

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	481311		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			6-6-79		

PATENTE DE INVENCION

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

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
P 28 25 192.5	8-6-78	Rep.Federal Alemana
64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 209-14 A61K 31-475	
67 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN 2,3-DI-HIDRO-2-METIL-3-(2--(DIMETILAMINO)-PROPI-1-FENIL-1H-INDOL-1-CARBOXALDEHIDO RACEMICO"		
70 SOLICITANTE (ES)		
DR. KARI THOMAS GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG (Case 5/737)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Biberach an der Riss, República Federal Alemana		
71 INVENTOR (ES)		
Dr. Claus Adolf Landgraf, Dr. Sigfrid Püschmann, Dr. Wolfhard Engel y Dr. Ernst Seeger		
72 TITULAR (ES)		
73 REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 71.905)		

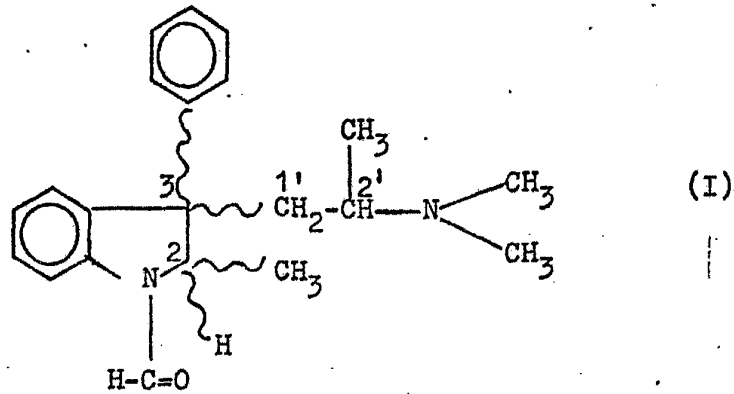
MLF/.

Case 5/737

La invención se refiere a uno de los posibles diastereoisómeros del 2,3-dihidro-2-metil-3- β -2-(dimetil-amino)-propil-3-fenil-1H-indol-1-carboxaldehído de la fórmula I,

5

10



15

a sus dos enantiómeros así como a sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos, a un procedimiento para la preparación de estos compuestos y a medicamentos que contienen estos compuestos.

20

En el caso del diastereoisómero reivindicado el radical 2-metilo debería encontrarse en posición trans con respecto al radical 3-fenilo. El diastereoisómero reivindicado con el punto de fusión de 71-72°C se caracteriza por los siguientes datos de $^1\text{H-RMN}$:

25

$^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO, 90 MHz, TMS como patrón interno):

- a) $400\text{ K } \delta = 8,63$ (1H-s, CHO); 7,0 - 7,7 (9H-m, H aromático);
 4,65 (1H-q, 2-H, $J = 6\text{ Hz}$); 1,76 - 2,5 (3H-m, Protones en 1' y 2'); 2,03 (6H-s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$);
 1,38 (3H-d, 2- CH_3 , $J = 6\text{ Hz}$); 0,66 (3H-d, CH_3 de la cadena lateral, $J = 6\text{ Hz}$).

