

257148

PATENTE DE INVENCIÓN

Case 1147.

257148

NO AER



Memoria Descriptiva

sobre:

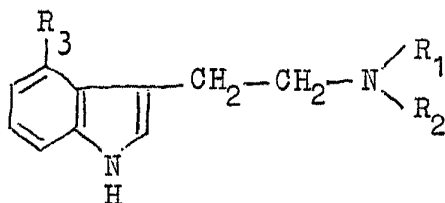
"Procedimiento para preparar nuevos ésteres
de la serie de los indoles".

=====

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

=====

Se ha descubierto que se pueden obtener
nuevos ésteres de la serie de los indoles de la fórmula
general I,



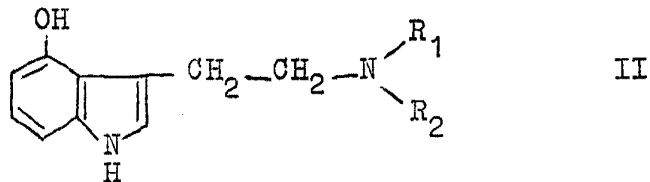
I

- 6 ABR 19



257148

5. donde R_1 y R_2 representan grupos alquílicos inferiores, iguales o diferentes y donde R_3 significa un grupo hidroxílico esterizado con un ácido inorgánico mono- o bibásico oxigenado o con un ácido carbónico o sulfónico orgánico o con un ácido N-alquilo-carbamínico, esterizando un derivado hidroxí-indólico de la fórmula general II,



10. donde R_1 y R_2 tienen el significado arriba mencionado, por tratamiento con un derivado reactivo de un ácido inorgánico mono- o bibásico oxigenado o esterizando con un ácido orgánico carbónico o sulfónico o transformandolo con un isocianato alquílico, preferentemente en presencia de una base terciaria orgánica.

15. El procedimiento se lleva a cabo, por ejemplo, como sigue:

20. Primero un derivado hidroxí-indólico de la fórmula II, antes mencionada, se disuelve o en presencia de 1 mol de base en agua o en forma de una sal con una base inorgánica en un disolvente inerte y la solución se mezcla con un derivado de ácido apropiado. Preferentemente sirven como derivados de ácido: halogenuros de ácido, especialmente cloruros de ácido, tales como por ejemplo, cloruro acetílico, cloruro benzoílico, cloruro del ácido p-toluol-sulfónico, ácido cloro-sulfónico,

257148



- etc.; para la acetilización se puede usar también el anhídrido del ácido acético. Se reacciona, por ejemplo, triptamina 4-hidroxi-N-dimetílica en forma de la sal alcalina en un disolvente inerte, tal como toluol, 1,2-dimetoxi-etano, alcohol amílico terciario, etc., con cloruro benzoílico, se agita durante unas horas a temperatura de ambiente y luego se distribuye la mezcla de reacción en el embudo separador entre agua y un disolvente orgánico que no se pueda mezclar con agua.
- 5.
10. Se separa la fase orgánica y se seca y se evapora el disolvente. El producto en bruto restante se puede cristalizar directamente de un disolvente adecuado o de una mezcla de disolventes, tal como por ejemplo, cloroformo o éster acético/éter de petróleo, etc. Donde no se puede conseguir esto, se recomienda una filtración por una columna de óxido de aluminio.
- 15.

- Para preparar un éster del ácido carbamínico (Fórmula I: $R_3 = \text{alquilo-NH-COO}$) se disuelve el producto de partida de la fórmula II en un disolvente inerte, tal como por ejemplo cloroformo; ha resultado ventajosa la adición de una base orgánica terciaria, tal como, por ejemplo, amina trietílica, anilina dimetílica, etc. Luego se mezcla la solución a temperatura de ambiente con un isocianato alquílico y se evapora el disolvente después de la transformación. Se efectúa la purificación ulterior según se describe más arriba.
- 20.
- 25.

- Los derivados hidroxí-indólicos de la fórmula II arriba mencionada, usados como productos de partida, se preparan según solicitud de patente nº 251429 del 13 de agosto de 1959.
- 30.

6 ABR

257148



A temperatura de ambiente, los nuevos compuestos son compuestos sólidos, por regla general, bien cristalizados. Estos forman, con ácidos orgánicos e inorgánicos, sales estables, en parte solubles en agua. Se pueden

5. disolver regularmente o bien en casi todos los disolventes orgánicos, en agua, sin embargo, por regla general son de difícil disolución. Con el reagente de Keller (ácido acético glacial que contiene cloruro de hierro III, y ácido sulfúrico concentrado) dan una reacción de color
10. positiva, cuyo matiz depende de la clase del grupo del éster.

Los nuevos ésteres de la serie de los indoles se caracterizan por interesantes propiedades farmacodinámicas de aplicación terapéutica. Especialmente

15. producen una estimulación del sistema nervioso central simpático, que se puede observar en midriásis, hipertensión, aumento de temperatura y de glucemia así como en una restricción de la actividad intestinal. Además muestran evidentes propiedades serotonina-antagonísticas

20. y facilitan los reflejos lumbales. Al mismo tiempo, las sustancias tienen un efecto insignificante de tranquilización y de retención del impulso. Además son capaces de suprimir los efectos sedativos y aquellos que originan contracciones de la reserpina. Debido a sus propiedades

25. central-vegetativas y de retención del impulso así como sus propiedades reserpina-antagonísticas, se pueden usar para el tratamiento de enfermedades psíquicas de las más distintas clases, tales como, sobre todo, neurosis forzosas, así como de depresiones, malestares

30. y angustias de génesis neurótico y psicótico.



257148

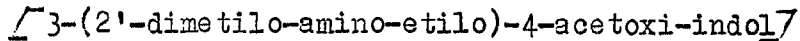
- Los ésteres de 4-hidroxi-indolde la fórmula I arriba mencionada muestran una toxicidad muy pequeña. Prácticamente se absorben cuantitativamente por el organismo, y por lo tanto, se emplean preferentemente peroralmente, sin embargo, se pueden suministrar también subcutáneamente, y por inyección intramuscular o intravenosa. Se deben emplear en la terapia, pero representan también productos intermedios valiosos para la preparación de medicamentos.
- 5.
10. En los ejemplos siguientes, que explican la ejecución del procedimiento, pero que no limitan en forma alguna el volumen del invento, las temperaturas están indicadas en grados centígrados. Los puntos de fusión no están corregidos.
15. EJEMPLO 1.
Ester del ácido 4-hidroxi-N-dimetilo-triptamina-benzoico
[3-(2'-dimetilo-amino-etilo)-4-benzoxi-indol]
Se evaporan 408 mgs de triptamina 4-hidroxi-N-dimetílica con 2 cm³ de sosa cáustica 1-n, hasta secar,
20. el residuo de secado se disuelve en 15 cm³ de 1,2-dimetoxi-etano y se mezcla con una solución de 267 mgs de cloruro benzoílico en 5 cm³ de 1,2-dimetoxi-etano. Se agita la mezcla en la sacudidora durante 2 horas y luego se precipita en el embudo separador entre agua y cloroformo.
25. La fase de cloroformo separada se seca sobre carbonato de potasa, se evapora hasta secar y el residuo de éster acético/éter de petróleo se cristaliza, obteniéndose el éster del ácido 4-hidroxi-N-dimetilo-triptamina-benzoico como placas hexagonales con un P.F. de 109-111°. Reacción
30. de color según Keller: violeta tirando a marrón.

257148



EJEMPLO 2.

Ester del ácido 4-hidroxi-N-dimetilo-triptamina-acético



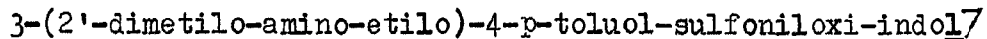
Se transforman 408 mgs de triptamina 4-hidroxi-

5. N-dimetílica como en el ejemplo 1 en forma de la sal
sódica en una solución de 1,2-dimetoxi-etano con cloruro
acetílico, y se prepara la mezcla de reacción después
de dejar reposar durante 2 horas como se describe en el
ejemplo 1. Después de la cristalización de éter/éter de
10. petróleo funde el éster del ácido 4-hidroxi-N-dimetilo-
triptamina-acético a 92 - 95°.

Reacción de color según Keller: verde, se
vuelve violeta.

EJEMPLO 3.

15. Ester del ácido 4-hidroxi-N-dimetilo-triptamina-p-toluol-
sulfónico.



20. Se transforman, como se describe en el ejemplo
1, triptamina 4-hidroxi-N-dimetílica en forma de la sal
potásica con 1 mol de cloruro de ácido p-toluol-sulfónico
y se prepara el producto de reacción como se describe
en el ejemplo 1. De cloroformo cristaliza el éster del
ácido 4-hidroxi-N-dimetilo-triptamina-p-toluol-sulfónico
en prismas cortos con un P.F. de 134-136°.

25. Reacción de color según Keller: violeta tirando
a marrón, se vuelve violeta.

EJEMPLO 4.

Ester del ácido 4-hidroxi-N-dimetilo-triptamina-O-(N'-metilo
carbamínico)

30. $\text{3-(2'-dimetilo-amino-etilo)-4-metilo-carbamiloxi-indol}$

257148

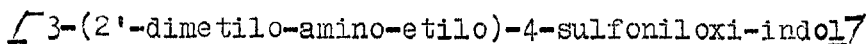


- Se disuelven 500 mgs de triptamina 4-hidroxi-N-dimetilica en 8 cm³ de cloroformo abs., se añaden 0,2 cm³ de amina trietilica y 1,5 cm³ de isocianato metílico y se deja reposar durante 3 horas a 20°. Luego se evapora hasta secar y el producto en bruto (730 mgs de aceite sin color) se cromatografía en 15 gs de óxido de aluminio. El producto de reacción deseado se lava en el filtrado con benzol y 1/2 % de etanol. Se cristaliza el éster del ácido 4-hidroxi-N-dimetilo-triptamina-O-(N'-metilo-carbamínico), de cloroformo, en forma de prismas apretados con el P.F. 141-144°.

