

257146

PATENTE DE INVENCION

Case 1145.

257146



6 APR 1955

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos derivados indólicos básicos".

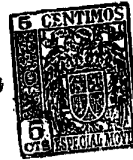
=====

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

La presente invención se refiere a nuevos derivados indólicos básicos y sus sales, así como un procedimiento para su obtención. Los nuevos compuestos corresponden a la fórmula general I (véase hoja de fórmulas) en la cual R_1 está por un átomo de hidrógeno o un

5.

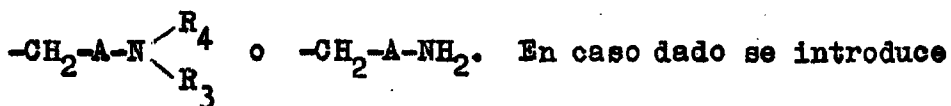


257.40

grupo aralquílico y R_2 por un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico bajo o un grupo aralquílico, R_3 y R_4 pueden ser iguales o distintos y cada uno significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico bajo y A está por un grupo alquilénico con máximo 3 átomos de carbono, donde A y R_2 juntos, por lo menos deben contener 2 átomos de carbono si R_3 y R_4 , cada uno, significan un grupo alquílico.

El procedimiento se puede caracterizar de la siguiente manera:

10. Se parte fundamentalmente de un 4-hidroxi-indol, en caso dado sustituido alquílicamente o aralquílicamente en la posición 1, cuya función hidroxílica está protegida, para la ulterior secuencia de reacción, por un grupo aralquílico R_1' , preferentemente el resto bencílico. En el indol se forma escalonadamente en la posición 3, según métodos conocidos, una cadena de carbono con una función de nitrógeno al final y, a continuación, se modifica por reducción a la cadena lateral deseada de la fórmula



20. en el compuesto obtenido un sustituyente alquílico o aralquílico en la posición 1 y/o la función hidroxílica se libera del grupo aralquílico, o del resto bencílico, según métodos conocidos.

25. Para la obtención de los compuestos de la fórmula I, sustituidos en la posición 1 por un grupo alquílico o aralquílico (R_2 = alquilo bajo o aralquilo), se partirá, por regla general, de materiales iniciales que ya contengan el sustituyente deseado, es decir, de un 4-aralcoxi-indol



257146

- (variante del procedimiento 4) o 4-aralcoxi-indolilo(3)-acetonitrilo (variante del procedimiento 2) adecuadamente sustituido en la posición 1. El sustituyente R_2 se puede introducir también en la molécula en una etapa ulterior, por
5. ejemplo en un indolilo(3)-acetonitrilo de la fórmula IV insustituído en la posición 1 ($R_2 = H$) (variante del procedimiento 2) o en un compuesto de la fórmula III resp. VI, donde $R_2 = H$ (variante del procedimiento 1 y 2). Para la selección de una u otra posibilidad se dirigirá uno
10. por ejemplo según las materias iniciales disponibles o según los puntos de vista de la preparación. Naturalmente cualquier variante del procedimiento es sin embargo también adecuada para la obtención de productos finales de la fórmula I insustituídos en la posición 1.
15. 1.
- a) De acuerdo con la primera variante del procedimiento de la invención se parte de un 4-aralcoxi-indol, preferentemente de 4-benciloxi-indol [A. Stoll et al., Helv. Chim. Acta 38, 1452 (1955)]7. El empleo del resto
20. bencilico como grupo protector, resp. del 4-benciloxi-indol como material inicial, representa sin embargo solo una forma de ejecución preferida del procedimiento y la invención abarca asimismo otros grupos aralquílicos, tales como por ejemplo el resto benzhidrílico y otros,
25. que ulteriormente se pueden disociar con facilidad. El 4-benciloxi-indol se disuelve en éter abs. y se reacciona con un halogenuro de magnesio alquílico a un halogenuro de magnesio 4-benciloxi-indolílico. Mediante calentamiento se completa la reacción y entonces se gotea un halogenuro
30. de ácido halógeno-carboxílico de la fórmula $X_1-CO-A-X_2$,

257.46



- donde X_1 y X_2 están por átomos de halógeno iguales o distintos, por ejemplo en solución etérica. El producto de reacción se trata, sin disolvente o en presencia de un disolvente inerte orgánico, tal como cloroformo, tetraclorocarbono, benzol y otros, preferentemente a temperatura más elevada, con un compuesto nitrogenado de la fórmula $\text{HN} \begin{matrix} \text{R}_4 \\ \text{R}_3 \end{matrix}$. La indolilo(3)-cetona básica formada, de la fórmula general II, se disuelve en un disolvente orgánico inerte, tal como tetrahidrofurano, dioxano y otros,
5. y se reduce a una temperatura de 50-110° con hidruro de litio-aluminio a un compuesto de la fórmula general III. En caso deseado, se disocia el grupo aralquílico, resp. el resto bencílico R_1' , por ejemplo por reducción mediante hidrógeno catalíticamente activado, preferentemente con un catalizador de paladio y en solución alcohólica.
10. b) Para la obtención de compuestos de la fórmula general I, que en el átomo indol-nitrógeno estén sustituidos por un grupo alquílico o aralquílico, se pueden introducir, según la invención, los sustituyentes deseados en el
15. compuesto arriba obtenido de la fórmula general III. Para ello se disuelve preferentemente el compuesto en amoníaco líquido, que contenga 1 equivalente de amida sódica o potásica, y después de reposar brevemente se agrega el halogenuro alquílico o aralquílico, en caso dado disuelto
20. en éter, de la fórmula $\text{R}_2\text{-Hal}$. Aquí se debe evitar un exceso de los halogenuros bencílicos muy reaccionables, ya que sinó se puede presentar simultáneamente una cuaternización del átomo de nitrógeno terciario de la cadena lateral. Después de la elaboración usual se cro-
- 25.

257.46



matografía el compuesto obtenido en una columna de óxido de aluminio. En caso dado, se puede, a continuación, librar la función hidroxílica del grupo aralquílico R_1' como arriba descrito.

5.

2.

