



PATENTE DE INVENCION

Clase 1077

25 14 29

Memoria Descriptiva

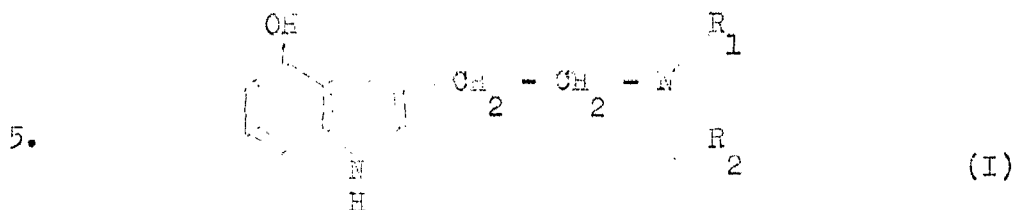
sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de indol".

=====

Salicitante: SANDOZ A.G. , Basilea, SUIZA.-

Se ha descubierto que se pueden lograr nuevos derivados de indol de la fórmula general I



25 14 29



donde R₁ y R₂ significan grupos alquílicos iguales o distintos con 1 hasta 4 átomos de carbono ó junto con el átomo de nitrógeno un anillo piperidínico, si un indol sustituidos de la fórmula general II

5.



donde X significa un grupo de protección ulteriormente dissociable, se reaccionan con dihalogenuro del ácido oxálico y después con una amina secundaria de la fórmula general III

10.



15.

donde R₁ y R₂ tienen el mismo significado como arriba, el producto de reacción se reduce y el grupo protegido se disocia según métodos conocidos.

20.

Los nuevos derivados del indol de la fórmula I son, a temperatura de ambiente, compuestos sólidos, cristalizados y forman con ácidos inorgánicos y orgánicos sales estables solubles en agua. Con la reacción según Keller (Acido acético glacial conteniendo cloruro de hierro III y ácido sulfúrico conc.) dan una reacción de color positiva.

25.

Los nuevos compuestos se caracterizan por interesantes propiedades farmacodinámicas de aplicación terapéutica. Especialmente ejercen una estimulación del sistema nervioso simpático central, lo

30.

25 14 29

13



- que se manifiesta en midriasis, aumento de la presión sanguínea, aumento de la temperatura y aumento de la glucemia, así como una retención de la actividad del intestino. Además fomentan los reflejos espinales. Simultáneamente, las sustancias actúan en ligero grado tranquilizadoras e impulso-retentivas. Debido a sus propiedades sedantes y central vegetativas e impulso-retentivas se pueden emplear para el tratamientos de distintas enfermedades psíquicas, tales como, ante todo, neurosis forzosas así como depresiones, malestares y estados de miedos de genesis neurótica y psicótica. Los nuevos derivados de indol de la fórmula I muestran una toxicidad muy reducida. Prácticamente se absorben casi cuantitativamente por el organismo y se emplean preferentemente para administración peroral, pero igualmente se pueden administrar en forma subcutánea intramuscular o intravenosa. Se han de emplear en la terapia, pero también son valiosos productos intermedios para la preparación de medicamentos.
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.

El procedimiento se efectúa preferentemente de la siguiente manera:

- Se disuelve por ejemplo, 4-benciloxi-indol (fórmula II: X = bencilo) en éter, a baja temperatura se mezcla la solución primeramente con cloruro oxalílico y después con amina dimetílica libre de agua y terminada la reacción se filtra el producto de reacción a temperatura de ambiente, lavándose entonces con agua el cloruro amónico sustituido que se obtiene como producto secundario.
- 25.
 - 30.

25 14 29



5. El amida dimetilica del ácido [4-benciloxi-indolilo-(3)]-glicoxílico obtenido se reduce con hidruro de litio-aluminio en dioxano abs., el producto de reducción se aísla según el método usual y se libera la base. Para la diasociación del grupo bencilico se agita la 4-benciloxi-dimetilo-triptamina, en solución metanólica, con paladio en una atmósfera de hidrógeno. Terminada la recepción de hidrógeno se puede limpiar el compuesto por ejemplo, por sublimación en alto vacío o por cristalización.