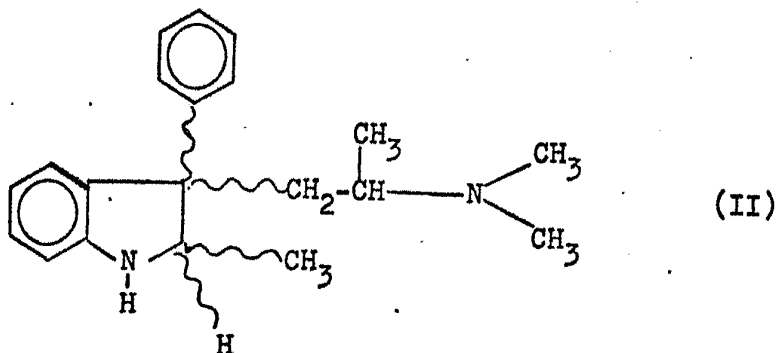
30

11095

b) 300 K: δ = 8,46 y 8,82 (en cada caso s, juntamente 1H);
 7,6 - 8,05 (1H-m, H aromático); 7,0 - 7,5
 (8H-m, H aromático); 4,52 y 4,86 (en cada
 caso q juntamente 1H, J = 6Hz); 1,7 - 2,75
 (9H-m); 1,37 y 1,22 en cada caso d, junta-
 mente 3H, J = 6 Hz); 0,5 - 0,8 (3H-m, even-
 tualmente doble doblete)

Los compuestos poseen valiosas propiedades te-
 rapéuticas, tienen un efecto intensamente antitusivo.

El diastereoisómero o sus enantiómeros pueden
 prepararse según métodos conocidos en sí mediante formula-
 ción del correspondiente diastereoisómero del 2,3-dihidro-
 -2-metil-3-[2-(dimetilamino)-propil]-3-fenil-1H-indol de
 la fórmula II,



o de sus enantiómeros a saber

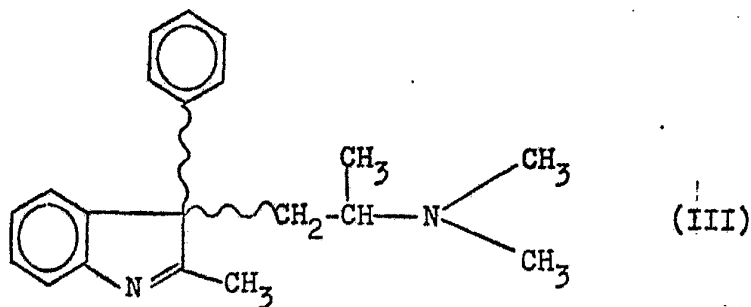
- a) mediante reacción directa con ácido fórmico;
- b) mediante acción del anhídrido mixto de ácido acético
y de ácido fórmico;
- c) mediante reacción con ésteres de ácido fórmico;
- d) mediante reacción con ácido fórmico con utilización de

carbodiimidas;

e) mediante reacción con la imidazolida de ácido fórmico obtenible a partir de ácido fórmico y carbonildiimidazol;

5 f) mediante reacción del compuesto de la fórmula III

10



15

con el punto de fusión de 102°C, con ácido fórmico en condiciones hidrogenantes.

20

La reacción del compuesto de la fórmula II con ácido fórmico se efectúa con o sin disolventes inertes adicionales, tales como por ejemplo benceno, tolueno o cloroformo, a temperaturas comprendidas entre 50 y 150°C, preferentemente a 100°C.

25

La formilación por medio del anhídrido mixto de ácido acético y de ácido fórmico puede realizarse con y sin disolvente. Como eventuales disolventes entran en consideración disolventes anhidros inertes, tales como cloroformo, benceno o dioxano. La reacción se efectúa a temperatura ambiente o a temperaturas de hasta 50°C, preferentemente a 25 hasta 30°C.

30

Para la formilación con ésteres de ácido fór-

5 mico entran en consideración los ésteres, cuyo componente alcohólico contiene hasta siete átomos de carbono; se trabaja a temperaturas comprendidas entre 50 y 150°C, preferentemente de alrededor de 120°C y con utilización de un autoclave. El éster en exceso sirve al mismo tiempo como disolvente preferido.

10 Con el fin de formular el compuesto de la fórmula II con ácido fórmico en presencia de carbodiimidias se hacen reaccionar los participantes en la reacción a -30 hasta + 50°C, preferentemente a temperatura ambiente en un disolvente inerte, tal como por ejemplo acetona, tetrahidrofurano o cloruro de metileno.

15 El reactivo requerido para la formilación con imidazolida de ácido fórmico se prepara "in situ" a partir de ácido fórmico y de carbonil-N,N'-diimidazol con utilización de disolventes secos, inertes, tales como por ejemplo cloruro de metileno, dioxano, dimetilformamida. La reacción se realiza a -30 hasta + 50°C, preferentemente a temperatura ambiente.

