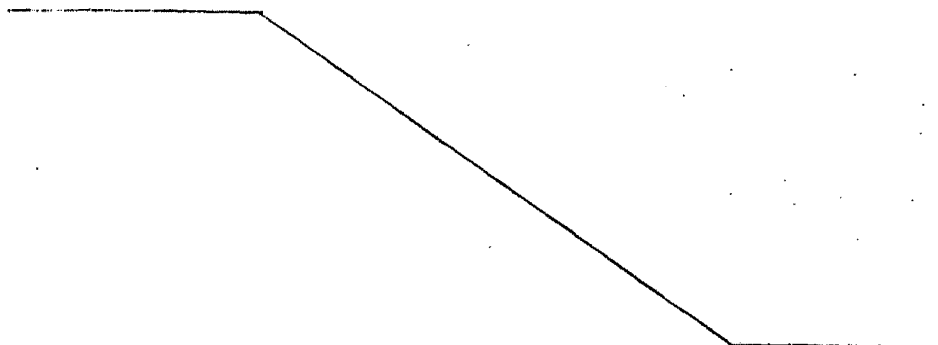
signifique un átomo de nitrógeno y X represente $-C(R_9)=$ es
tán descritos en Helv. Chim. Acta 35, 1740 (1952); y en el
caso de que X e Y signifiquen átomos de nitrógeno, están -
descritos en J. Chem. Soc. 1956, 569.

5 La reducción del grupo $>C=O$, que eventualmente
ha de ser llevado a cabo, se efectúa por ejemplo mediante
hidruros metálicos complejos, tales como borohidruro de so-
dio, o mediante hidrogenación catalítica con catalizadores
de metales nobles.

10 La reducción que, eventualmente, se ha de llevar a
cabo, de los sustituyentes R_1 , R_2 y R_9 en compuestos de la
fórmula I se efectúa mediante hidruros metálicos complejos,
tales como por ejemplo hidruro de litio y aluminio, o me-
diante hidrogenación catalítica por medio de catalizadores
15 de metales nobles o níquel Raney.

La hidrólisis de los grupos R_1 , R_2 y R_9 de compues-
tos de la fórmula I puede efectuarse en medio ácido o básic-
co, de modo en sí conocido.

20 La esterificación de un grupo hidroxil que repre-
senta a R_3 , puede efectuarse de modo usual por reacción -
con un halogenuro de ácido o un anhídrido de ácido, even -



tualmente en presencia de un agente fijador de ácidos, tal como por ejemplo piridina.

Como grupos protectores G entran en consideración grupos alcanoílo inferior, por ejemplo el radical acetilo, grupos aroílo, por ejemplo el radical benzoílo, grupos arilmetilo, por ejemplo el radical bencilo, o éteres cíclicos, por ejemplo el radical tetrahidropiraniilo. La separación de los grupos protectores G puede efectuarse de manera conocida, de modo correspondiente a su carácter, por hidrólisis o por hidrogenólisis.

Para la transformación de los compuestos de la fórmula I en sus sales farmacológicamente inocuas, se hacen reaccionar éstos preferiblemente en un disolvente orgánico con un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico o ácido benzoico.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento pueden resultar en forma de una mezcla racémica. El desdoblamiento del racemato en las formas ópticamente activas se efectúa según métodos en sí conocidos pasando por las sales diastereoisómeras. Como ácidos activos pueden utilizarse predominantemente ácido tartárico, ácido málico, ácido camfórico y ácido camfosulfónico.

Para la preparación de medicamentos, el compuesto de la fórmula I es mezclado de manera en sí conocida con sustancias excipientes, sustancias aromáticas, saporíferas,

y colorantes farmacéuticas apropiadas, y por ejemplo se moldea en forma de tabletas o grageas, o se suspende o disuelve en agua o aceite, por ejemplo aceite de oliva, con adición de sustancias auxiliares adecuadas.

5 El nuevo compuesto de la fórmula I de acuerdo con el invento y sus sales pueden ser administrados por vía enteral o parenteral en forma líquida o sólida. Como medio para inyección entra en consideración preferiblemente agua, que contiene los aditivos usuales para soluciones para inyección, tales como agentes estabilizadores, inductores de disolución o tampones. Tales aditivos son, por ejemplo, tampón de tartrato y citrato, etanol, formadores de complejos (tales como ácido etilendiaminotetraacético y sus sales no tóxicas), polímeros de alto peso molecular (tales como poli(óxido de etileno) líquido) con el fin de regular la viscosidad. Sustancias excipientes sólidas son, por ejemplo, almidón, lactosa, mannita, metilcelulosa, talco, ácidos silícicos altamente dispersos, ácidos grasos de elevado peso molecular (tales como ácido esteárico), gelatinas, agar-agar, fosfato de calcio, estearato de magnesio, grasas animales y vegetales, y polímeros sólidos de alto peso molecular (tales como polietilenglicoles); preparados apropiados para administración por vía oral pueden contener en caso deseado sustancias saporíferas y edulcorantes,

25 Se prefieren en el sentido de la presente solicitud, aparte de los compuestos mencionados en los ejemplos, los siguientes:

4-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi)-6-ter-
butil-indol

4-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi)-6-mu-
til-bencimidazol

4-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi)-6-me-
til-benzotriazol

4-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi)-3-me-
til-indazol

Los siguientes ejemplos muestran algunas de las
numerosas variantes de procedimiento que pueden ser utili-
zadas para la síntesis de los compuestos de acuerdo con el
invento. Sin embargo, no deben constituir ninguna limita-
ción del objeto del invento.

EJEMPLO 1

4-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi)-indol

La solución de 6,0 g de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-in-
dol y 6,0 g de 4-fenoxi-metil-piperidina en 50 ml de n-bu-
tanol es calentada a ebullición durante 4-6 horas. A conti-
nuación se evapora el disolvente en vacío. El residuo es
recogido en alrededor de 300 a 400 ml de ácido acético 0,5
N y la solución es extraída por agitación con éter. La fase
etérea es desechada y la fase acuosa es alcalinizada con
solución de carbonato de potasio. El aceite precipitado es
extraído varias veces con éter/acetato de etilo (1:1). Se
seca la fase orgánica, se trata con carbón activo y la so-
lución se concentra por evaporación en vacío. El residuo es

dissuelto en una mezcla de 60 ml de éter y 25 ml de acetato de etilo y la solución es mezclada con 3,0 g de ácido acético. Se deja cristalizar durante la noche y luego se filtra con succión. Tras recristalizar en isopropanol se obtienen 8,0 g (\approx 57% de la teoría) de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{2}$ -indol en forma de acetato de punto de fusión 127-129°C.

