



260933

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por veinte años en España, por " UN METODO PARA

LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL INDOL "

a favor de

Bristol-Myers Company

domiciliado en Thompson Road - East Syracuse - NY.

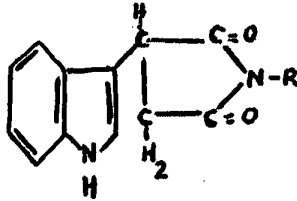
Inventores: Yvon G. Perron y William F. Minor, de nacionalidad canadiense y EE. UU. respectivamente.

Prioridad: Sol. Patente norteamericana Ser. 840.260, de 16.9.59

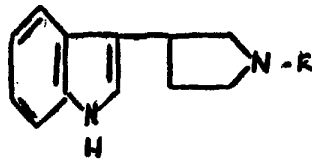


Este invento se refiere a varios tipos de derivados del indol, de que no se había informado antes, y a los métodos empleados en la preparación de los mismos.

Los nuevos compuestos de que se trata el presente invento son de dos tipos. El primer tipo comprende la 3-indolilsuccinimida, los derivados N-substituidos de la 3-indolilsuccinimida de la fórmula



en la que R representa un miembro del grupo que abarca un radical alcohilo, dialcoholaminoalcohilo; (N-morfolino) alcohilo y (2-piridil)alcohilo; y sales ácidas de adición de los compuestos básicos. El segundo tipo comprende la 3-(3'-indolil)pirrolidina y los derivados R-substituidos de la 3-(3'-indolil)pirrolidina de la fórmula



en la que R representa un miembro del grupo que abarca un radical alcohilo, dialcoholaminoalcohilo, (N-morfolino)alcohilo; y (2-piridil)alcohilo y sales ácidas de adición de estos compuestos básicos. Con el término alcohilo, según se emplea aquí y en las reivindicaciones correspondientes, se quiere designar un grupo alcohilo inferior, que contiene de uno a cinco átomos de carbono.

Todos los nuevos compuestos se preparan cómodamente, con arreglo al método del presente invento, a partir del ácido 3-indolilsuccínico. Las 3-indolilsuccinimidias más sencillas se preparan calentando el ácido 3-indolilsuccínico, ya sea con urea o con una 1,3-dialcoholilurea, o con amoníaco o un derivado substituido de amoníaco.

26096



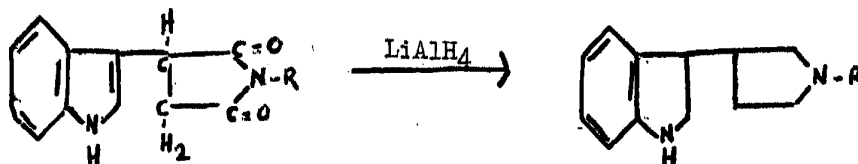
Las 3-(3'-indolil)pirrolidinas se preparan a su vez a base de las 3-indolilsuccinimidias, mediante reducci3n de los grupos carbonilo con un agente reductor adecuado.

Las 3-(3'-indolil)pirrolidinas acusan actividad antiserotonina, antialergica, lo mismo que actividad sobre el sistema nervioso central. Las 3-indolilsuccinimidias son compuestos intermedios utiles.

Los nuevos derivados de la 3-indolilsuccinimida del presente invento se preparan haciendo reaccionar el acido 3-indolilsuccinico con un compuesto escogido de entre el grupo que abarca la urea, las dialcoholureas y los compuestos representados por la formula NH2R, en la que R representa un miembro escogido de entre el grupo que consta de hidrogeno, un radical alcoholo, dialcoholaminoalcoholo, (N-morfolino)alcoholo y (2-piridil)alcoholo.

En el metodo del presente invento, el empleo de la urea o de las dialcoholureas resulta muy ventajoso, en cuanto que obvia la necesidad de emplear aminas de bajo punto de ebullici3n y amoniaco o hidroxido de amonio en este tipo de reacci3n. Sin embargo, todos los derivados de la 3-indolilsuccinimida pueden prepararse haciendo reaccionar el acido 3-indolilsuccinico con un compuesto de la formula general NH2R, en la que R representa un miembro del grupo que abarca el hidrogeno, un radical alcoholo, dialcoholaminoalcoholo, (N-morfolino)alcoholo y (2-piridil)alcoholo (con el termino alcoholo se quiere designar un grupo alcoholo inferior, que contiene de uno a cinco atomos de carbono, inclusive).