20 La formilación por reducción del compuesto de la fórmula III se puede realizar en solución en ácido fórmico con utilización de catalizadores de metales nobles, tales como por ejemplo paladio sobre carbón, a una presión de hidrógeno de 1 hasta 50 bares y a una temperatura de 20 hasta 50°C, preferentemente a 30°C. Se ha manifestado como conveniente calentar a ebullición la mezcla de reacción a continuación de la hidrogenación.

30 El racemato de la fórmula I y sus enantiómeros pueden transformarse según métodos conocidos en sí en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos

u orgánicos; como ácidos son adecuados por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido láctico.

5 El compuesto de partida de la fórmula II fue publicado en la DE-OS 1 931 477, y el compuesto de la fórmula III fue publicado en la DE-OS 1470 370.

10 El compuesto de partida de la fórmula II puede obtenerse a partir del compuesto de la fórmula III mediante hidrogenación catalítica en solución en ácido clorhídrico
1n y con utilización de paladio sobre carbón como catalizador. El compuesto de la fórmula II obtenido en tal caso, que es formulado a continuación, funde a 122 hasta 124°C (éter) y tiene el siguiente espectro de RMN:

15 ^1H -RMN (CDCl_3 después de intercambio con D_2O , 80 MHz, TMS como patrón interno, temperatura ambiente):

20 $\delta = 6,7 - 7,7$ (9 H-m, H aromático); 3,67 (1H-q, 2-H, J = 6,5 Hz); 2,08 (6 H-s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 1,8 - 2,9 (3 H-m, protones en 1' y 2'); 1,26 (3 H-d, 2- CH_3 , J = 6,5 Hz); 0,66 (3 H-d, CH_3 de la cadena lateral, J = 6,5 Hz).

25 El compuesto de la fórmula III se prepara mediante reacción de la fenilhidrazona de 2-dimetilamino-4-fenil-hexanona-5 con cloruro de zinc anhidro en etanol a temperaturas de hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción. El compuesto de la fórmula III manifiesta el siguiente espectro de RMN:

30 ^1H -RMN (CDCl_3 , 80 MHz, TMS como patrón interno):

30

11059

δ = 7,65 (1 H-d, 7-H, J = 7 Hz); 7,0 - 7,5 (8 H-m, H aromático); 2,12 (3 H-s, 2-CH₃); 2,06 (6 H-s; N(CH₃)₂); 1,7 - 2,9 (3 H-m; Protones en 1' y 2'); 0,64 (3 H-d; CH₃ de la cadena lateral, J = 6,5 Hz).

5

El diastereoisómero de la fórmula I y sus enantiómeros y sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles poseen valiosas propiedades farmacológicas. En el ensayo con animales actúan especialmente como antitusivos, el racemato y el (-)-enantiómero actúan al mismo tiempo como broncolíticos.

10

Los ensayos relacionados con la tos fueron realizados en ratas blancas despiertas (sexo: masculino). La provocación de tos se efectuó mediante inhalación de un aerosol de ácido cítrico al 7,5 % durante 2 minutos.

15

10 animales por dosis recibieron la sustancia en forma de suspensión en tilosa administrada por vía oral. La evaluación se efectuó a partir de la disminución porcentual media del número de golpes de tos 30 minutos después de la administración frente a los valores sin administración (Otros datos metodológicos: ENGELHORN y PUSCHMANN, *Arzneim. Forsch.* 13, 474-480, (1963)). La DE₅₀ es la dosis, después de cuya administración el número de golpes de tos es disminuido por término medio en la mitad; el cálculo se efectuó según el método de Lichtfield y Wilcoxon, Para el racemato se halló una DE₅₀ de 3,9 mg/kg por vía oral.