Preparación del benzoato:

7,3 g de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{2}$ -indol son disueltos en 25 ml de acetato de etilo. A esto se añade una solución de 2,3 g de ácido benzoico en 25 ml de acetato de etilo. El precipitado unido se filtra con succión y recristalizado en aproximadamente 50 ml de isopropanol. Se obtienen 4,4 g de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{2}$ -indol como benzoato de punto de fusión 146-147°C.

En el caso de utilizarse 0,94 g de 5-4-(2,3-epoxi-propoxi)-indol y 0,95 g de 4-fenoximetil-piperidina se obtienen mediante puesta en ebullición a reflujo en 50 ml de butanol, concentración, recogida en acetato de etilo y mezclado con 0,44 ml de ácido acético, 0,56 g de 5(-)-4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{2}$ -indol en forma de acetato (26% de la teoría) de punto de fusión 121-124°C. $[\alpha]_D^{20} = -8,3^\circ$ (solución al 1,5 en metanol).

25 EJEMPLO 2

De manera análoga a como se describe en el Ejem-

plo 1 se obtiene

| Designación | Rendimiento % | Punto de fusión. °C (Disolvente) |
|---|------------------|--|
| a) 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -2-etoxicarbonil-indol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-2-etoxicarbonil-indol y 4-fenoximetil-piperidina | 95 | 170 (Isopropanol) |
| b) 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -2-carbamoil-indol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-2-carbamoil-indol y 4-fenoximetil-piperidina | 59 | 182 (Acetato de etilo) |
| c) 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -2-dimetilaminocarbonil-indol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-2-dimetilaminocarbonil-indol y 4-fenoximetil-piperidina | 93 | 178 (Isopropanol) |
| d) 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -6-metoxicarbonil-indol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-6-metoxicarbonil-indol y 4-fenoximetil-piperidina | 87 | 139-140 (Acetato de etilo) |
| e) 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -6-metil-indol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-6-metil-indol y 4-fenoximetil-piperidina | 38 | 122-123 (Acetato de etilo) |
| f) benzoato de 2-etoxicarbonil-4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -6-metil-indol a partir de 2-etoxicarbonil-4-(2,3-epoxi-propoxi)-6-metil-indol y 4-fenoximetil-piperidina | 44 | 189 (Isopropanol) |
| g) benzoato de 4-(2-hidroxi-3-(4-(2-clorofenoximetil)-piperidino)-propoxi)-indol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-indol y 4-(2-clorofenoximetil)-piperidina | 21 | 140-142 (Acetato de etilo) |

| Designación | Rendimiento % | Punto de fusión °C (Disolvente) |
|---|---------------|---------------------------------|
| h) benzoato de 4-(2-hidroxi-3-(4-(3-cloro-fenoximetil)-piperidina 7-propoxi)-indol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-indol y 4-(3-clorofenoximetil)-piperidina | 42 | 149-151 (Acetato de etilo) |
| i) benzoato de 4-(2-hidroxi-3-(4-(4-clorofenoximetil)-piperidina 7-propoxi)-indol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-indol y 4-(4-clorofenoximetil)-piperidina | 36 | 156-158 (Acetato de etilo) |
| j) benzoato de 4-(2-hidroxi-3-(4-(2-metoxi-fenoximetil)-piperidina 7-propoxi)-indol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-indol y 4-(2-metoxifenoximetil)-piperidina | 37 | 115-117 (Acetato de etilo) |
| k) benzoato de 4-(2-hidroxi-3-(4-(2-metil-fenoximetil)-piperidina 7-propoxi)-indol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-indol y 4-(2-metilfenoximetil)-piperidina | 39 | 128-129 (Acetato de etilo) |
| l) benzoato de 4-(2-hidroxi-3-(4-(3-metil-fenoximetil)-piperidina 7-propoxi)-indol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-indol y 4-(3-metilfenoximetil)-piperidina | 39 | 152-154 (Acetato de etilo) |
| m) 4-(2-hidroxi-3-(4-(2-metilmercapto-fenoximetil)-piperidina 7-propoxi)-indol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-indol y 4-(2-metilmercapto-fenoximetil)-piperidina | 40 | 108-110 (Acetato de etilo) |
| n) 4-(2-hidroxi-3-(4-(4-fluor-fenoximetil)-piperidina 7-propoxi)-6-metil-indol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-6-metil-indol y 4-(4-fluor-fenoximetil)-piperidina | 20 | 137-139 (Acetato de etilo) |

| Designación | Rendimiento % | Punto de fusión °C (Disolvente) |
|---|---------------|---------------------------------|
| u) benzoato de 4-(2-hidroxi-3-(4-(3-metil-fenoximetil)-piperidino 7-propoxi)-6-metil-indol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-6-metil-indol y 4-(3-metil-fenoximetil)-piperidina | 31 | 138-140 (Acetato de etilo) |
| v) 4-(2-hidroxi-3-(4-(2-benciloxi-fenoximetil)-piperidino 7-propoxi)-indol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-indol y 4-(2-benciloxi-fenoximetil)-piperidina | 90 | Aceite |
| w) 4-(2-hidroxi-3-(4-(4-benciloxi-fenoximetil)-piperidino 7-propoxi)-indol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-indol y 4-(4-benciloxi-fenoximetil)-piperidina | 71 | 113 (Eter) |
| x) 4-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi 7-2-pivaloiloximetil-indol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-2-pivaloiloximetil-indol y 4-(fenoximetil)-piperidina | 22 | 130-132 (Acetato de etilo) |
| y) 4-(2-hidroxi-3-(4-(2-metoxi-fenoximetil)-piperidino 7-propoxi)-2-metil-indol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-2-metil-indol y 4-(2-metoxi-fenoximetil)-piperidina | 38 | 137-138 (Acetato de etilo) |
| z) 4-(2-hidroxi-3-(4-(2-cloro-fenoximetil)-piperidino 7-propoxi)-2-metil-indol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-2-metil-indol y 4-(2-cloro-fenoximetil)-piperidina | | |
| aa) 4-(2-hidroxi-3-(4-(2,5-dimetil-fenoximetil)-piperidino 7-propoxi)-indol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-indol y 4-(2,5-dimetil-fenoximetil)-piperidina | 44 | 153-155 (Acetato de etilo) |

| Designación | Rendimiento % | Punto de fusión °C (Disolvente) |
|---|---------------|---------------------------------|
| v) 5- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -indol a partir de 5-(2,3-epoxi-propoxi)-indol y 4-fenoximetil-piperidina | 59 | 121-123 (Etanol) |
| w) 6- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -indol a partir de 6-(2,3-epoxi-propoxi)-indol y 4-fenoximetil-piperidina | 46 | 144-145 (Etanol) |

EJEMPLO 3

4- $\sqrt{3}$ -(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -indol

Una mezcla de 4,0 g de 4-(3-bromo-propoxi)-indol, 3,4 g de 4-fenoxietilpiperidina, 50 ml de isopropanol y 2,4 g de N-etil-diisopropilamina se calienta durante 6 horas a reflujo, se concentra, el residuo se recoge en cloroformo, y se lava con NaOH diluida y con agua. Después de la concentración de la fase orgánica se recristaliza en acetato de etilo. Se obtienen 2,0 g de 4- $\sqrt{3}$ -(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -indol (34% de la teoría) de punto de fusión 118-119°C.