- a) En una segunda variante del procedimiento según la invención se parte de un indolilo(3)-acetonitrilo de la fórmula general IV en la cual R_1' está por un grupo aralquílico, preferentemente el resto bencílico y R_2 significa hidrógeno, alquilo bajo o aralquilo. El nitrilo se saponiza mediante tratamiento con álcali al correspondiente ácido carboxílico y éste se transforma, por ejemplo con cloruro tionílico o pentacloruro de fósforo, en el cloruro del ácido. El ácido carboxílico se puede también esterizar con un diazocalcano, reaccionar el éster mediante hervor con hidracina libre de agua al hidrazuro del ácido y el hidrazuro transformarse con ácido nitroso en el azuro del ácido. El cloruro del ácido o azuro del ácido preferentemente no se aísla, sino que se mezcla directamente con una amina alquílica primaria o secundaria o con amoníaco, por ejemplo en solución etérica. La amida del ácido insustituída de la fórmula V, donde R_3 y R_4 = hidrógeno se puede obtener también directamente del nitrilo de la fórmula IV mediante saponificación alcalina suave. La amida del ácido obtenida de la fórmula general V se reduce en solución de éter, tetrahidrofurano o dioxano con hidruro de litio-aluminio a una temperatura de 35 hasta unos 60°. La duración de reacción óptima es de 2 hasta 5 horas. Si la duración de reacción es más larga, o las temperaturas más elevadas, se disocia más o menos
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

257.46



- ampliamente el resto bencílico preferentemente empleado como grupo de protección. En caso deseado se puede en el derivado indólico básico obtenido en la reducción de arriba, de la fórmula general VI, disociar el grupo protector de la función hidroxílica R_1' , según el mismo método como descrito al final de la primera variante del procedimiento.
5. Mientras que el mismo 4-benciloxi-indolilo(3)-acetonitrilo ya es conocido [A.Stoll et al., Helv.Chim. Acta 38, 1452 (1955)] los productos de sustitución en la posición 1 son compuestos nuevos. Su obtención se efectúa por ejemplo en forma similar a lo indicado en la literatura señalada, de un 4-benciloxi-indolil adecuadamente sustituido en la posición 1 (obtención, véase variante del procedimiento 4): se reacciona el indol, a través de una reacción según Mannich con formaldehído y una amina secundaria, a un compuesto 1,4-disustituido del tipo de gramina y éste se trata con un halogenuro alquílico y el compuesto cuaternario obtenido con un cianuro alcalino. Según la
10. presente invención se obtienen también los nuevos compuestos de la fórmula IV, donde R_2 = alquilo bajo o aralquilo, introduciendo el sustituyente R_2 deseado en el 4-benciloxi-indolilo(3)-acetonitrilo de la siguiente manera: Se trata el nitrilo, bien en amoníaco líquido
15. con un yoduro alquílico o aralquílico en presencia de una amida alcalina, o bien en un disolvente orgánico inerte, preferentemente en presencia de formamida dimetánica, con un halogenuro alquílico o aralquílico a temperatura más elevada, preferentemente entre 50 y 100°, y
20. en presencia de aceptador de protones, preferentemente
- 25.
- 30.

176 FEB 1953



257:46

hidruro sódico.

- b) Si de un nitrilo de la fórmula general IV se desean obtener compuestos de la fórmula general I, en los cuales la cadena lateral lleve un grupo amínico libre (R_3 y $R_4 = H$), se le puede saponizar - como descrito bajo 2a) - al ácido carboxílico, transformar éste, a través del cloruro del ácido o azuro del ácido, con amoníaco al amida del ácido o también saponificar el nitrilo directamente al amida del ácido y reducir este último. Para este caso la invención ofrece un camino más corto y preferido. Para ello se reduce el nitrilo de la fórmula IV directamente a compuestos de la fórmula general VII de los cuales, si se desea, se disocia el grupo protector de la función hidroxílica R_1' . La reducción se efectúa con hidruro de litio-aluminio preferentemente en amoníaco metanólico, mediante agitación con hidrógeno, en presencia de níquel Raney.

3.

- Una tercera variante según la presente invención, consiste en que un derivado indólico básico de la fórmula general VIII, en la cual R_1' está por un grupo aralquílico, preferentemente un resto benoílico, y R por un grupo dialquiloamínico o el resto de una amina cíclica secundaria, se trata, en presencia de un aceptador de protones, con un nitro-alcano de la fórmula $H-A-NO_2$, donde A posee el significado indicado al principio. Como aceptador de protones se puede emplear un hidróxido alcalino, un alcoholato alcalino o preferentemente un metal alcalino. Se calienta al reflujo, en caso dado en una atmósfera inerte, hasta terminar la disociación de la amina secundaria HR, se filtra, se evapora hasta secar, y el derivado



257148

- nítrico formado, de la fórmula general IX se limpia mediante cristalización de un disolvente adecuado o por cromatografía en una columna de óxido de aluminio. La reducción del derivado nitro a la amina correspondiente de la fórmula general X se efectúa, por ejemplo, con una esponja de cobre-cinc, o catalíticamente, preferentemente por agitación en solución metanólica con hidrógeno en presencia de níquel Raney. En caso deseado se puede disociar en el compuesto de la fórmula X obtenido el grupo protector de la función hidroxílica R_1' .

El material inicial empleado preferentemente para esta variante del procedimiento, la 4-benciloxigramina, ya se ha descrito con anterioridad [A. Stoll et. al. Helv. Chim. Acta 38, 1452 (1955)]7.

15.

4.

- Según una cuarta variante del procedimiento de la presente invención se parte de un 4-aralcoxi-indol, en caso dado sustituido en la posición 1 alquílica o aralquílicamente. Se transforma primeramente en un aldehído indolífico(3) sustituido de la fórmula general XI, preferentemente por tratamiento con formamida dimetílica y oxiclóruo de fósforo, y el aldehído se calienta en presencia de un medio de condensación disociador de agua, tal como acetato amónico o piperidina, con un nitroalcano de la fórmula $H-A-NO_2$, donde A tiene el significado arriba indicado. El compuesto nitro formado de la fórmula general XII, donde A' está por un grupo alquilidénífico se reduce a un derivado indólico básico de la fórmula general VII. La reducción se efectúa preferentemente por tratamiento con hidruo de litio-aluminio en un disolvente inerte,



257146

tal como dioxano, tetrahidrofurano y otros, y a temperatura más elevada, por ejemplo 50-100°. En el compuesto de la fórmula VII se puede, si se desea, disociar el grupo protector de la función hidroxílica R_1' .

5. Los 4-benciloxi-indoles sustituidos en la posición 1 son asimismo compuestos nuevos. Se obtienen reaccionando el 4-benciloxi-indol, en amoníaco líquido, con un halogenuro alquílico o aralquílico en presencia de un amida alcalina o en un disolvente orgánico inerte, tal como benzol, toluol, xilol y otros, con el medio deseado de alquilización o aralquilización en presencia de un aceptador de protones, tal como hidruro sódico, una amida alcalina o un alcoholato alcalino, preferentemente a temperatura más elevada y en una atmósfera inerte.
- 10.
15. Los nuevos derivados indólicos, descritos en los siguientes ejemplos, son compuestos sólidos cristalizados a temperatura de ambiente. En disolventes orgánicos son moderada hasta facilmente, y en agua, por el contrario, difícilmente solubles. Con ácidos inorgánicos y orgánicos forman sales estables, cristalizadas a temperatura de ambiente, en agua por lo general de buena solubilidad.
20. Con la reacción según Keller (ácido acético glacial conteniendo cloruro de hierro III y ácido sulfúrico conc.) dan una reacción de color positiva. La reacción de color según van Urk (aldehído p-dimetilcamino-bencilico con ácido sulfúrico diluido) es positiva en la mayoría de los casos.
25. Los nuevos derivados indólicos básicos se caracterizan en el animal por interesantes propiedades farmacodinámicas. Ejercen especialmente una estimulación del
- 30.