Reacción de color según Keller: poco a poco violeta-marrón.

EJEMPLO 5.

15. Ester del ácido 4-hidroxi-N-dimetilo-triptamina-sulfónico



- A una solución de etilato sódico (preparada de 58 mgs de sodio metálico y 30 cm³ de etanol abs.) se agregan 510 mgs de triptamina 4-hidroxi-N-dimetilica bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos se evapora hasta secar y el residuo se seca durante 1 hora más en alto vacío a 70°. Luego se mezcla con 20 cm³ de 1,2-dimetoxi-etano abs. y se añaden 305 mgs de ácido clorosulfónico. Después de una hora se evapora hasta secar y el residuo se cromatografía con n-butanol saturado de agua en cincuenta veces más la cantidad de polvo de celulosa. Al evaporar las fracciones, cristaliza el éster del ácido 4-hidroxi-N-dimetilo-triptamina-sulfónico. De metanol cristaliza en agujas con un P.F. de 251 - 252°.



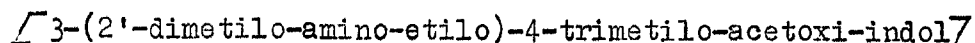
257148

Reacción de color según Keller: color azul marino.

Reacción de color según Van Urk-: azul oscuro-violeta.

5. EJEMPLO 6.

Ester del ácido 4-hidroxi-N-dimetilo-triptamina-trimetilo-acético



- Se disuelven 345 mgs. de sodio en 30 cm³ de etanol abs., se añaden 2,81 gs de triptamina 4-hidroxi-N-dimetílica bajo atmósfera de nitrógeno y luego se evapora hasta secar. Al residuo de secado se añaden 40 cm³ de 1,2-dimetoxi-etano, se mezcla con una solución de 1,69 gs de cloruro trimetilo-acético (cloruro de ácido pivalínico) en 20 cm³ de 1,2-dimetoxi-etano, y se agita durante 3 horas a temperatura de ambiente. La mezcla de reacción se filtra a través de talco, el filtrado se evapora hasta secar y el residuo se cromatografía en una columna de óxido de aluminio con cloroformo. El éster del ácido 4-hidroxi-N-dimetilo-triptamina-trimetilo-acético cristaliza de benzol/éter de petróleo en forma de galeras y drusas con un P.F. de 123-124°.
- 10.
- 15.
- 20.

Reacción de color según Keller: verde.

Reacción de color según Van Urk: azul claro.

25.

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
- 30.

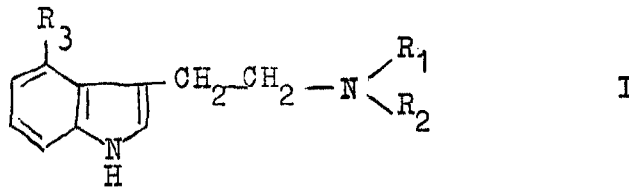


257148

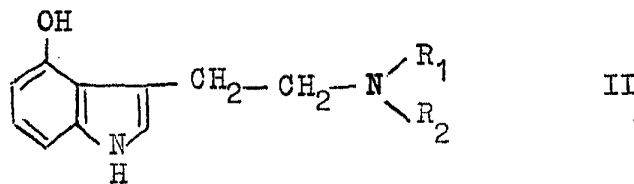
se hace constar que el invento corresponde a las patentes presentadas en Suiza con las fechas y números siguientes: 7 de abril de 1959, nº 71679; 7 de abril de 1959, nº 71680; 7 de agosto de 1959, nº 76731 y 9 de febrero de 1960,

5. nº 1337/60, acogiéndose 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 para preparar nuevos ésteres de la serie de los indoles"; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.

1º.- Procedimiento para preparar nuevos ésteres de la serie de los indoles de la fórmula general I,



15. donde R_1 y R_2 representan grupos alquílicos inferiores, iguales o diferentes y donde R_3 significa un grupo hidroxílico esterizado con un ácido inorgánico mono- o bibásico oxigenado o con un ácido carbónico o sulfónico orgánico o con un ácido N-alquilo-carbamínico, caracterizado porque se esteriza un derivado hidroxindólico de la fórmula general II,
- 20.





257148

donde R_1 y R_2 tienen el significado arriba mencionado, por tratamiento con un derivado reactivo de un ácido inorgánico mono- o bibásico oxigenado o de un ácido orgánico carbónico o sulfónico o porque dicho derivado se transforma con un isocianato alquílico, preferentemente en presencia de una base terciaria orgánica.

5.

2º.- Procedimiento para preparar nuevos ésteres de la serie de los indoles; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, 6 ABR 1911
SANDOZ, A.G.
J. GOMEZ ACEBO Y MODET