10.

En los siguientes ejemplos, que aclaran la ejecución del procedimiento, pero que en ninguna forma limitan el mérgen de la invención, se indican las temperaturas en grados Celsio. Los puntos de fusión están sin corregir.

15.

Ejemplo 1: 4-hidroxi-dimetilotriptamina

12 g. de 4-benciloxi-indol se disuelven en 300cm³ de éter y agitando a una temperatura de 0 - 3º se gotean 9,6 g. de cloruro oxálico. 30 minutos después de terminado el goteo se agregan, enfriando con hielo y agitando lentamente 20 g. de amina dimetilica libre de agua, se agita aún durante algunos minutos a temperatura de ambiente y se filtra. La precipitación se lava bien con agua y la parte insoluble en agua se seca en vacío. Se obtiene un polvo cristalino amarillento que se recristaliza de una mezcla de benzol/metanol bajo lenta adición de éter de petróleo. P.F. 148-150º. Una solución de 4 g. de la amida dimetilica del ácido [4-benciloxi-indolilo-(3)]-glicoxílico obtenido en 80cm³ de

20.

25.

30.



25 14 29

- dioxano abs. se gotean, agitando enérgicamente, a una solución de 5 g. de LiAlH_4 en 100 cm^3 de dioxano abs. y la mezcla se agita al reflujo durante 24 horas a temperatura de ebullición. El complejo
5. y el agente de reducción en exceso se descomponen con metanol y solución de sulfato sódico saturada, se filtra, el filtrado se agita entre solución de ácido tártrico y éter. Después de la liberación usual y aislamiento de la base se obtiene un aceite
10. solidificante que para la separación de los productos secundarios se filtra en solución benzólica a través de una columna de óxido de aluminio. De esta manera se obtiene un aceite incoloro que de éter/éter de petróleo cristaliza en prismas del punto de
15. fusión $119-121^\circ$.

- Una solución de 4 g. de 4-benciloxi-dimetilotriptamina en 100 cm^3 de metanol se agita con 2 g. de paladio sobre vehículo de óxido de aluminio e hidrógeno. Terminada la recepción de hidrógeno se evapora el filtrado hasta secar. El residuo se sublima en alto vacío a 130° y se obtiene así la 4-hidroxi-dimetilotriptamina blanca como la nieve que funde a $173-176^\circ$. Reacción de color seg. Keller : azul.
- 20.

Ejemplo 2: 4-hidroxi-dietilotriptamina

25. Una solución de 5 g. de 4-benciloxi-indol en 120 cm^3 de éter se mezcla a -5 hasta -7° , agitando, con 4 cm^3 de cloruro oxalílico. La mezcla se deja reposar durante 1 hora a -5° y entonces, a esta temperatura se gotean, agitando, una solución de
30. 20 cm^3 de amina dietilica libre de agua en 20 cm^3

25 14 29



- de éter. Después de 2 horas se filtra, la precipitación se lava con agua y el amida dietílica del ácido \lceil 4-benciloxi-indolilo-(3) \rceil -glicoxílico, insoluble en agua, se recristaliza de alcohol. P.F. 117-119°.
- 5.
- 6,3 g. de LiAlH_4 se disuelven en 150 cm^3 de dioxano abs., a temperatura de ebullición se gotea agitando una solución de 4,9 g. de amida dietílica del ácido \lceil 4-benciloxi-indolilo-(3) \rceil -glicoxílico y se hierve al reflujo durante 24 horas. A continuación se mezcla con metanol y solución de sulfato sódico saturado, se filtra, y el filtrado se agita entre éter y solución de ácido tartárico 0,5-n. Después de la liberación y aislamiento usual de las bases se filtra primero la 4-benciloxi-dietilotriptamina en bruto en solución benzólica a través de una columna de óxido de aluminio y a continuación se recristaliza de benzol. P.F. 100-101°. Una solución de 2,3 g. de 4-benciloxi-dietilotriptamina en 50 cm^3 de metanol se agita con 2 g. de paladio sobre vehículo de óxido de aluminio e hidrógeno. Terminada la recepción de hidrógeno se filtra, el filtrado se evapora hasta secar, la 4-hidroxi-dietilotriptamina se destila en alto vacío y el destilado se recristaliza de éter. P.F. 99-101°.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Ejemplo 3: 4-hidroxi-3-(piperidino-etilo)-indol.