20

25

Según el método de Domenjoz (*Arch. Exp. Path. Pharmacol.* 215, 191 (1952)) el racemato y el (+)-enantiómero fueron comprobados en cuanto al efecto antitusivo en un gato y manifestaron en el margen de dosis de 0,5 hasta

30

2 mg/kg por vía intravenosa un efecto claramente antitusivo. El efecto broncolítico fue comprobado en cobayas según el método de KONZETT y ROSSLER (Arch. exp. Path. Pharmacol. 195, 71, (1940)). La reducción en 50% de los espasmos bronquiales provocados por acetilcolina se consiguió mediante inyección por vía intravenosa de 1,5 mg/kg del racemato, en el caso del (-) -enantiómero bastó ya 1 mg/kg para conseguir el mismo efecto.

Para la determinación de la toxicidad aguda se emplearon ratones de ambos sexos con un peso corporal de 20 g. 10 animales por dosis recibieron la sustancia administrada una sola vez. El cálculo de la DL_{50} , la dosis, después de cuya administración murió el 50% de los animales dentro del tiempo de observación, se efectuó según el método de LICHTFIELD y WILCOXON después de un tiempo de observación de 14 días:

Racemato DL_{50} por vía oral:	545 mg/kg
DL_{50} por vía intravenosa:	66 mg/kg
(+)-enantiómero DL_{50} por vía oral:	~ 500 mg/kg;
(-)-enantiómero por vía intravenosa:	~ 560 mg/kg;

Los siguientes ejemplos han de explicar más detalladamente la invención:

Ejemplo 1

2,3-dihidro-2-metil-3- \int 2-(dimetilamino)-propil \int -3-fenil-1H-indol-1-carboxaldehído racémico

46,0 g de trans-2,3-dihidro-2-metil-3- \int 2-(dimetilamino)-propil \int -3-fenil-1H-indol (punto de fusión: 122-124°C) se disuelven en 500 ml de tolueno y se añaden con agitación vigorosa 45 ml de ácido fórmico al 99%. Con agitación vigorosa

5 sa adicional se calienta durante 3 horas a reflujo. Después se añaden adicionalmente 20 ml más de ácido fórmico y se lleva de nuevo a ebullición a reflujo durante 2 horas. Se separan por destilación en el vacío de trompa de agua los componentes volátiles, se recoge el residuo oleoso en un poco de agua y se transforma el formiato en la base libre con solución fría de carbonato de potasio al 20%.

10 Con enfriamiento se añade más cantidad de carbonato de potasio sólido y se extrae por agitación la carga tres veces cada vez con 200 ml de cloruro de metileno. Después de secar la fase orgánica con sulfato de sodio la solución es filtrada, es concentrada, y se recoge el residuo oleoso en 80 ml de hexano caliente a una temperatura de 60°C. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente se inocular con algunos cristales la base llevada a cristalización en un tubo de ensayo. Se deja reposar durante 2 horas con enfriamiento por hielo, los cristales son filtrados con succión de modo intenso y nítido y se lavan posteriormente con un poco de hexano enfriado con hielo:

20 Rendimiento: 94% de la teoría, punto de fusión: 71-72°C.
46,0 g de la base se disuelven en 100 ml de éster etílico de ácido acético y acetona (9:1) y se añade una solución de 13,5 g de ácido metenosulfónico en 50 ml de la misma mezcla. Se filtra con succión la papilla cristalina precipitada, enfriada con hielo, después se lleva a ebullición el
25 cristalizado con éster etílico de ácido acético con agitación vigorosa, los cristales son filtrados con succión, todavía en estado caliente, y son secados en vacío a 100°C.

Punto de fusión: 169-171°C

30 Correspondientemente se obtuvo el clorhidrato,

punto de fusión: 178-180°C.