EJEMPLO 4

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 3 se obtienen:

| Designación | Rendimiento % | Punto de fusión °C (Disolvente) |
|--|---------------|---------------------------------|
| a) 5- $\sqrt{3}$ -(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -indol a partir de 5-(3-cloropropoxi)-indol y 4-fenoximetil-piperidina | 47 | 107-108 (Acetato de etilo) |
| b) 6- $\sqrt{3}$ -(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -indol a partir de 6-(3-cloropropoxi)-indol y 4-fenoxietilpiperidina | 36 | 123-124 (Isopropanol) |

EJEMPLO 5

4-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi 7-2-etoxi-carbonil-indol.

Una mezcla de 0,9 g de 2-etoxicarbonil-4-hidroxi-indol, 1,7 g de N-(2,3-epoxi-propil)-4-fenoximetil-piperidina, 1,2 g K₂CO₃ y 50 ml de acetonitrilo se calienta a reflujo durante 10 horas, se filtra en caliente y se deja enfriar durante la noche. Se separan por cristalización 0,3 g de 4-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetilpiperidino)-propoxi 7-2-etoxi-carbonil-indol (15% de la teoría) de punto de fusión 168-170°C.

EJEMPLO 6

4-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi 7-2-hidroxi-metil-indol

A una suspensión de 0,95 g de hidruro de litio y aluminio en 45 ml de tetrahidrofurano absoluto se añade gota a gota a 0°C una solución de 4,5 g de 4-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi 7-2-etoxicarbonil-indol en 25 ml de tetrahidrofurano absoluto, se agita posteriormente a la temperatura ambiente durante 1 hora, se descomponen, enfriando, con solución de NaCl, se filtra, se lava posteriormente con tetrahidrofurano y los filtrados reunidos se mezclan con 0,01 moles de ácido benzoico. Después de recristalización del benzoato en 25 ml de acetato de etilo se obtienen 2,5 g de benzoato de 4-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi 7-2-hidroxi-metil-indol (47% de la teoría) de punto de fusión 145-146°C.

EJEMPLO 7

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 6 se obtienen:

| | Designación | Rendimiento % | Punto de fusión °C (Disolvente) |
|----|---|---------------|---------------------------------|
| 14 | a) benzoato de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -6-hidroxi-metil-indol a partir de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -6-metoxi-carbonil-indol | 17 | 153-155 (Acetato de etilo) |
| 15 | b) 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -6-hidroxi-metil-5-metil-indol a partir de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -6-metoxicarbonil-5-metil-indol | | |

EJEMPLO 8

20 Acido 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -indol-2-carboxílico.

A una suspensión de 2,0 g de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -2-etoxicarbonil-indol en 50 ml de dioxano se añade una solución de 0,5 g de hidróxido de potasio en 25 ml de agua, se agita durante 16 horas a 50°C, se concentra, se recoge en agua y se ajusta a neutralidad con ácido sulfúrico diluido. Se aislan 1,8 g de ácido 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -indol-2-carboxílico (96% de la teoría) de punto de fusión 218-220°C (con descomposición).

30 EJEMPLO 9

4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-indol.

Una mezcla de 5,9 g de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoxi-
metil-piperidino)-propoxi $\sqrt{2}$ -2-hidroximetil-indol, 114 ml de
anhídrido de ácido acético y 55 ml de piridina es agitada a
la temperatura ambiente durante 4 horas y es concentrada en
vacío. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava
con agua y se concentra. El compuesto bisacetílico obtenido
en tal caso (8,0 g) es disuelto en 100 ml de metanol y es
hidrogenado a una presión de hidrógeno de 1 bar sobre 2,0 g
de paladio al 10% sobre carbón.

Tras absorberse la cantidad calculada de hidrógeno
no se filtra, se concentra hasta la mitad de volumen, se
ajusta a pH 9 con solución 2 N de metanolato sódico, se en-
lienta a reflujo durante 10 minutos, se vierte en agua y
se extrae con cloroformo. Después de la concentración del
extracto se recoge en acetato de etilo, se agregan 0,01 mo-
les de ácido benzoico y el benzoato precipitado se reprecipita
en 25 ml de isopropanol. Se obtienen 1,6 g de benzoato
de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{2}$ -2-
metil-indol (28% de la teoría) de punto de fusión 145-148°C.

20 EJEMPLO 10

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo
9 se obtienen:

| Designación | Rendi- miento % | Punto de fusión °C (Disolvente) |
|---|-----------------------|---------------------------------------|
| 25 a) 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-pipe- ridino)-propoxi $\sqrt{2}$ -6-metil-indol a partir de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoxime- til-piperidino)-propoxi $\sqrt{2}$ -6-hidroxi- 30 metil-indol | 23 | 122-123 (Acetato de etilo) |

| Designación | Rendimiento % | Punto de fusión °C (Disolvente) |
|--|---------------|---------------------------------|
| b) 4-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi)-5,6-dimetil-indol a partir de 4-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetil)-piperidino)-propoxi-6-hidroximetil-5-metil-indol. | | |

10 EJEMPLO 11

4-(2-pivaloiloxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi)-7-indol

Una mezcla de 4,4 g de acetato de 4-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi)-7-indol, 10,2 g de ácido pivalico y 2,0 g de anhídrido de ácido pivalico se agitada hasta disolución y después de ello es dejada reposar durante 2 días a la temperatura ambiente. Se vierte sobre hielo, se ajusta a pH 9 con agua amoniacal, se extrae con cloruro de metileno, se concentra el extracto y el residuo se tritura con éter. Se aislan 3,2 g de 4-(2-pivaloiloxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi)-7-indol (69% de la teoría) de punto de fusión 103-105°C.

EJEMPLO 12

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 11 se obtienen:

| Designación | Rendimiento % | Punto de fusión °C (Disolvente) |
|--|---------------|---------------------------------|
| a) 4-(2-pivaloiloxi-3-(4-(2-metoxi-fenoximetil)-piperidino)-propoxi)-indol a partir de 4-(2-hidroxi-3-(4-(2-metoxi-fenoximetil)-piperidino)-propoxi)-indol y anhídrido de ácido pivalico | 66 | 107 (Eter) |

| | Designación | Rendimiento % | Punto de fusión °C (Disolvente) |
|----|--|---------------|---------------------------------|
| 1 | b) 4- $\sqrt{2}$ -pivaloiloxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -6-metil-indol a partir de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -6-metil-indol y anhídrido de ácido pivalico | 70 | 81 (Ligraína/éter) |
| 15 | c) 4- $\sqrt{2}$ -pivaloiloxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -6-pivaloiloximetil-indol a partir de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -6-hidroximetil-indol y cloruro de pivaloilo | 23 | 76-78 (Heptano-éter) |
| 20 | d) 4- $\sqrt{2}$ -benzoiloxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -indol a partir de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -indol y anhídrido de ácido benzoico | 40 | 108-110 (Eter) |
| 25 | e) 4- $\sqrt{2}$ -pivaloiloxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -2-pivaloiloximetil-indol a partir de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -2-pivaloiloximetil-indol y anhídrido de ácido pivalico | 24 | 93-95 (Heptano-éter) |
| 30 | f) 4- $\sqrt{2}$ -pivaloiloxi-3- $\sqrt{4}$ -(2-metil-fenoximetil)-piperidino $\sqrt{7}$ -propoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-indol a partir de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(2-metil-fenoximetil)-piperidino $\sqrt{7}$ -propoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-indol y anhídrido de ácido pivalico | | |

EJEMPLO 13

35 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxi-fenoximetil)-piperidino $\sqrt{7}$ -propoxi $\sqrt{7}$ -indol.

Se hidrogenan 13,8 g de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(2-benziloxi-fenoximetil)-piperidino $\sqrt{7}$ -propoxi $\sqrt{7}$ -indol en 250 ml de metanol a la temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de 1 bar.

bra 3 g de paladio al 5% sobre carbón, se filtra, se concentra y se cristaliza en acetato de etilo. Se obtienen 4,7 g de 4-(2-hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxi-fenoximetil)-piperidino $\sqrt{7}$ -propoxi)-indol (42% de la teoría) de punto de fusión 119-121°C.

EJEMPLO 14

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 13 se obtienen:

| III | Designación | Rendimiento % | Punto de fusión °C (Disolvente) |
|-----|---|---------------|---------------------------------|
| 19 | a) 4-(2-hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(4-hidroxi-fenoximetil)-piperidino $\sqrt{7}$ -propoxi)-indol a partir de 4-(2-hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(4-benciloxi-fenoximetil)-piperidino $\sqrt{7}$ -propoxi)-indol | 39 | 167 (Isopropanol) |
| 20 | b) 4-(2-hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(2-carboxi-fenoximetil)-piperidino $\sqrt{7}$ -propoxi)-indol a partir de 4-(2-hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(2-benciloxicarbonilfenoximetil)-piperidino $\sqrt{7}$ -propoxi)-indol | | |

EJEMPLO 15

4- $\sqrt{3}$ -(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -bencimidazol

Una mezcla de 7,0 g de diclorhidrato de 2,3-diamino-1- $\sqrt{3}$ -(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -benceno y 100 ml de ácido fórmico es calentada a reflujo durante 2 días, se concentra en vacío y el residuo es recristalizado en etanol. Se obtienen 3,34 g de diclorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -bencimidazol (50% de la teoría) de punto de fusión 144-146°C.

El triclorhidrato de 2,3-diamino-1- β -(4-fenoxi-
metilpiperidino)-propoxi γ -benceno utilizado como mate-
rial de partida puede ser preparado del siguiente modo:
1-(2-amino-3-nitro-fenoxi)-3-cloro-propano

Una mezcla de 21,0 g de 2-amino-3-nitro-fenol, -
20,1 g de carbonato de potasio y 750 ml de butanona es ca-
lentada a reflujo durante 1 hora, es mezclada con 64,0 g
de 1-bromo-3-cloro-propano, es calentada a reflujo duran-
te 3 horas más, filtrada y concentrada. Se aislan 29,0 g
de 1-(2-amino-3-nitro-fenoxi)-3-cloro-propano (99% de la
teoría) como sustancia amorfa.

Clorhidrato de 2-amino-3-nitro-1- β -(4-fenoximetil-piperidi-
no)-propoxi γ -benceno.

Una mezcla de 17,5 g de 1-(2-amino-3-nitro-feno-
xi)-3-cloropropano, 31,0 g de 4-fenoximetil-piperidina y -
500 ml de etanol es calentada a reflujo durante 7 días. Des-
pués de la concentración se extrae con 500 ml de éter, el
extracto se acidifica con HCl diluido y se concentra por
evaporación. Se obtienen 29,7 g de clorhidrato de 2-amino-
3-nitro-1- β -(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi γ -benceno
(86% de la teoría) como sal amorfa.

Triclorhidrato de 2,3-diamino-1- β -(4-fenoximetil-piperidi-
no)-propoxi γ -benceno.

Una solución de 26,0 g de clorhidrato de 2-amino-
3-nitro-1- β -(4-fenoximetilpiperidino)-propoxi γ -benceno en
600 ml de etanol y 200 ml de agua se hidrogena a la tempera

tura ambiente y a la presión atmosférica sobre 0,4 g de óxido de platino. Después de la filtración se acidifica con HCl diluido, se concentra y se redisuelve en etanol/acetato de etilo. Se obtienen 21,4 g de triclorhidrato de 2,3-diamino-1- $\sqrt{3}$ -(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -benceno (70% de la teoría) como sal amorfa.