257.46

- sistema nervioso simpático central, que se expresa en midriásis, incremento de la presión sanguínea, aumento de la temperatura y del azúcar de la sangre, así como una retención de la actividad del intestino. Además
5. muestran claras propiedades serotonina-antagonísticas y fomentan los reflejos espinales. Simultáneamente actúan las sustancias en reducido grado tranquilizadoras y restrictivas del impulso. Además pueden restringir los efectos sedantes y fomentadores de espasmos de la reserpina.
10. Debido a su efecto central sobre el sistema nervioso vegetativo y sus propiedades restrictivas del impulso, así como reserpina-antagonísticas se pueden emplear para el tratamiento de las más distintas enfermedades psíquicas, tales como, ante todo, de neurosis dominantes así como
15. de depresiones, desazones y estados de miedo de génesis neurótica y psíquica. Los compuestos muestran una toxicidad muy reducida. Se resorben por el organismo prácticamente en cantidad cuantitativa y, por lo tanto, se emplean preferentemente para la administración peroral, pero igualmente
20. subcutánea, intramuscular o intravenosamente. Se pueden emplear en la terapia, pero también son valiosos productos intermedios para la fabricación de medicamentos.

En los siguientes ejemplos, que aclaran la ejecución del procedimiento, y sin embargo no limitan en forma alguna el alcance de la invención, se indican las temperaturas en grados Celsio. Los puntos de fusión están sin corregir.

25.

EJEMPLO 1.

- 4-benciloxi-3-(2'-dimetilamino-propilo)-indol
30. De 4,8 g de virutas de magnesio se forma, con

257146



- 14,5 cm³ (34 g) de yoduro metílico y 300 cm³ de éter abs., la sal de Grignard y a continuación se gotea, agitando, a temperatura de ambiente, una solución de 22,3 g de 4-benciloxi-indol en 250 cm³ de éter abs. Se calienta durante 1½ horas hasta hervir, entonces se enfría a 0°, a esta temperatura se gotea una solución de 25,4 g de cloruro α-cloro-propionílico en 200 cm³ de éter abs. y se agita durante 30 minutos a 0° y, durante 2 horas, a temperatura de ambiente. Sin aislar el 4-benciloxi-3-(α-cloro-propionilo)-indol formado se agregan a 0°, agitando, 150 cm³ de solución dimetiloamínica alcohólica al 33 %, se deja reposar durante la noche y a continuación se mezcla enfriando con 250 cm³ de solución de cloruro amónico al 20%. Después de haberse disuelto toda la precipitación se agita entre cloroformo y solución ácido tártrico n, y la base liberada en forma usual de la solución ácido tártrica, se recibe en cloroformo. Después de secar y evaporar el cloroformo cristaliza el 4-benciloxi-3-(α-dimetilaminopropionilo)-indol de éster acético y a continuación de acetona. De acetona se obtienen drusas del punto de fusión 149-152°.
- Reacción de color según Keller: azul.
Reacción de color según van Urk: negativa.
En una solución hirviendo de 2,8 g de hidruro de litio-aluminio y 60 cm³ de dioxano abs. se gotea, agitando, una solución de 2,27 g de 4-benciloxi-3-(α-dimetilaminopropionilo)-indol en 140 cm³ de dioxano abs. y la mezcla se calienta durante 36 horas hasta hervir. A continuación se descompone mediante enfriamiento con hielo primero con 25 cm³ de metanol, después con 40 cm³

257146



de solución de sulfato sódico saturado. La precipitación se aspira, se lava con cloroformo, el filtrado se evapora y el producto en bruto se cromatografía en 50 veces la cantidad de óxido de aluminio. El 4-benciloxi-3-(2'-dimetilcamino-propilo)-indol se eluye de una columna con benzol abs. libre de alcohol. Se cristaliza de benzol/éter de petróleo. P.F. 126^a.

5.

Reacción decolor según Keller: verde.

10. Reacción de color según van Urk: azul, tirando a violeta.

EJEMPLO 2.

4-hidroxi-3-(2'-dimetilcamino-propilo)-indol

15. Primeramente se prepara el 4-benciloxi-3-(2'-dimetilcamino-propilo)-indol como descrito en el ejemplo anterior. Una solución de 480 mg de 4-benciloxi-3-(2'-dimetilcamino-propilo)-indol en 40 cm³ de metanol se agita con 300 mg de un catalizador que contenga 5 % de paladio sobre vehículo de óxido de aluminio hasta terminar la recepción de hidrógeno, en hidrógeno. El catalizador se

20. aspira, el metanol se destila y el residuo se cristaliza de éster acético; El 4-hidroxi-3-(2'-dimetilcamino-propilo)-indol forma tablitas oblicuas cuadradas del punto de fusión 138-139^a.

Reacción de color según Keller: azul grisáceo.

25. Reacción de color según van Urk: verde oscuro-tirando a violeta, después de reposar durante la noche, violeta.

EJEMPLO 3.

4-benciloxi-3-(3'-dimetilcamino-propilo)-indol

30. Según el mismo procedimiento como descrito en



257146

- el ejemplo 1 se prepara de 4-benciloxi-indol y cloruro β -cloro-propionílico el 4-benciloxi-3-(β -cloro-propionilo)-indol y mediante reacción con dimetilamina se transforma en el 4-benciloxi-3-(β -dimetilamino-propionilo)-indol;
5. Cubos del P.F. 131-132^o de acetona.
Reacción de color según Keller: azul oscuro.
Reacción de color según van Urk: azul claro, tirando a violeta.
De este se obtiene por reducción con hidruro
10. de litio-aluminio el 4-benciloxi-3-(3'-dimetilamino-propilo)-indol; de benzol/éter de petróleo prismas y agujas del P.F. 84-86^o.
Reacción de color según Keller: verde marrón.
Reacción de color según van Urk: azul.
15. EJEMPLO 4.
4-hidroxi-3-(3'-dimetilamino-propilo)-indol
Primeramente se prepara, como descrito en los ejemplos anteriores, el 4-benciloxi-3-(3'-dimetilamino-propilo)-indol; prismas y agujas del P.F. 84-86^o de
20. benzol/éter de petróleo.
662 mg de 4-benciloxi-3-(3'-dimetilamino-propilo)-indol, 400 mg de un catalizador que contenga 5% de paladio sobre vehículo de óxido de aluminio, se agitan en 50 cm³ de metanol con hidrógeno hasta terminar
25. la recepción de hidrógeno. El catalizador se aspira, el metanol se destila y el residuo se recristaliza de metanol/cloroformo. P.F. 196-199^o.
Reacción de color según Keller: primeramente verde sucio, después azul.
30. Reacción de color según van Urk: azul-violeta.



EJEMPLO 5.

257146

1-metilo-3-(2'-dimetilcamino-etilo)-4-benciloxi-indol

- Primeramente se reacciona, como descrito en el ejemplo 1 y 3, el bromuro de 4-benciloxi-indolilo-magnesio con cloruro del ácido clorcacético, el producto de reacción se trata con amina dimetilica y se reduce con hidruro de litio-aluminio. El 3-(2'-dimetilcamino-etilo)-4-benciloxi-indol cristaliza de éter/éter de petróleo en prismas del P.F. 119-121°.
10. Reacción de color según Keller: marrón oliva.
Reacción de color según van Urk: azul.
A una solución de amida potásica en amoníaco líquido, preparada de 165 mg de potasio, se le agregan 900 mg de 3-(2'-dimetilcamino-etilo)-4-benciloxi-indol,
15. se agita durante 30 minutos a -60°, se agrega 650 mg de yoduro metílico y después de otros 15 minutos se evapora el amoníaco. El residuo se agita entre agua y cloroformo, la capa clorofórmica se separa y el cloroformo se evapora. El producto en bruto así obtenido,
20. se cromatografía en una columna de óxido de aluminio, lavándose el 1-metilo-3-(2'-dimetilcamino-etilo)-4-benciloxi-indol con benzol en el filtrado. La substancia cristaliza de éter/éter de petróleo en barritas del P.F. 62-67°.
25. Reacción de color según Keller: verdoso, después ligeramente marrón.
Reacción de color según van Urk: ligeramente marrón.

257140



EJEMPLO 6.

1-metilo-3-(2'-dimetiloamino-etilo)-4-hidroxi-indol

Primeramente se prepara, como descrito en los ejemplos anteriores, el 1-metilo-3-(2'-dimetilcamino-etilo)-4-benciloxi-indol; barritas del P.F. 62-67° de éter/éter de petróleo.

5.

1,92 g de 1-metilo-3-(2'-dimetiloamino-etilo)-4-benciloxi-indol se disuelven en 15 cm³ de metanol y se agitan con 500 mg de un catalizador de paladio sobre vehículo de óxido de aluminio e hidrógeno hasta parar la recepción de hidrógeno. A continuación se filtra del catalizador y el disolvente se evapora. El 1-metilo-3-(2'-dimetilcamino-etilo)-4-hidroxi-indol cristaliza de metanol/éter en placas irregulares del P.F. 125-127°.

10.

15.

Reacción de color según Keller: gris.

Reacción de color según van Urk: verde.

EJEMPLO 7.

1-bencilo-3-(2'-dimetiloamino-etilo)-4-benciloxi-indol

A una solución de amida potásica -preparada de 1 g de potasio-amoníaco líquido se le agregan 3,3 g de 3-(2'-dimetilcamino-etilo)-4-benciloxi-indol, se agita aún durante unos 30 minutos a -60°, se agregan entonces 2,1 g de bromuro bencílico y después de otros 30 minutos se evapora el amoníaco. El residuo se agita entre amoníaco y cloroformo, el cloroformo se seca sobre sulfato sódico, se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de óxido de aluminio, con lo que se lava en el filtrado el 1-bencilo-3-(2'-dimetilcamino-etilo)-4-benciloxi-indol con benzol, que contiene 0,1% de etanol. Agujas del P.F. 87-88° de benzol/éter de petróleo.

20.

25.

30.



257-46

Reacción de color según Keller: verdoso, después ligeramente marrón.

Reacción de color según van Urk: marrón.

EJEMPLO 8.

5. 1-bencilo-3-(2'-dimetiloamino-etilo)-4-hidroxi-indol

Primeramente se prepara, como descrito en los ejemplos anteriores, el 1-bencilo-3-(2'-dimetiloamino-etilo)-4-benciloxi-indol. Agujas del P.F. 87-88^o de benzol/éter de petróleo.

10. Una solución de 2 g de 1-bencilo-3-(2'-dimetiloamino-etilo)-4-benciloxi-indol en 30 cm³ de metanol se agitan con 0,7 g de catalizador de paladio sobre vehículo de óxido de aluminio e hidrógeno hasta la parada de la recepción de hidrógeno, a continuación se filtra, el filtrado se evapora hasta secar. El residuo se cristaliza de benzol en grupos de prismas gruesas. El 1-bencilo-3-(2'-dimetiloamino-etilo)-4-hidroxi-indol funde a 112-118^o.

Reacción de color según Keller: verde oliva.

15. Reacción de color según van Urk: ligeramente azul tirando a verde.

EJEMPLO 9.

1-etilo-3-(2'-dimetiloamino-etilo)-4-benciloxi-indol

20. A una solución de amida sódica en amoníaco líquido -preparada de 550 mg de sodio- se le agregan 5,88 g de 3-(2'-dimetiloamino-etilo)-4-benciloxi-indol y se agita aún durante unos 45 minutos a -60^o. Después se agrega una solución de 3,28 g de yoduro etílico en 50 cm³ de éter abs. y después de otras 3 horas se evapora el amoníaco. El residuo se disuelve en éter, se filtra a través de talco, el éter se evapora y el residuo de la
- 25.
- 30.



257.46

solución etérica se cromatografía con benzol en una columna de óxido de aluminio. El 1-etilo-3-(2'-dimetilo-amino-etilo)-4-benciloxi-indol aceitoso obtenido cristaliza al reposar en forma de placas y prismas masivos. Punto de fusión del aceite solidificado: 43-45°.

5.

Reacción de color según Keller: amarronado.

Reacción de color según van Urk: ligeramente rosa.

EJEMPLO 10.

1-etilo-3-(2'-dimetiloaminoetilo)-4-hidroxi-indol

10.

Primeramente se prepara, como en el ejemplo anterior el 1-etilo-3-(2'-dimetilo-amino-etilo)-4-benciloxi-indol. El compuesto es un aceite que, al solidificar por reposo, cristaliza en placas y prismas masivas. Punto de fusión del aceite solidificado: 43-45°.

15.

Una solución de 3,66 g de 1-etilo-3-(2'-dimetilo-amino-etilo)-4-benciloxi-indol en 100 cm³ de metanol se agita con hidrógeno y 3 g de catalizador de paladio sobre vehículo de óxido de aluminio hasta la recepción de la cantidad de hidrógeno teóricamente necesaria. Se filtra,

20.

el filtrado se evapora hasta secar y se cromatografía el residuo en una columna de óxido de aluminio con cloroformo. El 1-etilo-3-(2'-dimetilcamino-etilo)-4-hidroxi-indol forma de benzol/éter de petróleo placas rómbicas del P.F. 105-107°.

Reacción de color según Keller: gris oscuro.

25.

Reacción de color según van Urk: verde esmeralda.

EJEMPLO 11.

3-(2'-metiloamino-etilo)-4-benciloxi-indol

30.

5,8 g de 4-benciloxi-indolilo(3)-acetonitrilo se hierven al reflujo con 12 g de potasa cáustica en 36 cm³ de etanol y 28 cm³ de agua durante 15 horas. A continuación



257145

se mezcla con 15 cm³ de ácido acético glacial y 150 cm³ de agua y se filtra el ácido 4-benciloxi-indolilo(3)-acético precipitado. La recristalización de metanol acuoso da prismas y placas del P.F. 186-189°.

5. 1,76 g de ácido 4-benciloxi-indolilo(3)-acético se agitan con 1,48 g de pentacloruro de fósforo en 50 cm³ de éter bajo enfriamiento con hielo, hasta que todo se haya disuelto. A continuación se gotea una mezcla de 5 cm³ de amina metílica y 10 cm³ de éter y se agita entre agua y cloroformo. El amida monometílica del ácido 4-benciloxi-indolilo(3)-acético, que queda, cristaliza de benzol en placas hexagonales del P.F. 150-153°.
- 10.

- A una solución de 1,55 g de amida monometílica del ácido 4-benciloxi-indolilo(3)-acético en 40 cm³ de tetrahidrofurano se gotea una de 1,35 g de hidruro de litio-aluminio en 40 cm³ de tetrahidrofurano, se agita durante 17 horas a una temperatura del baño de 42°, se descompone con metanol y solución de sulfato sódico saturado, se filtra y el filtrado se agita entre éter y solución de ácido tártrico. El producto de reducción básico, el 3-(2'-metiloamino-etilo)-4-benciloxi-indol, liberado de la solución ácido tártrica y aislado, cristaliza de éter en placas masivas cuadradas del P.F. 105-106°.
- 15.
- 20.

Reacción de color según Keller: marrón oliva.

25. Reacción de color según van Urk: azul.

EJEMPLO 12.

3-(2'-metiloamino-etilo)-4-hidroxi-indol

- Primeramente se prepara, como en el ejemplo anterior, el 3-(2'-metiloamino-etilo)-4-benciloxi-indol; placas masivas cuadradas del P.F. 105-106° de éter.
- 30.

257146



- Una solución de 3-(2'-etilcamino-etilo)-4-benciloxi-indol en 10 cm³ de metanol se agitan con 150 mg de un catalizador de paladio sobre vehículo de óxido de aluminio e hidrógeno hasta parar la recepción de hidrógeno,
5. se filtra, el filtrado se evapora hasta secar y el 3-(2'-etilcamino-etilo)-4-hidroxi-indol, que no cristaliza, se transforma en el oxalato neutro. P.F. 150-152°.

Reacción de color según Keller: verde oliva, se pone gris.

10. Reacción de color según van Urk: azul.

EJEMPLO 13.

3-(2'-etilcamino-etilo)-4-benciloxi-indol

- Como descrito en el ejemplo 11 se saponifica el 4-benciloxi-indolilo(3)-acetonitrilo al ácido 4-benciloxi-indolilo(3)-acético y éste se transforma, empleando amina monoetífica en lugar de amina monometífica, en la amida monoetífica del ácido 4-benciloxi-indolilo(3)-acético.
15. De benzol prismas sesgadas del P.F. 155-156°.

- La amida monoetífica del ácido 4-benciloxi-indolilo(3)-acético se reduce ahora según el ejemplo 11 con hidruro de litio-aluminio al 3-(2'-etilcamino-etilo)-4-benciloxi-indol. De éter agujas del P.F. 97-100°.
- 20.

Reacción de color según Keller: marrón oliva.

Reacción de color según van Urk: azul.

25. EJEMPLO 14.

3-(2'-etilcamino-etilo)-4-hidroxi-indol

- Primeramente se prepara, como descrito en el ejemplo anterior, el 3-(2'-etilcamino-etilo)-4-benciloxi-indol; Agujas del P.F. 97-100° de éter.
- 30.

El 3-(2'-etilcamino-etilo)-4-benciloxi-indol

0 FEB 1967

257146



se desbenciliza como descrito en el ejemplo 12. La base no se pudo cristalizar.

Oxalato neutro: prismas pequeños y placas de metanol/acetona P.F. 218-222°.

5. Reacción de color según Keller: verde oliva, se pone gris.

Reacción de color según van Urk: azul.

EJEMPLO 15.

1-n-butilo-3-(2'-aminoetilo)-4-benciloxi-indol

10. A una suspensión de 2,00 g de hidruro sódico en 200 cm³ de tolueno se agregan, agitando y bajo atmósfera de oxígeno, una solución caliente de 15 g de 4-benciloxi-indol en una mezcla de 75 cm³ de tolueno y 10 cm³ de formamida dimetílica. Se agita durante 1½ horas a
15. temperatura de ambiente, a continuación se gotean 10,5 g de bromuro n-butílico y la mezcla de reacción se mantiene durante 20 horas a 60°. El hidruro sódico en exceso ^{se} destruye entonces mediante la adición de metanol, el bromuro sódico separado se aspira, el filtrado se evapora y el residuo
20. se cromatografía en una columna de óxido de aluminio con cloroformo. El 1-n-butilo-4-benciloxi-indol aceitoso obtenido solidifica en la nevera a + 5°. P.E. 170-175°/0,1 mm Hg.

25. Reacción de color según Keller: verde oliva oscuro.

Reacción de color según van Urk: violeta rojo.

30. A una solución de 13,26 g de 1-n-butilo-4-benciloxi-indol en 80 cm³ de ácido acético glacial y 60 cm³ de etanol se gotean a 0-10° 29,4 g de solución aminodimetílica etanólica al 33 % y entonces se mezcla a



257146

- 0^o con una mezcla de 4,4 g de solución de formaldehído al 38 % y 10 cm³ de ácido acético glacial. Se deja reposar durante 15 horas a temperatura de ambiente, se diluye con 1 litro de agua, se acidifica fuertemente con ácido
5. clorhídrico 1-n y se filtra a través de talco. A continuación se pone alcalino con sosa cáustica al 40% enfriando y se agita bien con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se secan sobre carbonato sódico, se evapora y el residuo se cromatografía con cloroformo en una columna de óxido de aluminio.
10. 13,74 g de la 1-n-butilo-4-benciloxi-gramina obtenida se disuelven en 200 cm³ de éter y a 0 hasta 5^o se gotean lentamente en 250 cm³ de yoduro metílico; se agita aún durante 1 hora a esta temperatura y entonces
15. se deja reposar durante 60 horas en la nevera a +5^o. A continuación se evapora en vacío a 40^o hasta secar y aún durante 3 horas a esta temperatura en alto vacío. Al metilato yódico de la 1-n-butilo-4-benciloxi-gramina obtenido se le agregan 18 g de cianuro sódico y 350 cm³
20. de agua y se calienta durante 18 horas agitando a 80^o. Se extrae con cloroformo, la solución clorofórmica se seca sobre carbonato sódico, se evapora y el residuo se cromatografía con benzol en una columna de óxido de aluminio. Después de recrystalizar de benzol/éter de
25. petróleo funde al 1-n-butilo-4-benciloxi-indolilo(3)-acetoni-trilo a 67 - 69^o.
- Reacción de color según Keller: marrón.
Reacción de color según van Urk: negativa.
- A una solución hirviendo de 3,4 g de hidruro de
30. litio aluminio en 175 cm³ de éter se agregan agitando y



- bajo atmósfera de nitrógeno una solución de 5,6 g de 1-n-butilo-4-benciloxi-indolilo(3)-acetonitrilo en 175 cm³ de éter y se calienta durante 1½ horas hasta hervir. A continuación se descompone el complejo y el hidruro de litio
5. aluminio en exceso con metanol y solución de sulfato sódico saturada, se filtra, se lava el filtrado con éter y se agita con ácido tártrico. La solución ácida se pone a continuación alcalina bajo enfriamiento con hielo con sosa cáustica diluída, se agita varias veces rápidamente con
10. éter, los extractos etéricos reunidos se secan sobre sulfato sódico y el éter se evapora. El producto en bruto residual se cromatografía en una columna de óxido de aluminio, con lo que el 1-n-butilo-3-(2'-amino-etilo)-4-benciloxi-indol se lava en el filtrado con benzol + 1 %
15. de metanol.

4,266 g del indol puro, así obtenido, se disuelven en 20 cm³ de etanol y esta solución se vierte a una solución de 1,43 g de ácido oxálico en 15 cm³ de etanol. El bioxalato del 1-n-butilo-3-(2'-aminoetilo)-4-benciloxi-indol cristaliza en drusas del P.F. 180-182°.

20.

Reacción de color según Keller: marrón amarillo.

Reacción de color según van Urk: negativa.

EJEMPLO 16.

1-n-butilo-3-(2'-aminoetilo)-4-hidroxi-indol

25. 6,988 g del 4-benciloxi-indolilo(3)-acetonitrilo, 800 mg de hidruro sódico 80 cm³ de tolueno y 20 cm³ de formamida dimetílica se calientan juntos durante 2 horas agitando a 60°. Después de agregar 6 g de bromuro n-butílico se mantiene la mezcla de reacción durante otras
30. 15 horas a 60°. Se descompone el hidruro sódico en exceso



257146

- mediante la adición de 5 cm³ de metanol la mezcla de reacción se agita con 100 cm³ de agua y se extrae tres veces con cloroformo. Los extractos clorofórmicos reunidos se secan sobre carbonato sódico y después se evapora hasta secar. El residuo se cromatografía en una columna de óxido de aluminio con benzol. El 1-n-butilo-4-benciloxi-indolilo (3)-acetonitrilo cristaliza de benzol/éter de petróleo; P.F. 67-69^o.
5. Reacción de color según Keller: marrón.
Reacción de color según van Urk: negativa.
La transformación del 1-n-butilo-4-benciloxi-indolilo(3)-acetonitrilo en el 1-n-butilo-3-(2'-aminoetilo)-4-benciloxi-indol se efectúa según el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 15. El indol puro se aísla en forma del bioxalato; de etanol cristaliza el bioxalato del 1-n-butilo-3-(2'-aminoetilo)-4-benciloxi-indol en drusas del P.F. 180-182^o.
10. Reacción de color según Keller: marrón amarillo.
Reacción de color según van Urk: negativa.
4,234 g de bioxalato del 1-n-butilo-3-(2'-aminoetilo)-4-benciloxi-indol se disuelven en 150 cm³ de metanol y se agita con hidrógeno y 3 g de un catalizador de paladio sobre vehículo de óxido de aluminio hasta parar la recepción de hidrógeno. Se filtra del catalizador y el filtrado se concentra por evaporación hasta comenzar la cristalización, con lo que cristaliza el oxalato del 1-n-butilo-3-(2'-aminoetilo)-4-hidroxi-indol del P.F. 271-273^o.
15. Reacción de color según Keller: verde oliva.
Reacción de color según van Urk: verde oliva claro.
20. claro.
- 25.
- 30.



257146

EJEMPLO 17.

3-(2'-aminopropilo)-4-benciloxi-indol

- Se disuelven 0,45 g de sodio en 150 cm³ de nitroetano, se agregan 27,5 g de 4-benciloxi-gramina y se hierve al reflujo durante 6½ horas en corriente de nitrógeno. Ahora se filtra, el filtrado se lava con solución de cloruro sódico saturado, se seca y se evapora hasta secar, después de lo cual se cristaliza el residuo de cloroformo. El 3-(2'-nitropropilo)-4-benciloxi-indol forma placas amarillentas del P.F. 108-109°.

- 15,5 g de 3-(2'-nitropropilo)-4-benciloxi-indol se agitan en 400 cm³ de metanol saturado con amoníaco con níquel Raney de 10 g de aleación, 100 mg de ácido de platino clorohidrogénico e hidrógeno hasta parar la recepción de hidrógeno. Después se filtra la solución y el filtrado que cristaliza espontáneamente se concentra por evaporación a unos 100 cm³, con lo que cristaliza el 3-(2'-aminopropilo)-4-benciloxi-indol en pequeños prismas del P.F. 148-149°.

- Reacción de color según Keller: marrón oliva.
Reacción de color según van Urk: azul.

EJEMPLO 18.

3-(2'-aminopropilo)-4-hidroxi-indol

- Primeramente se prepara, como descrito en el ejemplo anterior, el 3-(2'-aminopropilo)-4-benciloxi-indol; pequeños prismas del P.F. 148-149° de metanol o cloroformo.

- Una solución de 1,9 g de 3-(2'-aminopropilo)-4-benciloxi-indol en 25 cm³ de metanol se agita con 1 g de catalizador de paladio sobre vehículo de óxido de aluminio e hidrógeno hasta parar la recepción de hidrógeno. Después



25746

se filtra la solución, el filtrado se evapora hasta secar y el residuo se cristaliza de una mezcla de cloroformo con metanol y éter de petróleo, con lo que se obtiene el 3-(2'-aminopropilo)-4-hidroxi-indol en forma de cristales sin características del P.F. 125-126°.

5.

Reacción de color según Keller: verde se pone gris.

Reacción de color según van Urk: azul mate.

EJEMPLO 19.

10.

1-metilo-3-(2'-aminopropilo)-4-benciloxi-indol

En 500 cm³ de amoníaco líquido se disuelven 2,2 g de sodio, mediante la adición de una huella de nitrato férrico se oxida el amida sódica y se agregan 10 g de 4-benciloxi-indol. Después de 15 minutos se

15.

mezcla la solución marrón oscura con una mezcla de 18 g de yoduro metílico y 10 cm³ de éter abs. y después de otros 15 minutos se evapora el amoníaco. El residuo seco se agita entre agua y éter y la solución etérica fuertemente concentrada en vacío se mezcla cuidadosamente con éter de petróleo, con lo que cristaliza en octaedros del P.F. 78-79° el 1-metilo-4-benciloxi-indol.

20.

Bajo exclusión de humedad se mezclan 18 cm³ de formamida dimetílica y 5 cm³ de oxiclорuro de fósforo a 10-20°. A continuación se agregan en el curso de 30

25.

minutos, a 20-30°, una solución de 11,6 g de 1-metilo-4-benciloxi-indol en 12,5 cm³ de formamida dimetílica, se calienta 45 minutos a 35-37° y la mezcla de reacción se vierte agitando a 50 g de hielo y 50 cm³ de agua de hielo.

30.

A continuación se mezcla durante 30 minutos a 20-30° con una solución de 9,5 g de hidróxido sódico sólido en 50 cm³

257146



- de agua y esto en forma de que $\frac{3}{4}$ de la solución se goteen lentamente y el último cuarto en una sola vez. Se diluye con 100 cm³ de agua, se calienta 3 minutos hasta hervir y se enfría. El 3-aldehído del 1-metilo-4-benciloxi-indol precipitado se aspira, se lava 5 veces con 25 cm³ de agua y se seca a 80° en vacío. El 3-aldehído del 1-metilo-4-benciloxi-indol forma de cloroformo-éter de petróleo agujas del P.F. 120°.

Reacción de color según Keller y van Urk:

10. negativa.

13 g de 3-aldehído de 1-metilo-4-benciloxi-indol, 2,85 g de acetato amónico y 70 cm³ de nitroetano se calientan durante 40 minutos agitando a 102°, entonces se enfría la mezcla de reacción y se vierte a 200 cm³ de agua. El 1-metilo-3-(2'-metilo-2'-nitrovinilo)-4-benciloxi-indol cristalizado se aspira y se lava seis veces con 100 cm³ de agua. El 1-metilo-3-(2'-metilo-2'-nitrovinilo)-4-benciloxi-indol forma de cloroformo/etanol agujas del P.F. 142°.

20. Reacción de color según Keller: primero rojo oscuro, después en seguida marrón.

Reacción de color según van Urk: amarillento.

- A una solución calentada a 50° de 21 g de hidruro de litio-aluminio en 250 cm³ de tetrahidrofurano se gotea durante 15 minutos una solución de 13,85 g de 1-metilo-3-(2'-metilo-2'-nitrovinilo)-4-benciloxi-indol en 130 cm³ de tetrahidrofurano y se agita durante 10 horas a 50°. Ahora se descompone el complejo y el hidruro de litio-aluminio con metanol y solución de sulfato sódico saturada, se filtra, el filtrado se lava con cloroformo y



257146

- se evapora hasta secar. El residuo se agita entre éter y ácido tártrico, la solución ácido se pone alcalina bajo enfriamiento con hielo con sosa cáustica diluida, se agita varias veces rápidamente con éter, los extractos etéricos reunidos se secan sobre sulfato sódico y el éter se evapora.
5. El 1-metilo-3-(2'-aminopropilo)-4-benciloxi-indol cristaliza de éster acético en agujas del P.F. 109-110°.

Reacción de color según Keller: verde oliva.

Reacción de color según van Urk: negativa.

10. EJEMPLO 20.

1-metilo-3-(2'-aminopropilo)-4-hidroxi-indol

Primeramente se prepara, como descrito en el ejemplo anterior, el 1-metilo-3-(2'-aminopropilo)-4-benciloxi-indol; agujas del P.F. 109-110° de éster acético.

15. Una solución de 3,987 g de 1-metilo-3-(2'-aminopropilo)-4-benciloxi-indol en 50 cm³ de metanol se agita con hidrógeno y 2,5 g de un catalizador de paladio sobre vehículo de óxido de aluminio hasta parar la recepción de hidrógeno y el filtrado se evapora hasta secar.

20. El residuo, el 1-metilo-3-(2'-aminopropilo)-4-hidroxi-indol, cristaliza de éster acético en drusas del P.F. 133-134°.

Reacción de color según Keller: verde oliva oscuro.

25. Reacción de color según van Urk: verde.

EJEMPLOS DE SALES

Mediante reacción de los compuestos de la fórmula I obtenidos según la presente invención, con ácidos inorgánicos u orgánicos se forman sales, tales como por ejemplo, las siguientes:

- 30.

257146



- Bioxalato del 1-metilo-3-(2'-dimetilcamino-etilo)-4-hidroxi-indol: Grupos de agujitas del P.F. 166-167^a de metanol; (ref. ejemplo 6)
5. Oxalato del 3-(2'-metilcamino-etilo)-4-hidroxi-indol: P.F. 150-152^a; (ref. ejemplo 12)
- Oxalato del 3-(2'-etilcamino-etilo)-4-hidroxi-indol: pequeños prismas y placas del P.F. 218-222^a de metanol/acetona; (ref. ejemplo 14)
10. Bioxalato del 1-n-butilo-3-(2'-aminoetilo)-4-benciloxi-indol: drusas del P.F. 180-182^a de etanol; (ref. ejemplo 15)
- Oxalato del 1-n-butilo-3-(2'-aminoetilo)-4-hidroxi-indol: cristales del P.F. 271-273^a de metanol; (ref. ejemplo 16)
15. Metanosulfonato del 3-(2'-aminopropilo)-4-benciloxi-indol: agujas del P.F. 271-273^a de etanol; (ref. ejemplo 17)
- Bimaleinato del 3-(2'-aminopropilo)-4-hidroxi-indol: Prismas del P.F. 174-175^a de acetona; (ref. ejemplo 18).
- 20.

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 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 de patente presentadas en Suiza con las fechas y números siguientes: 7 de abril de 1959, n^o 71677; 13 de julio de 1959, n^o 75672; 21 de agosto de 1959, n^o 77205;
- 25.
- 30.