Ejemplo 2

2,3-dihidro-2-metil-3- γ -2-(dimetilamino)-propil- γ -3-fenil-1H
indol-1-carboxaldehído racémico

30,0 g de anhídrido de ácido acético y 18,0 g de ácido fórmico (al 99%) se agitan durante 3 horas a 50°C. Después de enfriar se añade el anhídrido mixto a 4,0 g de trans-2,3-dihidro-2-metil-3- γ -2-(dimetilamino)-propil- γ -3-fenil-1H-indol (punto de fusión: 122-124°C), se agita durante 4 horas a temperatura ambiente, la solución de reacción es descompuesta con hielo, se alcaliniza la solución con carbonato de potasio y la base obtenida es extraída por agitación con éter. La fase etérea separada es secada con carbonato de potasio, es separada por filtración y las porciones volátiles son evaporadas en un baño de agua. Se disuelve el residuo oleoso en hexano y en algunas gotas de éter y se recristaliza la base con enfriamiento.

Rendimiento: 4,0 g, punto de fusión: 71-72°C.

Ejemplo 3

2,3-dihidro-2-metil-3- γ -2-(dimetilamino)-propil- γ -3-fenil-1H-indol-1-carboxaldehído racémico

8,0 g de dicitclohexilcarbodiimida son disueltos en 100 ml de acetona seca, se añaden 2 ml de ácido fórmico (al 99%) y la carga de reacción es mezclada con una solución de 3,0 g de trans-2,3-dihidro-2-metil-3- γ -2-(dimetilamino)-propil- γ -3-fenil-1H-indol (punto de fusión 122-124°C) en 20 ml de acetona seca. La solución bien agi-

tada a fondo se deja reposar durante 4 horas a temperatura ambiente. Se separa por filtración respecto de la diciclohexilurea resultante y se concentra por evaporación el filtrado en acetona. El residuo se reparte entre solución al 20% de carbonato de potasio, fría, y éter, la capa etérea separada es filtrada y concentrada después del secado con sulfato de sodio anhidro. El residuo oleoso se disuelve en 5 ml de hexano y se mezcla con algunas gotas de éter. El precipitado obtenido después de enfriar con hielo es filtrado con succión y lavado con hexano frío. Rendimiento: 2,1 g, punto de fusión: 71-72°C.

Ejemplo 4

2,3-dihidro-2-metil-3- γ -2-(dimetilamino)-propil-3-fenil-1H-indol-1-carboxaldehído racémico

5,0 g de 2,3-dihidro-2-metil-3- γ -2-(dimetilamino)-propil-3-fenil-1H-indol (punto de fusión: 122-124°C) son disueltos en 100 ml de éster etílico de ácido fórmico y calentados en un recipiente de presión durante 12 horas a 120°C. Después de enfriar, se transfiere la mezcla de reacción a un matraz de destilación y los componentes volátiles son separados por destilación en el vacío de trompa de agua. El aceite remanente repartido entre solución saturada de carbonato de potasio fría, y éter. La capa etérea se separa, se seca con sulfato de sodio, se filtra y el éter es separado por evaporación. El residuo se recoge en 10 ml de hexano, que está mezclado con 5 gotas de éter. Después de enfriar con hielo precipita la base. Rendimiento: 4,5 g, punto de fusión: 71-72°C.

El metano-sulfonato preparado a partir de ello

tiene un punto de fusión de 169-171°C.

El mismo compuesto de punto de fusión 71-72°C se obtiene con el mismo rendimiento en el caso de utilizarse éster metílico de ácido fórmico, éster n-propílico de ácido fórmico, éster n-butílico de ácido fórmico, éster n-amílico de ácido fórmico y éster bencílico de ácido fórmico, en lugar de éster etílico de ácido fórmico.