EJEMPLO 16

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 15 se obtienen:

| 111 | Designación | Rendimiento % | Punto de fusión °C (Disolvente) |
|-----|--|---------------|---------------------------------|
| 15 | a) Diclorhidrato de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -bencimidazol a partir de triclorhidrato de 2,3-diamino-1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -benceno y ácido fórmico | 47 | 123-125 (Etanol) |
| 21 | b) Diclorhidrato de 4-(2-hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(2-metoxi-fenoximetil)-piperidino $\sqrt{7}$ -propoxi)-bencimidazol a partir de triclorhidrato de 2,3-diamino-1-(2-hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(2-metoxi-fenoximetil)-piperidino $\sqrt{7}$ -propoxi)-benceno y ácido fórmico | 39 | 144-145 (Etanol) |
| 25 | c) Diclorhidrato de 4-(2-hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(3-metil-fenoximetil)-piperidino $\sqrt{7}$ -propoxi)-bencimidazol a partir de triclorhidrato de 2,3-diamino-1-(2-hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(3-metil-fenoximetil)-piperidino $\sqrt{7}$ -propoxi)-benceno y ácido fórmico | 22 | 118-120 (Etanol) |
| 30 | d) Diclorhidrato de 4-(2-hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(2-cloro-fenoximetil)-piperidino $\sqrt{7}$ -propoxi)-bencimidazol a partir de triclorhidrato de 2,3-diamino-1-(2-hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(2-cloro-fenoximetil)-piperidino $\sqrt{7}$ -propoxi)-benceno y ácido fórmico | 39 | 140-142 (Etanol) |
| 35 | | | |

| Designación | Rendimiento % | Punto de fusión °C (Disolvente) |
|--|---------------|---------------------------------|
| a) Diclorhidrato de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoxi-metil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -6-metil-benzimidazol a partir de triclorhidrato de 2,3-diamino-1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoxi-metil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -5-metil-benceno y ácido fórmico | | |

El triclorhidrato de 2,3-diamino-1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino-propoxi $\sqrt{7}$ -benceno, utilizado como material de partida, puede ser preparado del siguiente modo:

Una mezcla de 40,0 g de 1-(2-amino-3-nitro-fanoxi)-2,3-epoxi-propano, 36,2 g de 4-fenoximetil-piperidino y 450 ml de etanol es agitada a la temperatura ambiente durante 18 horas, y la solución formada en tal caso del 2-amino-1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -3-nitro-benceno (punto de fusión 117-118°C) es hidrogenada a continuación a la temperatura ambiente sobre 1,0 g de óxido de platino. Después de filtración se acidifica con HCl diluido, se concentra y se redissuelve en etanol/acetato de etilo. Se aislan 72,3 g de triclorhidrato de 2,3-diamino-1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -benceno (81% de la teoría) como sustancia amorfa.

El 1-(2-amino-3-nitro-fanoxi)-2,3-epoxi-propano es conocido.

De modo correspondiente se pueden preparar los restantes productos intermedios mencionados en el Ejemplo 16.

EJEMPLO 17

4-(2-pivaloiloxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi 7-bencimidazol.

3,8 g de 4-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetilpiperidino)-propoxi 7-bencimidazol y 1,3 g de cloruro de pivaloilo son puestos en ebullición a reflujo durante 2 horas en 25 ml de piridina. Tras eliminar el disolvente, se recoge el residuo en 100 ml de cloroformo. La solución en cloroformo es lavada a fondo con agua, es secada sobre sulfato de sodio y finalmente mezclada con 50 ml de ácido clorhídrico utáreo. Tras la concentración se cristaliza en etanol clorhidrato de 4-(2-pivaloiloxi-3-(4-fenoximetilpiperidino)-propoxi 7-bencimidazol de punto de fusión 132-134°C,

EJEMPLO 18

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 17 se obtiene:

| | Designación | Rendimiento % | Punto de fusión °C (Disolvente) |
|----|---|---------------|---------------------------------|
| 20 | 4-(2-(3,4,5-trimetoxi-benzoiloxi)-3-(4-(2-cloro-fenoximetil)-piperidino 7-propoxi)-bencimidazol a partir de 4-(2-hidroxi-3-(4-(2-cloro-fenoximetil)-piperidino 7-propoxi)-bencimidazol y cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo | 32 | 158-160 (Etanol) |

EJEMPLO 19

4-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi 7-benzotriazol.

A una suspensión de 23,0 g de triclorhidrato de 2,3-diamino-1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -benceno en 150 ml de agua y 8,8 ml de ácido clorhídrico concentrado se añade gota a gota a 0°C una solución de 3,3 g de nitrito de sodio en 37 ml de agua. Después de reposar durante la noche se filtra y el precipitado se recristaliza en metanol. Se aislan 9,5 g de clorhidrato de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -benzotriazol (47% de rendimiento) de punto de fusión 187-189°C.

10) EJEMPLO 20

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 19 se obtienen:

| | Designación | Rendimiento % | Punto de fusión °C (Disolvente) |
|------|---|---------------|---------------------------------|
| 15 | a) Clorhidrato de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(2-metoxi-fenoximetil)-piperidino $\sqrt{7}$ -propoxi $\sqrt{7}$ -benzotriazol a partir de triclorhidrato de 2,3-diamino-1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(2-metoxi-fenoximetil)-piperidino $\sqrt{7}$ -propoxi $\sqrt{7}$ -benceno y nitrito de sodio | 33 | 161-162 |
| 20 | b) Clorhidrato de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(3-metil-fenoximetil)-piperidino $\sqrt{7}$ -propoxi $\sqrt{7}$ -benzotriazol a partir de triclorhidrato de 2,3-diamino-1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3- $\sqrt{4}$ -(3-metil-fenoximetil)-piperidino $\sqrt{7}$ -propoxi $\sqrt{7}$ -benceno y nitrito de sodio | 37 | 206-208 |
| 25 | 30c) Clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -benzotriazol a partir de triclorhidrato de 2,3-diamino-1- $\sqrt{3}$ -(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{7}$ -benceno y nitrito de sodio | 56 | 259-260 |
| 30c) | | | |
| 35 | | | |

EJEMPLO 21

4-(2-pivaloiloxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi 7-benzotriazol.

Una mezcla de 5,1 g de clorhidrato de 4-(2-hi-
 droxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi 7-benzotriazol,
 6,7 g de anhídrido de ácido pivalico y 33,3 g de ácido pi-
 válico fundido se agita durante 3 días a la temperatura
 ambiente, se vierte sobre hielo, se neutraliza con agua
 amoniacal y se extrae con cloruro de metileno. Después de
 la concentración del extracto se recoge el residuo blanco
 en metanol y se acidifica débilmente con ácido clorhídrico
 diluido. Al evaporar el disolvente se obtienen 2,53 g de
 clorhidrato de 4-(2-pivaloiloxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-
 propoxi 7-benzotriazol (38% de la teoría) de punto de
 fusión 131-133°C.