Las nuevas 3-(3'-indolil)pirrolidinas se preparan mediante reducci3n de las 3-indolilsuccinimidias con un agente reductor adecuado tal como el hidruro de litio y aluminio, segun el siguiente esquema:





en el que R representa un miembro del grupo que abarca el hidrógeno, un radical alcohilo, dialcohilaminoalcohilo, (N-morfolino)alcohilo y (2-piridil)alcohilo (empleándose el término alcohilo en el sentido de un grupo alcohilo inferior, es decir, que contiene de uno a cinco átomos de carbono, inclusive).

Con excepción de la 3-indolilsuccinimida y de las N-alcohol-3-indolilsuccinimidias, todos los compuestos de este invento poseen suficiente basicidad para formar sales atóxicas con ácidos inorgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, etc., y con ácidos orgánicos, como el acético, propiónico, cítrico, tartárico, etc. Todas estas sales ácidas de adición pueden prepararse con arreglo a un método general que entraña el hacer reaccionar el compuesto básico con el ácido, de preferencia en presencia de un disolvente inerte.

La nueva serie de compuestos del presente invento, 3-indolilsuccinimidias y 3-indolilpirrolidinas, se preparan ambas más cómodamente utilizando como compuesto inicial el ácido 3-indolilsuccínico. Así, por ejemplo, la 3-indolilsuccinimida y las N-alcohol-3-indolilsuccinimidias pueden prepararse a base del ácido 3-indolilsuccínico por uno u otro de dos métodos. El método de síntesis preferido entraña el calentar una mezcla íntima de urea o de 1,3-dialcoholurea con ácido 3-indolilsuccínico. En general, pueden utilizarse temperaturas que varían entre el punto de fusión del compuesto de urea y el punto de fusión del ácido 3-indolilsuccínico. Así, por ejemplo, cuando se emplea la urea, pueden aplicarse temperaturas que varían entre 135° y 200° C. Se utilizan de preferencia temperaturas que varían entre 160° y 190° C. pues esto permite efectuar una reacción rápida, sin que se produzca descomposición de una cantidad excesiva del ácido 3-indolilsuccínico. El otro método de síntesis entraña hacer reaccionar el ácido 3-indolilsuccínico con amoníaco o con una alcoholamina. Cuando se hacen reac-



cionar el ácido 3-indolilsuccínico con amoníaco, el ácido se convierte en primer lugar en una sal de diamonio y ésta se calienta luego lentamente hasta una temperatura aproximada de 235° C., a fin de efectuar la ciclización.

5 En el presente invento puede hacerse también uso de una reacción del ácido 3-indolilsuccínico y un compuesto amino en un medio disolvente apropiado a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, con eliminación concomitante del agua formada. Es adecuado, pues, cualquiera de los siguientes disolventes: hidrocarburos aromáticos, como el benceno, tolueno, xileno, etc.; éteres, como el éter dietílico, el éter dipropílico, el dioxano, etc.; e hidrocarburos alifáticos de punto de ebullición más alto, como los hexanos, heptanos, etc.

10 Las indolilpirrolidinas se preparan reduciendo los grupos carbonilo de las indolilsuccinimidias por medio de un agente reductor adecuado. Así, pues, pueden utilizarse agentes reductores como el polvo ácido de zinc, sodio alcohólico o hidrógeno catalítico. El agente reductor preferido es un agente del tipo de hidruro metálico, como el hidruro de litio y aluminio, que es bien conocido en el arte. Entre los disolventes adecuados para esta reducción figuran el éter dietílico, el dioxano, el tetrahidrofurano y el éter dietilenglicoldimetílico.

20 Se agrega una solución de la imida a una lechada del hidruro en el disolvente. La velocidad a que se agrega es de tal grado que se mantiene un reflujo animado y al terminarse de agregar la solución de la imida se calienta la mezcla de reacción durante un período adicional, a fin de lograr la reducción completa del compuesto imídico. La mezcla de reacción se descompone luego agregando agua poco a poco y se separa la materia inorgánica sólida mediante filtración.

