

Case 1364.

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de obtención de nuevos derivados básicos de indol".

=====

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

=====

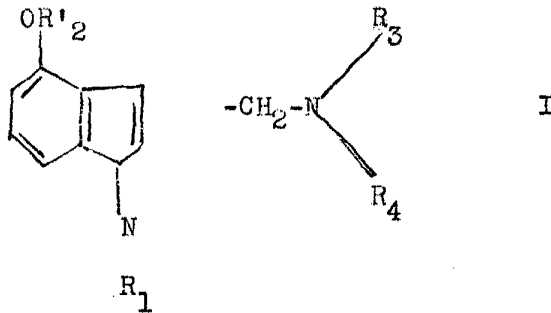
Este invento se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de indol, de la fórmula general I siguiente; estos compuestos, son compuestos nuevos.

17 SEP.



261086

la obtención de compuestos de la fórmula general I,



en la que R_1 representa un grupo alquilo
 (C_1-C_6) , alkenilo (C_3-C_6) ,
 5. cicloalquilo o aralquilo,

R'_2 representa un grupo alquilo
 (C_1-C_6) o aralquilo, y/o

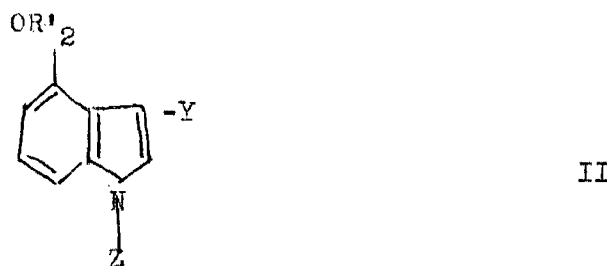
cada uno de los R_3 y R_4 representa un grupo
 alquilo (C_1-C_4) o un grupo benci-

10. lo, con la condición de que R_3 y
 R_4 no precisan ser diferentes, o

la agrupación $-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$ representa un radical

15. pirrolidilo, piperidilo o morfo-
 lilo,

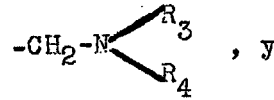
caracterizado porque un compuesto de la fórmula general
 II,



261086



en la que R₂ tiene el significado anterior,
Y representa un átomo de hidrógeno o el grupo



- 5. Z representa un átomo de hidrógeno o el grupo R₁ con la condición de que uno solo de los Y y Z debe representar un átomo de hidrógeno,
- 10. se somete a una reacción a una temperatura de -30° a + 120°C, susceptible de introducir el sustituyente preciso en la posición 1 y/o 3 del núcleo indol.

Debe tenerse presente que los compuestos de este invento pueden convertirse en los hidroxí-compuestos libres correspondientes, separando el grupo alkilo (C₁-C₆) o aralkilo del átomo de oxígeno de la posición 4 y del núcleo indol. Además, es posible cuaternizar los compuestos y convertirlos en sales ácidas de adición, con ácidos inorgánicos u orgánicos. Estos dos procedimientos están desde luego comprendidos en el alcance de este invento.

- 15.
- 20. Los compuestos I anteriores, los hidroxí-compuestos libres correspondientes y las sales ácidas de adición de todos ellos, tienen una propiedad antiserotonina especial, que resulta útil en el tratamiento de padecimientos psíquicos y reumáticos y/o el tratamiento de la jaqueca. Estos compuestos son por otra parte, o además, productos intermedios útiles para la producción de preparados farmacéuticos.
- 25.

- 30. Los compuestos de este invento dan una reacción cromática positiva con el reactivo de Keller, pero

261086



la reacción cromática de Van Urk es en gran parte débil y de poco significado característico. Los compuestos a que este invento se refiere son cristalinamente a la temperatura ambiente y muy solubles en disolventes orgánicos, pero solo poco solubles con dificultad en agua. Las sales ácidas de adición son cristalinas y estables a la temperatura ambiente.

Los ejemplos siguientes aclaran este invento sin limitarlo desde luego; todas las temperaturas se indican en grados centígrados, y los puntos de fusión están corregidos.

EJEMPLO 1. 1-metil-4-benciloxi-gramina

A la temperatura de 5 a 10°, se añaden gota a gota 24,2 g. de una solución etanólica de dimetilamina al 38% a una solución de 95 c.c. de etanol y 15 c.c. de ácido acético glacial, y luego se agregan 9,186 g. de 1-metil-4-benciloxi-indol y 25 c.c. de ácido acético glacial. Luego, de 0 a 2° se agregan 3,5 g. de una solución de formaldehído al 38%, gota a gota. A continuación se agita a la temperatura ambiente hasta disolución completa; el material se deja reposar durante la noche, se añade 1 litro de agua y se lleva a cabo la extracción con éter. El extracto etéreo se sacude o agita con ácido tartárico, los extractos tartáricos unidos se alcalinizan con hidróxido sódico en solución acuosa, mientras se enfrían con hielo, y se lleva a cabo la extracción con cloroformo. La solución cloroformica se seca sobre carbonato sódico, el cloroformo se elimina por evaporación, y el residuo se cromatografía con 50 veces su peso de óxido de aluminio, después de lo cual la gramina

261086



se separa por decantación con cloroformo absoluto.