EJEMPLO 22

De manera análoga a como se describe en el Ejem-
 plo 21 se obtienen:

| 20 | Designación | Randi- miento % | Punto de fusión °C (Disolvente) |
|----|--|-----------------------|---------------------------------------|
| 25 | a) 4-(2-(4-metil-benzoiloxi)-3-(2- metoxi-fenoximetil)-piperidino 7- propoxi)-benzotriazol a partir de 4-(2-hidroxi-3-(4-(2-metoxi-feno- ximetil)-piperidino 7-propoxi)- benzotriazol y anhídrido de ácido 4-metil-benzoico en dioxano | | |
| 30 | b) 4-(2-(2-cloro-benzoiloxi)-3-(4- (3-metil-fenoximetil)-piperidino 7- propoxi)-benzotriazol a partir de 4-(2-hidroxi-3-(4-(3-metil-fenoxi- metil)-piperidino 7-propoxi)-ben- zotriazol y anhídrido de ácido 2- clorobenzoico en dioxano | | |
| 35 | | | |

EJEMPLO 23

4-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi)-indazol

Una mezcla de 5,6 g de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-indazol, 11,2 g de 4-fenoximetil-piperidina y 11 ml de dimetoxietano es calentada a 50°C durante 20 horas, mezclada con 40 ml de éter, filtrada y el precipitado es recristalizado en isopropanol. Se obtienen 4,6 g de 4-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi)-indazol (41% de la teoría) de punto de fusión 142-143°C.

Con HCl etéreo se obtiene un clorhidrato de punto de fusión 220-222°C.

EJEMPLO 24

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 23 se obtienen:

| | Designación | Rendimiento % | Punto de fusión °C (Disolvente) |
|----|--|---------------|---------------------------------|
| 15 | a) 4-(2-hidroxi-3-(4-(2-cloro-fenoximetil)-piperidino)-propoxi)-indazol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-indazol y 4-(2-cloro-fenoximetil)-piperidina | 45 | 154 (Isopropanol) |
| 20 | b) 4-(2-hidroxi-3-(2-metil-fenoximetil)-piperidino)-propoxi)-indazol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-indazol y 4-(2-metil-fenoximetil)-piperidina | 38 | 127-129 (Isopropanol) |
| 25 | c) 4-(2-hidroxi-3-(4-(3-metil-fenoximetil)-piperidino)-propoxi)-indazol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-indazol y 4-(3-metil-fenoximetil)-piperidina | 46 | 158-159 (Isopropanol) |
| 30 | | | |

| | Designación | Rendimiento % | Punto de fusión °C (Disolvente) |
|----|--|---------------|---------------------------------|
| 5 | d) 4-(2-hidroxi-3-(4-(2-metoxi-fenoximetil)-piperidino)-propoxi)-indazol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-indazol y 4-(2-metoxi-fenoximetil)-piperidina | 54 | 151-153 (Isopropanol) |
| 10 | e) 4-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi)-5-metil-indazol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-5-metil-indazol y 4-fenoximetil-piperidina | 53 | 156-157 (Isopropanol) |
| 15 | f) 4-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi)-6-metil-indazol a partir de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-6-metil-indazol y 4-fenoximetil-piperidina | 54 | 152-153 (Isopropanol) |

EJEMPLO 25

20 4-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi)-indazol

En 127 g de 4-fenoximetil-piperidina se incorporan a 80°C 36,8 g de 1-acetil-4-(2,3-epoxi-propoxi)-indazol, se agita durante 2 horas, se agregan 400 ml de éter y se recristaliza el precipitado en isopropanol. Se obtienen 34,3 g de 4-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi)-indazol (57% de la teoría) de punto de fusión 141-142°C.

EJEMPLO 26

30 Clorhidrato de 3-acetoximetil-4-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi)-indazol

Una mezcla de 4,7 g de 3-acetoximetil-4-(2,3-epoxi-propoxi)-indazol, 3,8 g de 4-fenoximetil-piperidina y 35 ml de 1,2-dimetoxietano es calentada a 50°C durante 20 horas, es concentrada en vacío, el residuo es recogido un éter y el clorhidrato es precipitado con HCl estatólico, se obtienen 2,6 g de clorhidrato de 3-acetoximetil-4-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi-7-indazol (90% de la teoría) de punto de fusión 203-204°C (en etanol).

El 3-acetoximetil-4-(2,3-epoxi-propoxi)-indazol utilizado como sustancia de partida puede ser obtenido del siguiente modo:

2-(2-hidroxi-etil)-3-nitro-fenil-benciléter

se obtiene por reacción de 2-metil-3-nitro-fenil-benciléter con para-formaldehído y butilato terciario de potasio en dimetilformamida como aceite amarillo.

2-(2-hidroxi-etil)-3-amino-fenil-benciléter

se obtiene a partir del compuesto precedente por reducción con hidrato de hidrazina y níquel Raney en metanol como aceite de color verdoso.

2-(2-acetoxi-etil)-3-acetamido-fenil-benciléter

se forma por acetilación del compuesto precedente con anhídrido de ácido acético en tolueno; cristales incoloros, punto de fusión 118-119°C.

1-acetil-3-acetoximetil-4-benciloxi-indazol

se obtiene por nitrosación y subsiguiente cierre de anillo en el tratamiento del compuesto precedente con nitrito de

isoamilo, acetato de sodio y anhídrido de ácido acético en tolueno a 80°C; cristales incoloros; punto de fusión: 99-100°C.

1-acetil-3-acetoximetil-4-hidroxi-indazol

5 se obtiene por hidrogenólisis del compuesto precedente sobre paladio al 10% sobre carbón en tetrahidrofurano; cristales incoloros, punto de fusión 178-179°C.

1-acetil-3-acetoximetil-4-(2,3-epoxi-propoxi)-indazol

10 se obtiene por reacción del producto precedente con epibromhidrina y carbonato de potasio en dimetilformamida a 60°C; cristales incoloros, punto de fusión: 127-129°C.

3-acetoximetil-4-(2,3-epoxi-propoxi)-indazol

15 se forma por aminólisis parcial del producto precedente en amoníaco licuado en el espacio de 5 horas, punto de fusión 119-120°C.

EJEMPLO 27

Diclorhidrato de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{3}$ -hidroximetil-indazol

20 Se hace actuar HCl etanólico en exceso sobre 3-acetoximetil-4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{3}$ -indazol, se precipita con éter y se recristaliza en etanol. Con un rendimiento de 48% se aísla diclorhidrato de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi $\sqrt{3}$ -hidroximetil-indazol en forma de cristales de color amarillo pálido de punto de fusión 183°C (con descomposición).

25

EJEMPLO 284- β -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi 7-7-metil-indazol

Una mezcla de 4,0 g de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-2-bencil-7-metil-indazol, 2,4 g de 4-fenoximetil-piperidina y 10 ml de 1,2-dimetoxietano es calentada a 60°C durante 20 horas, es concentrada, el residuo es recogido en 150 ml de metanol e hidrogenado sobre 1 g de paladio al 10% sobre carbón en presencia de 20 ml de HCl concentrado. Después de filtración se concentra, se recoge en lejía de sosa diluida, se extrae con cloruro de metileno y se concentra. Se aislan 3,9 g de 4- β -hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi 7-7-metil-indazol (73% de la teoría) de punto de fusión: 132-135°C (en isopropanol).

El 4-(2,3-epoxi-propoxi)-2-bencil-7-metil-indazol utilizado como sustancia de partida puede obtenerse del siguiente modo:

2,4-dimetil-3-nitro-fenil-benciléter

se forma en la reacción de 2,4-dimetil-3-nitro-fenol con cloruro de bencilo en presencia de carbonato de potasio en dimetilformamida a 80°C; laminillas de color amarillo claro, punto de fusión 65-67°C.

3-amino-2,4-dimetil-fenil-benciléter

se obtiene por reducción del compuesto precedente con hidrazina y níquel Raney en metanol, como aceite oscuro.

3-acetamido-2,4-dimetil-fenil-benciléter

52
se forma en la acetilación del producto precedente con anhídrido de ácido acético en tolueno; cristales incoloros, punto de fusión 160-162°C.

4-benciloxi-7-metil-indazol

se obtiene por nitrosación y subsiguiente cierre de anillo del compuesto precedente tras la acción de nitrito de isopropilo, acetato de sodio y anhídrido de ácido acético en tolueno a 60-90°C y subsiguiente aminólisis con isopropilamina; agujas, punto de fusión 177-178°C.

111 2-bencil-4-benciloxi-7-metil-indazol

se forma en la reacción del producto precedente con cloruro de bencilo en presencia de carbonato de potasio en dimetilformamida a 80°C en mezcla con el 1-bencil-4-benciloxi-7-metil-indazol isómero (punto de fusión 92-93°C) como producto principal susceptible de ser separado por cromatografía sobre gel de sílice; cristales incoloros, punto de fusión 87-88°C.

2-bencil-4-hidroxil-7-metil-indazol

se obtiene por hidrogenólisis del compuesto precedente en presencia de paladio sobre carbón; cristales azulados de punto de fusión 201-203°C.

2-bencil-4-(2,3-epoxi-propoxi)-7-metil-indazol

se obtiene por reacción del compuesto precedente con éster 2,3-epoxi-propílico de ácido para-tolueno-sulfónico en presencia de carbonato de potasio en dimetilformamida a 60-70°C.; cristales incoloros, punto de fusión 85-86°C.

EJEMPLO 294-(3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi)-7-indazol

4,4 g de 2-bencil-4-(3-(para-toluenosulfoniloxi)-propoxi)-7-indazol y 3,8 g de 4-(fenoximetil)-piperidina son calentados a 60-70°C con agitación durante 15 horas en 20 ml de 1,2-dimetoxietano. La mezcla se diluye con 30 ml de éter, se filtra con succión y el filtrado se concentra en vacío. El tratamiento del residuo filtrado con 40 ml de HCl 2 N conduce a un clorhidrato cristalino. Este se disuelve en metanol y después de adición de paladio sobre carbón se hidrogena a la presión normal. Tras filtrar con succión el catalizador y concentrar el filtrado en vacío se mezcla con NaOH 2N y se recoge en cloruro de metileno. Se seca con sulfato de sodio, se elimina el disolvente en vacío, se agita el residuo cristalino con ligroína y se recristaliza en metanol; 2,1 g (57,5% de la teoría) de laminillas incolores; punto de fusión: 160-161°C.

El 2-bencil-4-(3-(para-toluenosulfoniloxi)-propoxi)-7-indazol utilizado como material de partida pueda obtenerse del siguiente modo:

2-bencil-4-hidroxi-indazol

La mezcla de isómeros de 1-bencil-4-nitro-indazol y 2-bencil-4-nitro-indazol, formada por bencilación de 4-nitro-indazol, es reducida con hidrazina y níquel Raney en metanol y a continuación es calentada con hidrógenosulfito ácido en exceso en agua. En tal caso permanece sin disol-

ver 1-bencil-4-amino-indazol (punto de fusión 73-75°C), A partir de la solución se separa al acidificar 2-bencil-4-hidroxi-indazol; cristales incoloros, punto de fusión 172-174°C.

2-bencil-4-(3-hidroxi-propoxi)-indazol

Se agita una mezcla de 24 g de 2-bencil-4-hidroxi-indazol, 10,4 ml de 3-bromopropanol-(1) y 16 g de carbonato de potasio en 100 ml de dimetilformamida durante 30 horas a 70°C. Después de diluir con cloruro de metileno se filtra con succión, se concentra el filtrado y se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (agente eluyente cloruro de metileno-acetato de etilo 9:1) obteniéndose un aceite.

2-bencil-4-(3-para-toluenosulfoniloxi-propoxi)-indazol

En una solución de 7,3 g de 2-bencil-4-(3-hidroxi-propoxi)-indazol, 3,6 ml de trietilamina y 50 ml de tolueno se incorporan 4,9 g de cloruro de ácido para-toluenosulfónico, disueltos en 20 ml de tolueno, y se agita durante aproximadamente 100 horas a la temperatura ambiente. Se filtra con succión el clorhidrato de trietilamina formado, el filtrado se concentra cuidadosamente en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (agente eluyente cloruro de metileno-acetato de etilo 9:1). Por trituración con éter del aceite obtenido en primer término se obtienen cristales incoloros, punto de fusión 99-100°C.

EJEMPLO 304-(2-hidroxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi)-6-ter.-butil-indazol

4,2 g de 1-acetil-6-ter.-butil-4-(2,3-epoxipropoxi)-indazol y 11,2 g de 4-(fenoximetil)-piperidina son calentados a reflujo durante 2 horas con 50 ml de 1,2-dimetil-etano. Se concentra y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílica (agente eluyente acetato de etilo-etanol 9:1). El aceite obtenido en primer término cristaliza después de triturar con éter-ligroína l:l. R_D: cristalización (por extracción) en éter: 1,8 g (20% de teoría) de cristales incoloros, punto de fusión 130-131°C.

El 1-acetil-6-ter.-butil-4-(2,3-epoxi-propoxi)-indazol utilizado como sustancia de partida puede obtenerse del siguiente modo:

2-metil-3-nitro-5-ter.-butil-fenil-benciléter

se obtiene por reacción de 2-metil-3-nitro-5-ter.-butil-fenol con cloruro de bencilo en dimetilformamida en presencia de carbonato de potasio a 80°C; cristales amarillos, punto de fusión 77-79°C.