25

30



260933

Ejemplo 1

3-indolilsuccinimida

Una mezcla íntima de 35 gramos (0,15 mol) de ácido 3-indolilsuc
cínico y 70 gramos (0,46 mol) de urea, en un matraz provisto de con-
densador de aire, se puso en baño de aceite, a la temperatura de
5 160° C. Se elevó la temperatura del baño a 185° C. por espacio de
30 minutos y luego se mantuvo la temperatura entre 180 y 190° C. durante
dos horas y media. Durante el período inicial de calentamiento de -
180 a 190° C. hubo un animado desprendimiento de amoníaco. Después
10 de terminarse el calentamiento se trató la masa derretida caliente
con 250 ml. de agua, se enfrió y se filtró. Al cristalizarse de nue
vo el producto crudo, previa solución en metanol, se obtuvieron 17
gramos (0,08 mol, 53 % de rendimiento) de 3-indolilsuccinimida. Los
cristales blancos que se obtuvieron tenían un punto de fusión de
15 197 a 198° C.

Análisis calculado para $C_{12}H_{10}N_2O_2$: C, 67,29; H, 4,67. Se en-
contró: C, 67,33; H, 4,70.

Ejemplo 2

3-indolilsuccinimida

Se agregaron lentamente 4 gramos (0,017 mol) de ácido 3-indolil
succínico a 5 ml. de hidróxido de amonio concentrado, contenido en un
matraz de fondo redondo. La solución resultante se calentó lentamen-
te a una temperatura aproximada de 230° C. Al alcanzarse esta tempe-
ratura se suspendió el calentamiento y la mezcla de reacción viscosa
25 y de color pardo se dejó enfriar lentamente hasta la temperatura am-
biente. El producto de reacción resinoso, que se había enfriado, se
disolvió en éter dietílico y se dejó en reposo de un día para otro.
Al final de este período se había formado una masa cristalina y los
cristales se recogieron por filtración. Después de una nueva crista-
lización, previa solución en una mezcla de etanol y agua (como 50 %
30 de etanol) y en etanol al 95 % se obtuvieron 3 gramos (0,014 mol;



260933

82,5 % de rendimiento) de un producto crudo, con punto de fusión de 175 a 178° C. El producto crudo se cristalizó de nuevo dos veces, previa solución en etanol al 95 %, obteniéndose un producto puro, con punto de fusión de 194 a 195° C.

5 Análisis calculado para $C_{12}H_{10}O_2N_2$: C, 67,29; H, 4,67; N, 13,08. Se encontró: C, 67,4; H, 4,89; N, 12,8.

Ejemplo 3

N-etil-3-indolilsuccinimida

10 Una mezcla íntima de 11,7 gramos (0,05 mol) de ácido 3-indolil succínico y 13,4 gramos (0,15 mol) de 1,3-dimetilurea, contenida en un matraz provisto de condensador de aire, se puso en baño de aceite a la temperatura de 165° C. Se elevó la temperatura del baño de acei te a 185° C. durante un intervalo de 10 minutos y se mantuvo a una temperatura de 180 a 190° C. por espacio de una hora. Se diluyó la 15 mezcla caliente con agua, se enfrió y se filtró. Al volverse a cris talizar el producto crudo, previa solución en acetonitrilo, se obtu vieron 8 gramos (0,035 mol, 70,7 % de rendimiento) de N-etil-3-indolilsuccinimida, con punto de fusión de 177,5 a 179° C.

20 Análisis calculado para $C_{13}H_{12}N_2O_2$: C, 68,14; H, 5,30. Se en contró: C, 68,12; H, 5,14.

25 El empleo de otras dialcoholureas substituídas, en lugar de la dimetilurea en el método del Ejemplo 3, dió por resultado la forma ción de las correspondientes N-alcohol-3-indolilsuccinimidas. Así, por ejemplo, al emplearse dialcoholureas, como la dietilurea, dipro pilurea, di-t-butilurea y dipentilurea, se obtuvieron buenos rendi mientos de las N-etil-3-indolilsuccinimida; N-propil-3-indolilsuc cinimida, N-t-butil-3-indolilsuccinimida y N-pentil-3-indolilsuccini mida correspondientes.