Se disuelven 580 mg. de la gramina oleaginosa resultante, en 1,98 c.c. de solución 1N de ácido clorhídrico, con la adición de etanol y a continuación

5. se realiza la evaporación hasta la cristalización. El hidrocloruro de 1-metil-4-benciloxi-gramina cristaliza en forma de cubos de un punto de fusión de 193-195°, en etanol.

Color de la reacción de Keller: verde oliva.

10. Color de la reacción de Van Urk: negativo.

El indol, material de partida, se obtiene como sigue: se disuelven 2,2 g. de sodio en 500 c.c. de amoníaco líquido, se realiza la oxidación añadiendo trazas de nitrato férrico a la amida sódica, y se agregan 10 g. de 4-benciloxi-indol. Después de 15 minutos,

15. a la solución marrón oscuro se le añade una mezcla de 18 g. de yoduro de metilo, y 10 c.c. de éter absoluto, y el amoníaco se evapora después de otros 15 minutos.

El residuo seco se sacude cuidadosamente con agua y

20. éter; la solución etérea se reduce en alto grado de volumen en vacío, y se añade cuidadosamente éter de petróleo en el que cristaliza, en forma de octaedros, con un punto de fusión de 78-79°, el 1-metil-4-benciloxi-indol.

25. EJEMPLO 2. 1-bencil-4-benciloxi-gramina.

A 0-5° se añaden gota a gota, mientras se agitan 9,35 g. de una solución etanólica de dimetilamina al 33%, a 20 c.c. de dioxano y luego se agregan 20 c.c.

30. de ácido acético glacial, 4,68 g. de 1-bencil-4-benciloxi-



261086

- indol, y finalmente se añaden, de -1 a $+ 2^{\circ}$, gota a gota, 1,35 g. de una solución de formaldehído al 38%. Después de agitar durante 4 horas a 0° , el material se deja reposar durante una noche a la temperatura ambiente, se le agregan 500 c.c. de agua y se realiza la extracción con éter. El extracto etéreo se agita con ácido tartárico y los extractos tartáricos unidos se alcalinizan con solución acuosa de hidróxido sódico, mientras se enfrían con hielo; se filtra y el precipitado resultante se lava con agua y se seca en vacío a 60° . El producto bruto resultante se recristaliza en benceno con adición de una cantidad muy pequeña de éter de petróleo. El compuesto deseado funde a $87-89^{\circ}$; tiene un color verde aceituna en la reacción de Keller, y en la reacción cromática de Van Urk, proporciona un color negativo débilmente amarillento.
- 5.
- 10.
- 15.

- El indol, material de partida, se obtiene como sigue: a una suspensión de 560 mg. de hidruro sódico en 30 c.c. de tolueno absoluto se le agregan gota a gota, con agitación, una solución calentada aproximadamente a 60° , de 2,71 g. de 4-benciloxi-indol en 30 c.c. de tolueno absoluto. Se continúa la agitación a la temperatura ambiente; después de 10 minutos se añaden 2 c.c. de dimetil-formamida y al cabo de una hora se añaden 3 g. de bromuro de bencilo, gota a gota. Luego se calienta durante 16 horas y media a 70° , mientras se agita; se añaden gota a gota 10 c.c. de metanol y a continuación se filtra a través de Hyflo. El residuo de la evaporación del filtrado, se cristaliza con benceno; forma drusas de un punto de fusión de $120-122^{\circ}$.
- 20.
- 25.
- 30.

17 SEP

261086



El color de la reacción de Keller es azul oscuro; el de la reacción de Van Urk, es rojo antes de la iluminación y luego gris apagado.

EJEMPLO 3. 1-metil-3-(pirrolidino-metil)-4-benciloxi-indol.

5. A una solución de amida de sodio -obtenida de 330 mg. de sodio- en amoníaco líquido, se añaden 4 g. de 3-(pirrolidino-metil)-4-benciloxi-indol, se agita durante una hora a -60° y luego se agrega una solución de 1,86 g. de yoduro de metilo en 10 c.c. de éter. Después de agitar
10. a -60° durante otras 2 horas, se deja evaporar el amoníaco, y se añaden al residuo 100 c.c. de agua, y se realiza la extracción con cloroformo. La solución clorofórmica se seca sobre sulfato magnésico, el cloroformo se evapora y el residuo se cromatografía con benceno en 50
15. veces su peso de óxido de aluminio, decantándose el compuesto deseado con benceno libre de alcohol. Al evaporar el benceno, queda una base oleaginosa.