Ejemplo 5

2,3-dihidro-2-metil-3- γ -2-(dimetilamino)-propil-7-3-fenil-1H-indol-1-carboxaldehído racémico

5,0 g de 2-metil-3- γ -2-(dimetilamino)-propil-7-3-fenil-3H-indol (compuesto de la fórmula III con el punto de fusión 102°C) son disueltos en 80 ml de ácido fórmico (al 99%) e hidrogenados en presencia de 1,0 g de catalizador de paladio al 10% sobre carbón a 35°C y una presión de hidrógeno de 5 bares. Después de haberse completado la absorción de hidrógeno se separa por filtración del catalizador y se calienta el filtrado durante 3 horas a ebullición. A continuación se concentra por evaporación la solución, se disuelve el residuo en agua; se mezcla la solución con carbonato de potasio y se extrae la base con éter. La misma es aislada, tal como se describe en el ejemplo 4.

Rendimiento: 2,5 g, punto de fusión: 71-72°C.

Ejemplo 6

2,3-dihidro-2-metil-3- β -(dimetilamino)-propil-7-3-fenil-1H-indol-1-carboxaldehído racémico

Se disuelven 2,0 g de carbonildiimidazol en 40

5 ml de cloruro de metileno anhidro y se mezclan con la solución de 1,0 g de ácido fórmico al 99% en 5 ml de cloruro de metileno. Se deja reposar durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se añaden gota a gota 2,8 g de 2,3-dihidro-2-metil-3- γ -2-(dimetilamino)-propil-3-fenil-1H-indol, disueltos en 10 ml de cloruro de metileno, y se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente. Después se concentra la solución por evaporación, el residuo se reparte entre solución fría de carbonato de potasio y éter y se aísla la base deseada, tal como se describe en el ejemplo 4.

Rendimiento: 1,5 g. punto de fusión: 71-72°C.

Ejemplo 7

15 (+)-2,3-dihidro-2-metil-3- γ -2-(dimetilamino)-propil-3-fenil-1H-indol-1-carboxaldehído

20 Se procede tal como en el caso del ejemplo 1, con la diferencia de que se utiliza (+)-2,3-dihidro-2-metil-3- γ -2-(dimetilamino)-propil-3-fenil-1H-indol (base oleosa, descrita en la DE-OS 1 931 477, ejemplo 2b) en lugar del racemato.

La base ópticamente activa resultante es transformada en el metano-sulfonato, el cual tiene un punto de fusión de 178-180°C.

25 $[\alpha]_D^{20} = +96^\circ$ (c = 1; 1 dm; etanol puro)

Ejemplo 8

30 (-)-2,3-dihidro-2-metil-3- γ -2-(dimetilamino)-propil-3-fenil-1H-indol-1-carboxaldehído

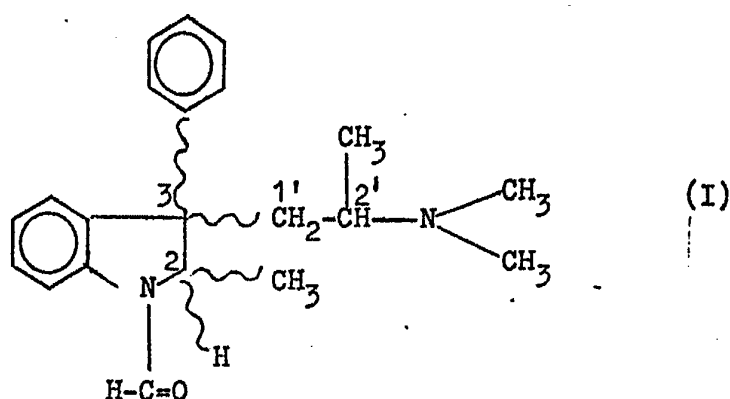
Preparación análogamente al ejemplo 1, sólo que se utiliza (-)-2,3-dihidro-2-metil-3- α -(dimetilamino)-propil-7- β -fenil-1H-indol (base oleosa, descrita en la DE-OS 1 931 477, ejemplo 2c) en lugar del racemato. El metano-sulfonato tiene un punto de fusión de 178-180°C.

5

$[\alpha]_D^{20} = -97,4^\circ$ (C=1; ldm; etanol puro).