Ejemplo 4

260933

N-(2-(N'-morfolino)etil)-3-indolilsuccinimida

5 Una mezcla de 23,3 gramos (0,10 mol) de ácido 3-indolilsuccí-
nico, 13,0 gramos (0,10 mol) de N-(2-aminoetil)morfolina y 300 ml.
de tolueno seco, se sometió a reflujo por espacio de 20 horas, eli-
minándose 3,7 ml. de agua por medio de uninterceptor Dean-Stark. La
solución resultante se decantó en el matraz de una pequeña cantidad
de goma y se filtró. Después de dejarse en reposo a la temperatura
10 ambiente durante un período aproximado de 12 horas, se había depo-
sitado una cantidad grande de materia cristalina, la cual se reco-
gió y se desecó. Al concentrarse el agua madre se obtuvo una segun-
da cantidad de materia cruda. El peso total de la sustancia cruda
que se obtuvo fué de 30,2 gramos (0,092 mol, 92 % de rendimiento),
con punto de fusión de 103,5 a 108° C. Al cristalizarse de nuevo es-
ta sustancia, previa solución en etanol al 95 %, se obtuvieron cris-
tales con punto de fusión de 107 a 108,5° C.

15 Análisis calculado para $C_{18}H_{21}N_3O_3$: C, 66,03; H, 6,47. Se en-
contró: C, 66,65; H, 6,46.

Ejemplo 5

20 Clorhidrato de N-(2-(N'-morfolino)etil)-3-indolilsuccinimida

La sal, el clorhidrato, se preparó disolviendo 21 gramos de la
amina, N-(2-(N'-morfolino)etil)-3-indolilsuccinimida, en 200 ml. de
metanol absoluto, agregándosele un exceso de cloruro de hidrógeno
metanólico. El producto de reacción se concentró al vacío, hasta ob-
tenerse un jarabe. El jarabe se diluyó con acetato de etilo hasta obte-
nerse un precipitado denso. Este precipitado se cristalizó nuevamen-
te, previa solución en una mezcla de metanol y éter etílico, obtenién-
dose cristales con punto de fusión de 172,5 a 174,5° C.

25 Análisis calculado para $C_{18}H_{22}ClN_3O_3$: C, 59,5; H, 6,16. Se
30 encontró: C, 59,31; H, 5,82.

26093

Ejemplo 6



N-[3-(N'-morfolino)propil]-3-indolilsuccinimida

5

Una mezcla de 23,3 gramos (0,10 mol) de ácido 3-indolilsuccí-
nico y 14,4 gramos (0,10 mol) de N-(3-aminopropil)morfolina en 400
ml. de tolueno seco, se sometió a reflujo por espacio de 16 horas, reco-
recogiéndose 3,6 ml. de agua en un interceptor Dean-Stark. La solu-
ción amarilla resultante se filtró, quitándose una pequeña cantidad
de materia gomosa, y se almacenó luego en un cuarto frío. Se reco-
gió el precipitado blanco y se desecó, obteniéndose 31,7 gramos
(un rendimiento de 93 %) del producto crudo. Se cristalizó nueva-
mente la materia cruda, previa solución en acetato de etilo, obte-
niéndose 25 gramos (0,073 mol, 73 % de rendimiento) del producto pu-
ro, que tenía un punto de fusión de 138 a 139,5° C.

10

Análisis calculado para $C_{19}H_{23}N_3O_3$: C, 66,84; H, 6,79. Se en-
contró: C, 66,76; H, 6,62,

15

Ejemplo 7

N-[2-(2'-piridil)etil]-3-indolilsuccinimida

20

Una mezcla de 23,3 gramos (0,10 mol) de ácido 3-indolilsuccíni-
co y 13,4 gramos (0,11 mol) de 2-(2-aminoetil)piridina, disuelta en
250 ml. de tolueno seco, se sometió a reflujo por espacio de 16 ho-
ras, eliminándose la cantidad teórica de agua. La mezcla de reac-
ción se concentró, eliminándose aproximadamente 150 ml. de tolueno,
y al enfriarse se obtuvo un aceite denso. Al triturarse el aceite
cristalizado en parte se obtuvo un producto completamente cristali-
no. Después de recogerse y desecarse los cristales crudos se obtu-
vieron 31,5 gramos (0,098 mol, 98 % de rendimiento) del producto
crudo. Al cristalizarse nuevamente el producto crudo, previa solu-
ción en acetato de etilo, se obtuvieron 24,5 gramos (0,076 mol,
76 % de rendimiento) del producto crudo, que tenía un punto de fu-
sión de 151 a 153° C.