- En 20 c.c. de metanol, se disuelven 5,1 g. del 1-metil-3-(pirrolidino-metil)-4-benciloxi-indol oleaginoso mencionado, y se añaden una solución de 1,8 g. de ácido oxálico en 25 c.c. de metanol. La solución se reduce ligeramente de volumen y se hace cristalizar por "frotación". El bioxalato de 1-metil-3-(pirrolidino-metil)-4-benciloxi-indol, cristaliza en metanol en forma de prismas oblicuos de un punto de fusión de 168-170°.
20. El color de la reacción de Keller es azul oscuro de acero, y el color de la reacción de Urk es negativo.

- El indol, material de partida, se prepara
30. del modo siguiente: de 0 a 10° se añaden, gota a gota y



261032

- lentamente 10 c.c. de pirrolidina a una solución de 8,92 g. de 4-benciloxi-indol en 85 c.c. de etanol, y 45 c.c. de ácido acético glacial, realizándose la agitación de 0 a 2°C, se añaden gota a gota, 3,8 g. de solución de formaldehído al 38%. Se continúa la agitación durante una hora más a la temperatura ambiente; el material se deja reposar durante la noche, se añaden 500 c.c. de agua y se realiza la extracción con éter. El extracto etéreo se agita con ácido tartárico, los extractos ácidos unidos, se alcalinizan con una solución acuosa de hidróxido sódico, mientras se enfría con hielo, y se realiza la extracción con cloroformo. La solución clorofórmica se seca sobre sulfato magnésico se evapora el cloroformo y el residuo se cristaliza en cloroformo/benceno. El 3-(pirrolidino-metil)-4-benciloxi-indol, forma agujas de un punto de fusión de 169-171°. La reacción cromática de Keller es azul oscuro con un tinte verdoso y la reacción cromática de Van Urk es azul.
- EJEMPLO 4. 1-metil-3-(pirrolidino-metil)-4-benciloxi-indol
20. A una solución de 3,914 g. de 1-metil-4-benciloxi-indol en 40 c.c. de dioxano y 80 c.c. de ácido acético glacial se añaden gota a gota de 0 a 10°, 9,2 g. de pirrolidina, y luego, de 0 a 2°, 1,56 g. de una solución de formaldehído al 38%. Después de agitar durante una hora a la temperatura ambiente, el material se deja reposar durante la noche, se le añaden 250 c.c. de agua y se realiza la extracción con éter. El extracto etéreo se sacude con ácido tartárico y los extractos ácidos unidos se alcalinizan, mientras se enfrían con hielo, utilizando una solución acuosa de hidróxido sódico y se
- 25.
- 30.



261086

- extraen con cloroformo. Después de secar sobre sulfato magnésico, la solución clorofórmica se evapora, y la solución oleaginosa que se obtiene se convierte en el bioxalato, como se describe en el ejemplo 3. El bioxalato
5. de 1-metil-3-(pirrolidino-metil)-4-benciloxi-indol, cristaliza en metanol, en forma de prismas oblicuos de un punto de fusión de 168-170°. La reacción cromática de Keller da un color azul de acero, y la de Van Urk, es negativa.
10. La obtención del 1-metil-4-benciloxi-indol, se lleva a cabo como se describe en el ejemplo 1.
- EJEMPLO 5. 1-etil-3-(dibencilamino-metil)-4-benciloxi-indol.
- A la temperatura de 0°, se añaden 5,6 g. de
15. 4-bencil-oxi-gramina a 50 c.c. de yoduro de metilo; el material se deja reposar durante la noche a +5° y se realiza la evaporación a sequedad. El residuo está constituido por yodometilato de 4-benciloxi-gramina; se calienta a 100° mientras se agita con 30 c.c. de
20. dibencilamina, hasta cesar la formación de trimetilamina. Se realiza el enfriamiento, se añade éter y el precipitado resultante se separa por filtración. El filtrado se evapora en vacío, y luego se retira por destilación en vacío elevado y a una temperatura lo más baja posible, el exceso de dibencilamina. El residuo que permanece en el recipiente, se cromatografía en 50 veces
25. su peso de óxido de aluminio, por medio de benceno; el 3-(dibencilamino-metil)-4-benciloxi-indol, deseado, se decanta con benceno exento de alcohol, y benceno que contenga 0,2% de metanol. El material se obtiene
- 30.

261086



en forma de agujas de punto de fusión 140 - 141°, en éter/éter de petróleo. La reacción cromática de Keller es verde oscuro, y la de Van Urk, verdosa.