26 AER

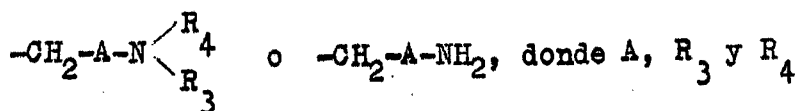


257.46

21 de agosto de 1959, nº 77206 y 24 de febrero de 1960, nº 2049/60, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los convenios internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento

5. y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados indólicos básicos"; caracterizándose por lo siguiente:

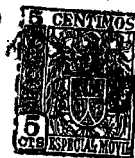
- 10. 1º.-Procedimiento para la obtención de nuevos derivados indólicos básicos, de la fórmula general I (véase hoja de fórmulas) y sus sales, con ácidos inorgánicos y orgánicos, en la cual R₁ está por un átomo de hidrógeno o un grupo aralquílico y R₂ por un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico bajo o un grupo aralquílico,
- 15. R₃ y R₄ pueden ser iguales o distintos y cada uno significar un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico bajo y A está por un grupo alquilénico con máximo 3 átomos de carbono, donde A y R₂ juntos por lo menos deben contener 2 átomos de carbono si R₃ y R₄ cada uno significa un grupo alquílico, caracterizado porque se parte de un
- 20. 4-hidroxi-indol, en caso dado sustituido alquílicamente o aralquílicamente en la posición 1, cuya función hidroxílica está protegida por un grupo aralquílico R₁', preferentemente el resto bencílico, en el indol se forma
- 25. escalonadamente en la posición 3, según métodos conocidos, una cadena de carbono con una función de nitrógeno al final, se modifica por reducción a la cadena lateral deseada de la fórmula





257:46

- tienen el significado de arriba, en caso dado se introduce en la posición 1 un sustituyente alquílico o aralquílico y la función hidroxílica se libera del grupo aralquílico o del resto bencílico R_1' y el compuesto obtenido se
5. transforma en una sal por reacción con un ácido inorgánico u orgánico.
- 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, para la obtención de nuevos derivados indólicos de la fórmula general I, donde R_2 representa un átomo de hidrógeno, caracterizado, porque el 4-hidroxi-indol, cuya función hidroxílica está protegida por un grupo aralquílico, preferentemente el resto bencílico, por reacción con un halogenuro de alquilo-magnesio se transforma en un halogenuro de magnesio indólico sustituido, éste se
10. reacciona con un halogenuro de un ácido halogeno-carboxílico de la fórmula $X_1-CO-A-X_2$, donde X_1 y X_2 están por átomos de halógeno iguales o distintos, el producto de reacción se trata con un compuesto de nitrógeno de la fórmula $HN \begin{matrix} R_4 \\ R_3 \end{matrix}$ donde R_3 y R_4 tienen el significado indicado
15. al principio, la indolilo(3)-cetona básica formada de la fórmula general II se reduce a un compuesto de la fórmula general III y en éste, si se desea, se libera la función hidroxílica del grupo aralquílico resp. del resto bencílico R_1' .
20. 3^a.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados indólicos básicos, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque primeramente se prepara un compuesto de la fórmula general III o VI, donde A está por un grupo alquilénico con máximo 3 átomos de carbono y R_1' por un
25. grupo aralquílico, preferentemente el resto bencílico,
- 30.



257146

R_2 significa hidrógeno, R_3 y R_4 alquilo bajo, éste se trata en presencia de un medio de condensación alcalino, preferentemente una amida aloalina en amoníaco líquido, con un halogenuro alquílico o aralquílico de la fórmula R_2 -Hal y en el compuesto sustituido en la posición 1 obtenido, si se desea, la función hidroxílica se libera del grupo aralquílico resp. del resto bencílico R_1' .

5.

4^a.- Procedimiento para la obtención de nuevos

derivados indólicos básicos, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se parte de un indolilo(3)-acetonitrilo de la fórmula general IV, donde R_1' está por un grupo aralquílico, preferentemente en resto bencílico, y R_2 significa hidrógeno, alquilo bajo o aralquilo, el nitrilo se saponiza mediante tratamiento con álcali al

10.

correspondiente ácido carboxílico, éste se transforma en un halogenuro o azuro de ácido, se trata con un compuesto nitrogenado de la fórmula $HN \begin{matrix} / R_4 \\ \backslash R_3 \end{matrix}$, la amida de ácido

15.

formada de la fórmula general V se reduce y en el producto de reducción de la fórmula general VI, en caso deseado, se libera la función hidroxílica del grupo aralquílico resp. del resto bencílico R_1' .

20.

5^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a,

para la obtención de nuevos derivados indólicos básicos de la fórmula general I, donde R_3 y R_4 representan átomos de hidrógeno y A está por el grupo CH_2 , caracterizado porque se parte de un indolilo(3)-acetonitrilo de la fórmula general IV, donde R_1' está por un grupo aralquílico, preferentemente el resto bencílico y R_2 significa hidrógeno, alquilo bajo o aralquilo, el nitrilo se

25.

reduce directamente a un compuesto de la fórmula general

30.



VII, donde R_1' , R_2 y A tienen el significado arriba indicado, y en éste, si se desea, la función hidroxílica se disocia del grupo aralquílico resp. del resto bencílico R_1' .

5. 6^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la obtención de nuevos derivados indólicos básicos de la fórmula general I, donde R_2 , R_3 y R_4 representan átomos de hidrógeno, caracterizado porque un derivado indólico básico de la fórmula general VIII, donde R_1' está por un grupo aralquílico, preferentemente el resto bencílico y R por un grupo dialquiloamínico o el resto de una amina cíclica secundaria, se trata en presencia de un aceptador de protones con un nitroalcano de la fórmula $H-A-NO_2$, donde A significa un grupo alquilénico con máximo 3 átomos de carbono, el compuesto nitro de la fórmula IX obtenido se reduce a la amina correspondiente de la fórmula general X y en ésta, si se desea, se libera la función hidroxílica del grupo aralquílico resp. del resto bencílico R_1' .
- 10.
- 15.
20. 7^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, para la obtención de nuevos derivados indólicos básicos de la fórmula general I, donde R_3 y R_4 significan átomos de hidrógeno, caracterizado porque un 4-aralcoxi-indol, en caso dado sustituida alquílica o aralquílicamente en la posición 1, se transforma en el correspondiente indolilo (3)-aldehído de la fórmula general XI, preferentemente por tratamiento a través de dimetiloforramida y oxiclóruo fosfórico, el aldehído se calienta en presencia de un medio de condensación disociador de agua con un nitroalcano de la fórmula $H-A-NO_2$, donde A significa un
- 25.
- 30.

60 ABR



257146

grupo alquilénico con máximo 3 átomos de carbono, el compuesto nitro obtenido de la fórmula general XII, donde A' está por un grupo alquilidénico se reduce a un derivado indólico de la fórmula general VII y en éste, en caso deseado, se libera la función hidroxílica del grupo aralquílico resp. del resto bencílico R₁'.

5.

8^a.- Procedimiento, según la reivindicación

1 a 7, caracterizado porque la disociación del grupo aralquílico resp. del resto bencílico R₁' de la función hidroxílica se efectúa por hidrólisis ácida o por reducción con hidrógeno y un catalizador de paladio o con un metal alcalino en amoníaco líquido.

10.

9^a.- Procedimiento para la obtención de nuevos

derivados indólicos básicos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de treinta y tres hojas escritas a máquina por una solacera.

15.

Madrid,

SANDOZ, A.G.

L. GOMEZ ACEBO Y MODEY
S. P.

257146



56 AER