25

30



Análisis calculado para $C_{19}H_{17}N_3O_2$: C, 71,45; H, 5,37. Se encontró: C, 71,25; H, 5,42.

Empleando otras (2-piridil)alcoholaminas en el método del Ejemplo 7 se obtuvieron resultados análogos. Así, por ejemplo, el empleo de compuestos amínicos, como el 4-(2'-piridil)-1-aminobutano y 2-(2'-piridil)-2-aminopropano, dió por resultado la formación de las N-(2-piridil)alcohol-3-indolilsuccinimidas correspondientes: la N-[4-(2'-piridil)butil]-3-indolilsuccinimida y la N-[2-(2'-piridil)-2-metiletil]-3-indolilsuccinimida.

Ejemplo 8

3-(3'-Indolil)pirrolidina

Una lechada de 10,2 gramos (0,27 mol) de hidruro de litio y aluminio, en 200 ml. de dioxano, se calentó a una temperatura un poco inferior a la temperatura de reflujo y se agregó una solución de 18,7 gramos (0,087 mol) de 3-indolilsuccinimida, en 150 ml. de dioxano, a la lechada agitada vigorosamente a una velocidad de suficiente grado para provocar un reflujo animado de la mezcla de reacción. Después de terminarse de agregar la solución de la imida, se añadieron 100 ml. más de dioxano a la mezcla de reacción y se mantuvo el estado de reflujo por un período de 17 horas. Al cabo de este período se enfrió la solución y se descompuso mediante adición de agua helada. Se quitó por filtración el sólido precipitado y se lavó con dioxano. La solución de dioxano se concentró al vacío. La mayor parte del aceite pardo resultante se disolvió en éter etílico y por lo tanto se separó de la parte insoluble en éter. La solución al éter se desecó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Después de quedar en reposo, el residuo (16 gramos) se había cristalizado y luego se cristalizó de nuevo, previa solución en acetato de etilo. De ese modo se obtuvieron 6,8 gramos (0,036 mol, 13,5 % de rendimiento) de un producto semipuro, que tenía un punto de fusión de 99,5 a 103° C. Una segunda recrystaliza-



ción, previa solución en acetato de etilo, dió un producto más puro, con punto de fusión de 102 a 104,5° C.

260933

Ejemplo 9

3-(3'-Indolil)-N-metilpirrolidina

5 Una lechada de 15,2 gramos (0,40 mol) de hidruro doble de litio y aluminio y 400 ml. de dioxano seco, se calentó a una temperatura un poco inferior a la temperatura de reflujo y se agregó luego una solución de 22,8 gramos (0,10 mol) de N-metil-3-indolilsuccinimida en 300 ml. de dioxano a la lechada de hidruro de litio y aluminio
10 vigorosamente agitada, a una velocidad de suficiente grado para provocar un reflujo animado de la mezcla de reacción. Después de terminarse de agregar (45 minutos) la solución de la imida, se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 21 horas más. Al cabo de este período, se enfrió la mezcla de reacción y se añadió agua helada lentamente hasta que el hidruro de litio y aluminio gris fué reemplazado por un sólido blanco. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el residuo sólido con dioxano. Estos productos de lavado en dioxano se reunieron a la mezcla de reacción. Quedó un aceite de color amarillo pálido, que cristalizó lentamente, después de separarse al vacío de la solución de dioxano. El peso del producto crudo fué de 17 gramos (0,85 mol, o sea un rendimiento de 85 %). La recristalización del producto crudo, previa solución en acetato de etilo, dió unos cristales blancos, con punto de fusión de 111,5 a 113° C.

25 Análisis calculado para $C_{13}H_{15}N_2$: C, 77,96; H, 9,05. Se encontró: C, 78,45; H, 8,27.

30 El empleo de otras N-alcohol-3-indolilsuccinimidias, como la N-propil-3-indolilsuccinimida y N-(2-butil)-3-indolilsuccinimida, en el método del Ejemplo 9, dió por resultado la formación de las correspondientes 3-(3'-indolil)-N-alcoholpirrolidinas: 3-(3'-indolil)-N-(propil)pirrolidina y 3-(3'-indolil)-N-(2-butil)pirrolidina.