REIVINDICACIONES

12.- Procedimiento para la preparación de un
2,3-dihidro-2-metil-3-[2-(dimetileamino)-propil]-fenil-1H-
indol-1-carboxaldehído racémico de la fórmula I



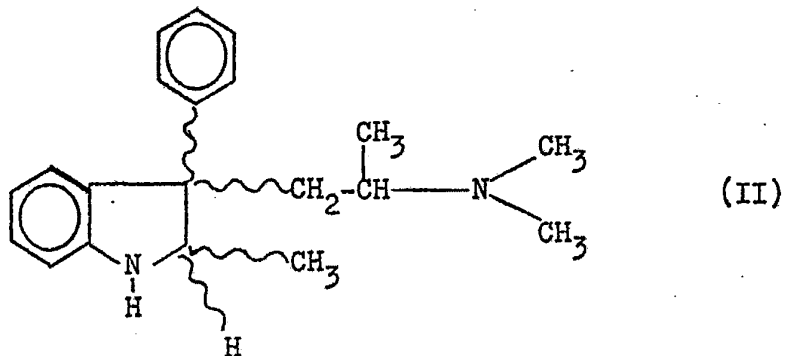
con el punto de fusión de 71-72°C, caracterizado por los
siguientes datos de $^1\text{H-RMN}$: (d_6 -DMSO, 90 MHz, TMS como
patrón interno):

a) 400 K: δ = 8,63 (1H-s, CHO); 7,0 - 7,7 (9H-m, H aromá-
tico); 4,65 (1H-q, 2-H, J = 6Hz); 1,76 -
2,5 (3H-m, protones en 1' y 2') 2,03 (6H-s,
N(CH₃)₂); 1,38 (3H-d, 2-CH₃, J = 6Hz); 0,66
(3H-d, CH₃ de la cadena lateral J = 6Hz)

b) 300 K: δ = 8,48 y 8,82 (en cada caso s, juntamente 1H);
7,6 - 8,05 (1H-m, H aromático) 7,0 - 7,5
(8H-m, H aromático); 4,52 y 4,86 (en cada
caso q, juntamente 1H, J = 6Hz); 1,7 -
2,75 (9H-m); 1,37 y 1,22 (en cada caso de,

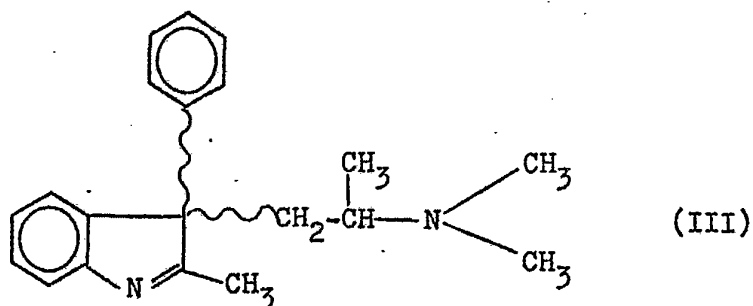
juntamente 3H, J = 6Hz); 0,5 - 0,8 (3H-m, eventualmente doble doblete)

y sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos, y sus enantiómeros, caracterizado porque se formula el correspondiente 2,3-dihidro-2-metil-3-
 5 [2-(dimetilamino)-propil]-3-fenil-1H-indol de la fórmula II



15 y eventualmente el compuesto obtenido de esta manera es transformado en sus sales fisiológicamente compatibles por medio de ácidos inorgánicos u orgánicos.

20 2ª.- Procedimiento conforme a la reivindicación 1ª, caracterizado porque se formula por reducción el 3H-indol de la fórmula III



30

11059

1 en presencia de un catalizador de metal noble, con hidró-
geno y ácido fórmico.

3ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN
2,3-DIHIDRO-2-METIL-3-2-(DIMETILAMINO)-PROPIL-7-FENIL-1H-
5 -INDOL-1-CARBOXALDEHIDO RACEMICO.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de dieciséis hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

10

Madrid, 13 JUN 1979

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder.

15

20

25

30