2-metil-3-amino-5-ter.-butil-fenil-benciléter

se forma por reducción del compuesto precedente con hidrato de hidrazina y níquel Raney en metanol; aceite de color pardo claro.

2-metil-3-acetamido-5-ter.-butil-fenil-benciléter

se prepara por acetilación del compuesto precedente con -

anhídrido de ácido acético en tolueno; cristales incoloros,
punto de fusión 170-172°C.

1-acetil-4-benciloxi-6-ter.-butil-indazol

se puede preparar por nitrosación y cierre de anillo del
compuesto precedente al actuar nitrito de isoamilo, acetato
de sodio y anhídrido de ácido acético en tolueno a 80°C;
cristales incoloros, punto de fusión 73-74°C.

1-acetil-4-hidroxi-6-ter.-butil-indazol

se obtiene por hidrogenólisis del producto precedente en
presencia de paladio sobre carbón en metanol; cristales in-
coloros punto de fusión 182-184°C.

1-acetil-6-ter.-butil-4-(2,3-epoxi-propoxi)-indazol

se prepara por reacción del compuesto precedente con epí-
bromhidrina e hidruro de sodio en dimetilformamida a la
temperatura ambiente; aceite incoloro.

EJEMPLO 31

4-(2-pivaloiloxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi)-7-indazol.

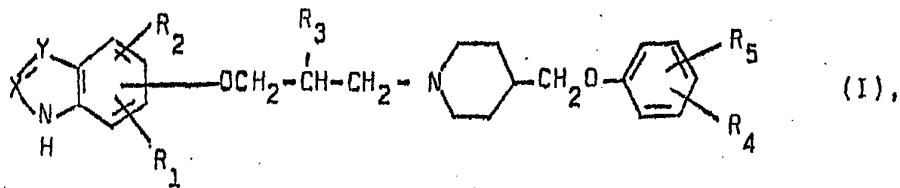
Una mezcla de 2,2 g de 4-(2-hidroxi-3-(4-fenoxi-
metil-piperidino)-propoxi)-7-indazol, 1,25 g de anhídrido
de ácido pivalico y 10 g de ácido pivalico es calentada a
40°C, después de ello es vertida en lejía de sosa 2 N, es
extraída con cloruro de metileno, el extracto es concentra-
do y recristalizado en isopropanol/agua. Se obtienen 1,3 g

de 4-(2-pivaloiloxi-3-(4-fenoximetil-piperidino)-propoxi-7-indazol (48% de la teoría) en forma de cristales incolores de punto de fusión 116-188°C.



- REIVINDICACIONES -

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de aminopropanol de la fórmula general I

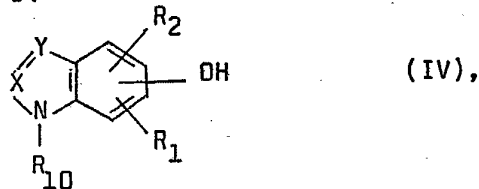


en que R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes y significan en cada caso hidrógeno, un grupo alcoholo inferior, un grupo hidroxialcoholo, un grupo alcaniloxialcoholo inferior o un grupo $-CO-Z$, en donde Z representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoholoxi inferior o un grupo $-N \begin{matrix} R_6 \\ R_7 \end{matrix}$, en que R_6 y R_7 pueden ser iguales o diferentes y en cada caso representan hidrógeno, un grupo alcoholo inferior o un grupo hidroxialcoholo; R_3 significa hidrógeno o un grupo $-O-R_8$ en donde R_8 representa hidrógeno, un grupo alcanilolo inferior o un grupo aroilo, que eventualmente está sustituido con halógeno, alcoholo inferior, alcoholoxi inferior, alcocarbonilo, hidroxilo, alcoholitio, nitrilo, nitro o trifluorometilo; R_4 y R_5 pueden ser iguales o diferentes y significan en cada caso hidrógeno, halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo benciloxi, un grupo alcoholo inferior, un grupo alcoholoxi inferior, un grupo alcoholitio inferior, un grupo carboxilo, un grupo benciloxicarbonilo o un grupo alcoholoxicarbonilo inferior; X e Y pueden ser iguales o diferentes y en cada caso significan un átomo de nitrógeno

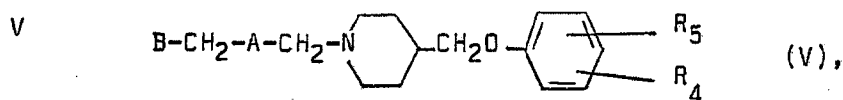
o un grupo $-C=$, en donde R_9 represente hidrógeno, un grupo

R_9

po alcoholo inferior, que eventualmente está sustituido -
con un grupo $-O-R_8$, en donde R_8 tiene los significados in-
dicados o un grupo $-CO-Z$, en donde Z tiene los significa-
5 dos indicados, así como sus sales farmacológicamente com-
patibles, caracterizado porque se hace reaccionar un com-
puesto de la fórmula IV



en la que X, Z, R_1 , R_2 tienen los significados indicados
10 y R_{10} representa hidrógeno o un grupo protector G, en don-
de, en el caso de los indazoles capaces de tautomería, el
grupo protector G puede estar situado también junto al se-
gundo átomo de nitrógeno X, con un compuesto de la fórmula



15 en la que A, B, R_4 y R_5 tienen los significados indicados,
y en el caso en que A signifique el grupo $>C=O$, se re-
duce a continuación; y a continuación, en el caso de que
 R_8 represente un grupo alcanilo o un grupo aroilo even-
tualmente sustituido, se esterifica el grupo hidroxilo que
20 representa eventualmente a R_3 o en el caso en que R_8 re-
presente hidrógeno, se hidroliza el grupo éster que re-
presenta eventualmente a R_3 así como se separa un grupo-
protector G eventualmente presente o en el caso en que -

uno o varios de los grupos R_1 , R_2 y R_9 representen un grupo hidroximetilo, éstos se preparan por hidrólisis a partir de un grupo alcóxicarbonilo por reducción o a partir de un grupo alcenoiloximetilo por hidrólisis, o se prepara un grupo metilo por reducción a partir de hidroximetil, aciloximetil o un grupo alcóxicarbonilo, y los compuestos obtenidos se transforman en caso deseado en sus sales farmacológicamente compatibles.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE AMINOPROPANOL".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de cuarenta hojas escritas a máquina por una sola cara.

MADRID 22 AGO. 1978

Judy
Ca