- En una solución de 10 g. de 4-benciloxi-indol en 200 cm^3 de éter abs. se gotean, a 0° , 3 cm^3 de cloruro oxalílico en 70 cm^3 de éter, se agita aún durante 30 minutos a temperatura de ambiente y
- 30.

251429



entonces, enfriando, se agregan 40 cm³ de piperidina y 50 cm³ de éter. Después de reposar durante 2 horas a temperatura de ambiente se filtra la precipitación y se agita entre agua y cloroformo. La solución cloroformica deja al evaporar, el piperiduro puro del ácido \angle 4-benciloxi-indolilo-(3) γ -glicólico del P.F. 132-137°.

10. 7,1 g. de piperiduro del ácido \angle 4-benciloxi-indolilo-(3) γ -glicólico en 250 cm³ de dioxano abs. hirviendo se agitan con 8,7 g. de LiAlH₄, a continuación se destruye el exceso en agente de reducción con metanol y solución de sulfato sódico saturada, se filtra, el filtrado se agita entre éter y solución de ácido tártrico. El 4-benciloxi-3-(piperidino-15. -etilo)-indol, liberado y aislado de la fase ácida en la forma usual, se recristaliza de éster acético. P.F. 126-128°.

20. 3,6 g. de 4-benciloxi-3-(piperidino-etilo)-indol se agitan en 100 cm³ de metanol con 3,4 g. de catalizado de paladio sobre vehículo de óxido de aluminio e hidrógeno hasta que pare la recepción de hidrógeno. Se filtra del catalizador, el filtrado se evapora hasta secar y el 4-hidroxi-3-(piperidino-25. -etilo)-indol se recristaliza de éster acético. Placas pasivas del P.F. 182-183°.

Reacción de color seg. Keller: verde.

251429

13



N O T A

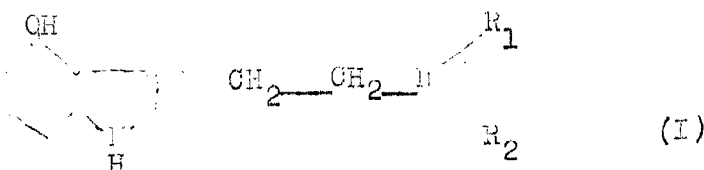
Descrita suficientemente la naturaleza del

invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente

- 5. indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las solicitudes presentadas en Suiza con fecha 12 de Septiembre de 1958, 16 Enero 1959 y 27 febrero 1959 y bajo los números siguientes: 63874, 68425 y 70154, acogiéndose, por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España de "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del indol"; caracterizándose por lo siguiente:

1a.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de indol de la fórmula general I

20.



25. donde R₁ y R₂, significan grupos alquílicos iguales o distintos con 1 hasta 4 átomos de carbono o junto con el átomo de nitrógeno un anillo piperidínico, caracterizado, porque un indol sustituido de la fórmula general II

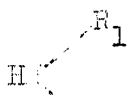


251429



donde N significa un grupo de protección ulteriormente dissociable, se reacciona con un dihalogenuro del ácido oxálico y después con una amina de la fórmula general III

5.



R₂

(III)

donde R₁ y R₂ tienen el mismo significado que arriba, el producto de reacción se reduce y el grupo protegido se disocia según métodos conocidos.

10.

28.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de indol; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

15.

Esta memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

13 AGO. 1959

SANJOZ A.G.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET