

257147

PATENTE DE INVENCIÓN

Case 1146.



## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento de obtención de derivados  
del indol que contienen fósforo".

=====

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

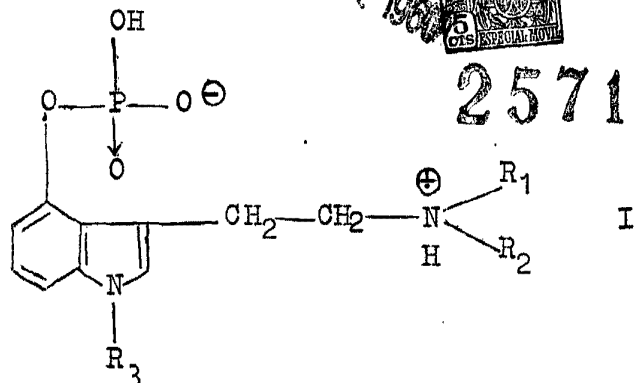
=====

Esta invención se relaciona con nuevos derivados  
del indol que contienen fósforo.

Esta invención proporciona derivados del indol  
conteniendo fósforo, de la siguiente fórmula general I:

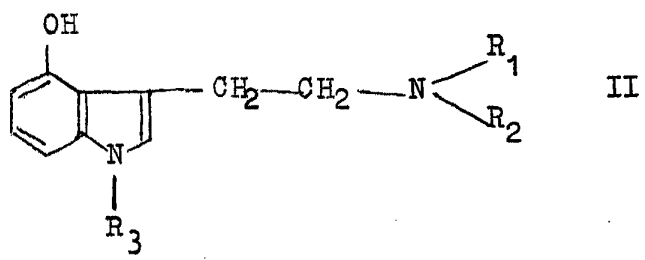


257147



5. en la que  $R_1$  y  $R_2$  son escogidos de grupos que contienen 6 átomos de carbono o menos y  $R_3$  representa un grupo alquilo (v.gr., uno que contenga 12 átomos de carbono o menos) o un grupo aralquilo (v.gr., uno que contenga 12 átomos de carbono o menos).

10. La presente invención proporciona también un proceso para la producción de derivados del indol conteniendo fósforo, de la fórmula general I anterior en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son como quedan definidos, caracterizado porque un derivado hidroxilado del indol de la fórmula general II:



15. en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen las anteriores significaciones, o una sal del mismo, es puesto en reacción con un derivado reactivo del ácido fosfórico para dar el requerido éster de ácido fosfórico, efectuándose la reacción en solución.

El proceso de la presente invención puede



257147

efectuarse, por ejemplo, como sigue:

- Se pone en reacción un derivado hidroxilado del indol de la anterior fórmula II, en forma de una sal con un álcali, con 1 molécula-gramo de cloruro éster dibencilo de ácido fósforo en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno, 1,2-dimetoxi-etano o alcohol amilo terciario, después de lo cual se agita la solución resultante durante 2 horas a la temperatura ambiente, adecuadamente en una atmósfera de nitrógeno, o se deja simplemente en reposo.
5. La resultante mezcla es evaporada hasta secarse, se recoge el residuo en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo etanol o una mezcla de etanol con cloroformo, y se filtra cualquier material insoluble existente; en muchos casos es posible efectuar luego una directa cristalización del éster dibencilo de ácido fosfórico del derivado del 4-hidroxi-indol. Si no es posible una cristalización directa, debe efectuarse una ulterior purificación mediante filtración a través de una columna de óxido de aluminio. Los grupos bencilos pueden ser separados del éster dibencilo de ácido fosfórico del derivado del 4-hidroxi-indol mediante agitación en solución metanólica con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio; el resultante éster de ácido fosfórico es luego separado del catalizador y cristalizado con un disolvente, preferiblemente metanol o agua.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.

Los derivados del indol de la fórmula general II anterior son preferiblemente producidos a partir de los correspondientes derivados del 4-benciloxi-indol que se hallen sin sustituir en la posición 1, mediante alquilación o aralquilación empleando métodos conocidos para estos

30.



23 1147

5. fines; por métodos "conocidos" se entienden los que están en uso actualmente o son descritos en la literatura sobre este tema. El radical bencilo, que se usa para proteger el grupo hidroxilo, es seguidamente separado mediante hidrogenación catalítica. La producción del derivado del 4-benciloxi-indol puede efectuarse de acuerdo con la Memoria de Patente nº (Solicitud nº ).

10. A la temperatura ambiente, los compuestos de la presente invención son sólidos y cristalinos. Son solubles en casi todos los disolventes orgánicos con grandes dificultades, pero con relativa facilidad en agua. Con el reactivo de Keller (ácido acético helado y ácido sulfúrico concentrado conteniendo cloruro férrico) forman una reacción coloreada, cuya tonalidad depende de la naturaleza del sustitutivo R<sub>3</sub>.

20. Los derivados del indol que contienen fósforo, correspondientes a esta invención, se caracterizan por sus propiedades farmacodinámicas; son también útiles productos intermedios en la producción de sustancias farmacéuticas. Particularmente, estimulan el sistema nervioso simpático central. El estímulo del sistema nervioso se advierte por la midriasis, aumento de la presión sanguínea, elevación de la temperatura, incremento del azúcar contenida en la sangre y, además, por inhibición de la actividad intestinal.

30. Los compuestos que se ofrecen como ejemplos de la invención ejercen un efecto inhibitorio sobre la serotonina y estimulan los reflejos espinales; al mismo tiempo son ligeramente calmantes e inhibidores de la iniciativa. Además, son capaces de suprimir el efecto



- sedante y favorecedor del entumecimiento propio de la reserpina. Las propiedades enumeradas son útiles para el tratamiento de varias enfermedades psíquicas, por ejemplo neurosis, depresiones, perturbaciones y estados de pánico de origen neurótico y psicótico. Los derivados fosforados del indol citados como ejemplos y que responden a la fórmula general I anterior, se caracterizan por su baja toxicidad; son reabsorbidos por el organismo casi cuantitativamente, pudiendo por consiguiente ser administrados oralmente, por ejemplo en forma de píldoras, tabletas u otras formas de dosificación; sin embargo, pueden administrarse también en forma subcutánea, intramuscular o endovenosa en forma de soluciones.
5. 10.

En los siguientes ejemplos, que ilustran la invención pero sin limitarla en modo alguno, todas las temperaturas indicadas lo son en grados centígrados y los puntos de fusión se hallan sin corregir.

15.

EJEMPLO 1.

1-metil-3-(2'-dimetilaminoetil)-4-fosforiloxi-indol.

20. Se evapora hasta su sequedad 910 mg de 1-metil-4-hidroxi-N-dimetiltriptamina en 4,35 cm<sup>3</sup> de solución de hidróxido 0,96 N sódico, efectuándose el secado a un gran vacío durante 2 horas a 70°. El resultante residuo seco es disuelto en 30 cm<sup>3</sup> de 1,2-dimetoxi-etano y se añade una solución de cloruro de éster dibencilo de ácido fosfórico (producido a partir de 1,13 g de fosfito de dibencilo) en tetracloruro de carbono. La resultante mezcla es agitada durante 15 horas a la temperatura ambiente, se filtra el cloruro sódico precipitado, se evapora el filtrado hasta su sequedad y se cromatografía el residuo sobre una
25. 30.



257147

cantidad de óxido de aluminio igual a 30 veces su peso; se efectúa una elución de éster dibencilo de ácido fosfórico de 1-metil-4-hidroxi-N-dimetiltriptamina en el filtrado, usando cloroformo con una adición del 10% por peso de etanol.

5. Se agita una solución de 1 g del éster últimamente mencionado en 50 cm<sup>3</sup> de metanol, con 0,8 g de un catalizador de paladio en un excipiente de óxido de aluminio hasta que cesa la absorción de hidrógeno, se filtra el catalizador, se efectúa un lavado con metanol y se reduce el filtrado en su volumen al vacío, con lo que el 1-metil-3-(2'-dimetilaminoetil)-4-fosforiloxi-indol cristaliza en forma de una sustancia incolora con un punto de fusión de 242 a 244°.

10. Reacción cromática de Keller: el azul-verde aparece unos segundos después de la mezcla de los reactivos, apareciendo su plena intensidad al cabo de unos minutos.

Reacción cromática de Van Urk: negativa.

15. El material inicial de triptamina se produce como sigue: Se agita 4-benciloxi-N-dimetiltriptamina, producida de acuerdo con la Memoria de Patente nº con metal potásico en amoníaco líquido durante 30 minutos a -60°. Se añade yoduro de metilo, se evapora el amoníaco al cabo de 15 a 30 minutos más, se agita el residuo entre agua y cloroformo, se evapora el extracto de cloroformo hasta su sequedad y se cromatografía el producto crudo restante sobre óxido de aluminio. Se cristaliza 1-metil-4-benciloxi-N-dimetil-triptamina en una mezcla de éter y éter de petróleo con producción de barritas de un punto



257147

de fusión de 62 a 67°. Se agita el compuesto en solución metanólica con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio sobre un excipiente de óxido aluminico hasta que cesa la absorción de hidrógeno, después de lo cual son

5. separados el catalizador y el disolvente. La 1-metil-4-hidroxi-N-dimetil-triptamina cristaliza en metanol/éter en forma de placas irregulares con un punto de fusión de 125 a 127°.

Reacción cromática de Keller: gris.

10. Reacción cromática de Van Urk: verde.

EJEMPLO 2.

1-bencil-3-(2'-dimetilaminoetil)-4-fosforiloxi-indol.

15. A una solución de 478 mg de sodio en 60 cm<sup>3</sup> de alcohol amilo terciario se añaden a la temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno al tiempo que se agita, 5,433 g de 1-bencil-4-hidroxi-N-dimetil-triptamina, se temple el material resultante durante 15 minutos a 50° y seguidamente se continúa la agitación a la temperatura ambiente durante dos horas y media. Luego se añade una solución en tetracloruro de carbono de cloruro éter dibencilo de ácido fosfórico (producido con 5,65 g de fosfito de dibencilo). Se continúa la agitación a la temperatura ambiente durante tres horas y media, se deja reposar el material durante la noche y se filtra cloruro sódico
20. precipitado. El filtrado es evaporado hasta quedar seco y el residuo es cromatografiado en una cantidad de óxido aluminico igual a 30 veces su peso; se efectúa una elución de éster dibencilo de ácido 1-bencil-4-hidroxi-N-dimetil-triptamino fosfórico en el filtrado con una mezcla de
25. cloroformo a la que se ha añadido un 10 a un 15% por peso
- 30.

- 6 ABR 19



257147

de metanol.

- Se agita una solución de 3,47 g del éster última-  
mente mencionado en 50 cm<sup>3</sup> de metanol, con hidrógeno y 2,6 g  
de un catalizador de paladio sobre un excipiente de óxido  
alumínico hasta que no se absorbe más hidrógeno. Seguida-  
mente se filtra el catalizador, se efectúa un lavado  
minucioso con metanol y se reduce el filtrado de volumen al  
vacío hasta que el 1-bencil-3-(2'-dimetilaminoetil)-4-fos-  
foriloxi-indol comienza a cristalizar del metanol; se  
presenta en forma de placas de un punto de fusión de 235  
a 237°.

Reacción cromática de Keller y Van Urk: negativa.

- El material inicial triptamina se produce a partir  
de la 4-benciloxi-N-dimetiltriptamina empleando el mismo  
método que en el ejemplo 1 para el correspondiente com-  
puesto 1-metilo, con la diferencia de que se usa bromuro  
de bencilo en lugar de yoduro de metilo. La 1-bencil-4-  
benciloxi-N-dimetiltriptamina es cristalizada en benceno/  
éter de petróleo en forma de agujas con un punto de fusión  
de 87° a 88°. La 1-bencil-4-hidroxi-N-dimetiltriptamina  
cristaliza en benceno en forma de prismas compactos agrega-  
dos con un punto de fusión de 112 a 118°.

Reacción cromática de Keller: verde oliva.

- Reacción cromática de Van Urk: azul pálido  
verdoso.

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



257147

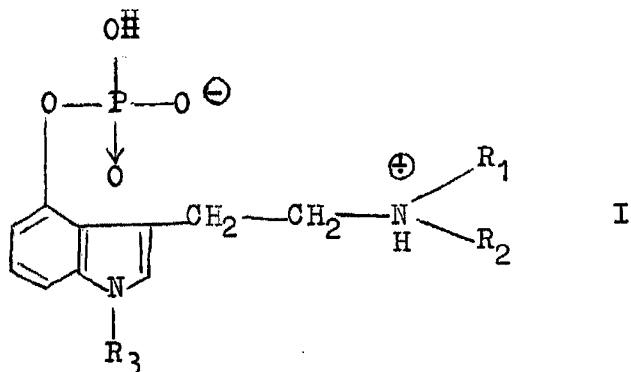
en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas solicitudes de patentes presentadas en Suiza con fecha 7 de abril de 1959, nº 71678 y 11 de febrero de 1960, nº 1455/60,

5. acogándose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España:

"Procedimiento de obtención de derivados del indol que contienen fósforo"; caracterizándose por lo siguiente:

10.

1º.- Procedimiento de obtención de derivados del indol que contienen fósforo de la fórmula general I:

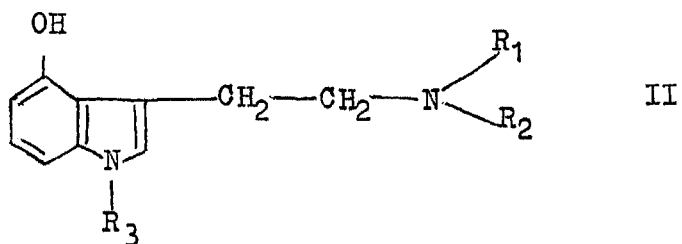


en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son elegidos de grupos alquilos que contienen 6 átomos de carbono o menos y R<sub>3</sub> representa un

15.

grupo alquilo o aralquilo, caracterizado dicho proceso porque un derivado hidroxilado del indol de la fórmula general

II

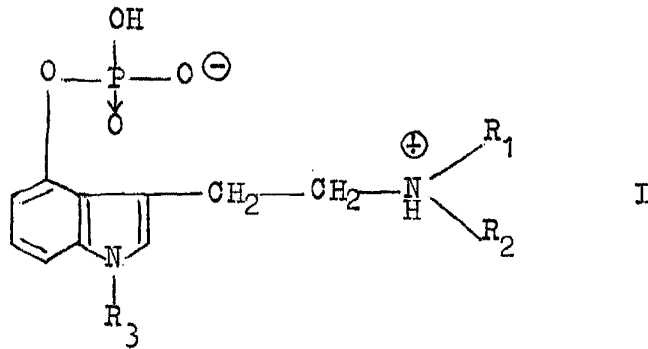




257147

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los valores arriba señalados, o una sal del mismo, es puesta en reacción con un derivado reactivo del ácido fosfórico para dar el requerido éster de ácido fosfórico, efectuándose la reacción en solución.

- 5. 2º.- Procedimiento de obtención de derivados del indol que contienen fósforo, que tengan la fórmula general I



- 10. en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son elegidos de grupos alquilos que contengan 6 átomos de carbono o menos y R<sub>3</sub> representa un grupo alquilo o aralquilo.

3º.- Procedimiento de obtención de derivados del indol que contienen fósforo; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 6 ABR 1960

SANDOZ; A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET  
A.P.