260835

Ejemplo 10

Clorhidrato de 3-(3'-indolil)-N- $\sqrt{2}$ -(N'-morfolino)etil/pirrolidina

5 Se agregó una solución de 39,9 gramos (0,12 mol) de N- $\sqrt{2}$ -N'-morfolino)etil-3-indolilsuccinimida, en 300 ml. de dioxano, a una suspensión caliente y vigorosamente agitada de 13,6 gramos (0,35 mol) de hidruro de litio y aluminio en 300 ml. de dioxano. Se graduó la velocidad a que se efectuó la adición de la solución de la imida de tal manera que pudiera mantenerse en la mezcla de reacción un reflujo animado. Después que terminó de agregarse (45 minutos) la solución de la imida, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 17 horas más. Se trató la mezcla de reacción con agua helada, a fin de descomponer el hidruro de litio y aluminio que había quedado sin reaccionar, y se filtró. Se lavó el residuo sólido con dioxano y el producto de este lavado se reunió con el producto de reacción de dioxano y agua. Luego se concentró al vacío la mezcla resultante. La goma residual que quedó después de eliminarse el dioxano se disolvió en metanol y se trató con cloruro de hidrógeno metanólico. La adición de éter a la solución metanólica dió por resultado la precipitación del diclorhidrato blanco, cristalino. Se recogió el diclorhidrato crudo y se desecó; pesaba 37,5 gramos (0,99 mol, 85 % de rendimiento) y tenía un punto de fusión de 256 a 258° C. (con descomposición).

15 El diclorhidrato crudo se cristalizó nuevamente, previa solución en metanol, se recogió y desecó, obteniéndose 24,4 gramos (0,09 mol, 75 % de rendimiento) del producto puro, con punto de fusión de 256,5 a 257° C.

20 Análisis calculado para $C_{18}H_{26}N_3OCl_2$: C, 58,00; H, 7,30. Se encontró: C, 58,19; H, 7,36.

25 La reducción de otras N- $\sqrt{2}$ -(N'-morfolino)alcohol-3-indolilsuccinimidias, como la N- $\sqrt{3}$ -(N'-morfolino)propil-3-indolilsuccinimida y N- $\sqrt{2}$ -(N'-morfolino)-2-metiletil-3-indolilsuccinimida, según el méto-

5

10

15

20

25

30

- 13 28093



do del Ejemplo 10, dió por resultado la formación de cantidades considerables de las correspondientes 3-(3'-indolil)-N-[(N'-morfolino)alcohol]pirrolidinas: 3-(3'-indolil)-N-[3-(N'-morfolino)propil]pirrolidina y 3-(3'-indolil)-N-[2-(N'-morfolino)-2-metiletil]pirrolidina.

Ejemplo 11

N-[(2-dietilamino)etil]-3-indolilsuccinimida

Una mezcla de 23,3 gramos (0,10 mol) de ácido 3-indolilsuccínico y 12,8 gramos (0,11 mol) de 2-(dietilamino)-1-aminoetano en 250 ml. de tolueno, se sometió a reflujo por espacio de 17 horas, eliminándose el agua formada. La solución de color amarillo claro se separó por filtración de una pequeña cantidad de goma y se dejó enfriar. Al enfriarse se obtuvo una cantidad considerable de N-[(2-dietilamino)etil]-3-indolilsuccinimida.

Ejemplo 12

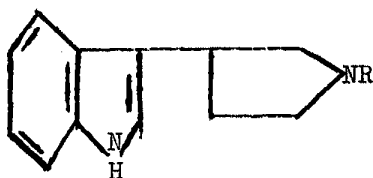
3-(3'-Indolil)-N-[2-N'-(dietil)aminoetil]pirrolidina

Se agregó una solución de 31,3 gramos (0,10 mol) de N-[2-N'-(dietil)aminoetil]-3-(3'-indolil)succinimida en 150 ml. de éter dietílico a una suspensión, vigorosamente agitada, de 11,4 gramos (0,03 mol) de hidruro de litio y aluminio en 300 ml. de éter dietílico. La velocidad de adición se graduó de modo que se mantuviera un reflujo animado. Terminada la adición, se sometió a reflujo la mezcla de reacción por un período de 17 horas más. Al cabo del período de reacción, se descompuso la mezcla de reacción mediante adición gradual de agua helada. El sólido blanco que se formó se separó por filtración y se lavó con éter. Se separó de la fase acuosa la solución al éter, se desecó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Al destilarse el residuo se obtuvieron 12 gramos (0,042 mol, 42 % de rendimiento) de un producto amarillo, de aspecto aceitoso.

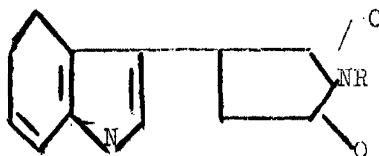


En resumen: la Patente de invención que se solicita, recaerá sobre las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un método para la preparación de derivados del indol, caracterizado porque dichos derivados responden a la fórmula



en la que R representa un miembro del grupo que consiste en hidrógeno, un radical alcohilo, un radical dialcoholaminoalcohilo, (N-morfolino)alcohilo y (2-piridil)alcohilo, caracterizado también por el hecho de que se hace reaccionar el ácido 3-indolilsuccínico con un miembro escogido de entre el grupo que abarca la urea, las 1,2-dialcoholureas y compuestos representados por la fórmula NH₂R, en la que R corresponde a lo que se define arriba, a fin de producir una imida de la fórmula



en la que R corresponde a la que se define arriba; se aísla la imida, se reducen los grupos carbonilo y se obtiene el producto deseado.

2ª.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se calienta una mezcla de ácido 3-indolilsuccínico y urea a una temperatura que varía entre 135° y 200° C., por espacio de dos o tres horas, y se aísla la 3-indolilsuccinimida.

3ª.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se agrega lentamente al ácido 3-indolilsuccínico a hidróxido de amonio concentrado y se calienta la mezcla lentamente hasta una temperatura de como 230° C, y se enfría lentamente hasta la temperatura ambiente, y se aísla la 3-indolilsuccinimida.

4ª.- Un método, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se calienta una mezcla de ácido 3-indolilsuccínico

260933

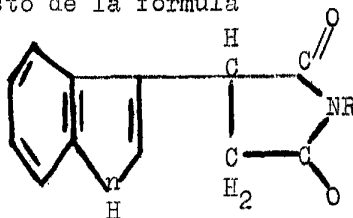


5 y 1,3-dimetilurea a una temperatura que varía de como 135° a como 200° C. por espacio de una hora, más o menos, y se aísla la N-metil-3-indolilsuccinimida.

5 5º.- Un método, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se calienta a reflujo, por un período de como 20 horas, una mezcla de ácido 3-indolilsuccínico, N-(2-aminoetil)morfolina y tolueno, y se aísla la N-[2-(N'-morfolino)etil]3-indolilsuccinimida.

6º.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el compuesto de la fórmula

10

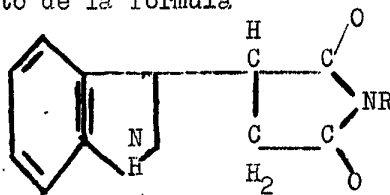


15

en la que R corresponde a lo que se define en la reivindicación 1, se reduce en solución, en condiciones de reflujo, con un agente reductor por un periodo de varias horas, obteniéndose el producto deseado.

7º.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el compuesto de la fórmula

20



25

en que la R corresponde a lo que se define en la reivindicación 1, se disuelve en un disolvente orgánico y se reduce en condiciones de reflujo con hidruro de litio y aluminio por un periodo de varias horas, obteniéndose el producto deseado.

30

8º.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el compuesto 3-indolilsuccinimida se disuelve en dioxano se agrega a una mezcla de hidruro de litio y aluminio y dioxano y se hace reaccionar a reflujo durante como 17 horas, obteniéndose el producto deseado.

260933



5 9a.- Un método, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el compuesto N-metil-3-indolilsuccinimida se disuelve en dioxano, se agrega lentamente a una mezcla de hidruro de litio y aluminio y dioxano, y se hace reaccionar a reflujo durante como 21 horas, obteniéndose el producto deseado.

10 10a.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se agrega una solución de N- $\sqrt{2}$ -(N'-morfolino)etil-3-indolilsuccinimida en dioxano a una suspensión de hidruro de litio y aluminio en dioxano, se hace reaccionar a reflujo durante como 17 horas, obteniéndose el producto deseado.

11a.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solocita: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL INDOL"

15 Todo confoeme se reivindica en la presente memoria que consta de dieciseis páginas escritas a máquina.

Madrid, 12 de Septiembre de 1.960

ALFONSO UNGRIA

P.P.