- A una solución de amida potásica -obtenida
5. con 334 mg. de potasio- en amoníaco líquido, se añaden 1,5 g. de 3-(dibencilamino-metil)-4-benciloxi-indol, agitando durante dos horas a -60° y luego se agregan 1,4 g. de yoduro de etilo. Se agita nuevamente durante 3 horas a -60°, y luego se deja evaporar el amoníaco a
10. la temperatura ambiente. El residuo se elimina con agua y cloroformo; la solución clorofórmica se seca sobre sulfato magnésico, y luego se evapora a sequedad. El residuo de la evaporación se cristaliza en benceno/éter de petróleo, por cuyo medio se deposita primero por
15. cristalización algo de material de partida sin reaccionar. Después de la filtración para separar el material últimamente citado, el líquido madre se reduce de volumen y se cristaliza de nuevo en benceno/éter de petróleo. El 1-etil-3-(dibencilamino-metil)-4-benciloxi-indol
20. deseado, cristaliza en prismas con un punto de fusión de 63-64°. La reacción cromática de Keller es color verde cromo, y la de Van Urk, es negativa.

EJEMPLO 6. 1-etil-3-(dibencilamino-metil)-4-benciloxi-indol.

25. A una solución de 2,354 g. de 1-etil-4-benciloxi-indol en 10 c.c. de dioxano y 40 c.c. de ácido acético glacial, se añaden gota a gota de 0 a 10°, 3,1 g. de dibencilamina. De 0 a 2° se añaden 1,1 g. de una solución de formaldehído al 38%, y el material se deja reposar durante la noche a la temperatura ambiente. Se
- 30.



251086

- diluye con 200 c.c. de agua y se extrae con éter. El extracto etéreo se agita con ácido tartárico, los extractos ácidos unidos se alcalinizan, mientras se enfrían con hielo, por medio de hidróxido sódico acuoso
5. y se extraen con cloroformo. La solución clorofórmica se seca sobre sulfato magnésico, el cloroformo se elimina por evaporación y el residuo se libra del exceso de dibencilamina en un vacío elevado y a la temperatura menor posible. El 1-etil-4-benciloxi-3-
10. (dibencilamino-metil)-indol bruto resultante, cristaliza en benceno/éter de petróleo en forma de prismas de punto de fusión 63-64°. Tiene una reacción cromática de Keller verde cromo y una reacción cromática de Van Urk negativa.
15. El indol, material de partida, se obtiene como sigue: se añade una solución calentada a 60° aproximadamente, de 15 g. de 4-benciloxi-indol en 75 c.c. de tolueno absoluto y 10 c.c. de dimetilformamida, con agitación, a una suspensión de 2,1 g. de hidruro sódico
20. en 200 c.c. de tolueno absoluto. Se agita durante dos horas a la temperatura ambiente, agregándose a continuación una solución de 13 g. de yoduro de etilo en 20 c.c. de tolueno absoluto, gota a gota, y luego se agita durante 20 horas a 70°. Después se añaden 20 c.c. de
25. metanol, la mezcla de reacción se agita dos veces con agua, y la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico. El disolvente se separa por destilación, y el residuo se destila en vacío elevado. El 1-etil-4-benciloxi-indol se destila a 0,001 mm. de mercurio a 145°; el punto de
30. fusión del material es de 64-68°. Tiene una reacción

178
261086



cromática de Keller verde oliva, y la de Van Urk, es rojo vinoso antes de la iluminación, y luego pasa a violeta grisáceo.

EJEMPLO 7. 1-n-butil-4-benciloxi-gramina

5. Se disuelven 12,45 g. de 1-n-butil-4-benciloxi-indol, en 25 c.c. de dioxano, 50 c.c. de etanol y 35 c.c. de ácido acético glacial, y a la disolución se le añaden, gota a gota, de 0 a 10° 27,75 g. de una solución etanólica de dimetilamina al 33%. Después de añadir 4,05 g.
10. de una solución de formaldehído al 38%, de 0 a 2°, se continúa la agitación durante 45 minutos a 0° y luego el material se deja en reposo a la temperatura ambiente durante la noche. Se diluye con 1 litro de agua y el material se acidifica para el indicador rojo Congo, por
15. medio de solución 2N de ácido clorhídrico en agua, y se extrae con éter. El extracto etéreo se sacude con solución 1N de ácido clorhídrico en agua, y los extractos clorhídricos unidos se alcalinizan mientras se enfrían con hielo, y se realiza la extracción con cloroformo. La solución
20. clorofórmica se seca sobre sulfato magnésico, se evapora y el residuo se cromatografía en cloroformo con 70 veces su peso de óxido de aluminio, separándose por decantación la gramina mediante cloroformo exento de alcohol, y cloroformo que contenga 0,3% de metanol.
25. Se disuelven 13,292 g. de la gramina oleaginosa resultante, en 130 c.c. de metanol, y la solución resultante se mezcla con una solución de 7,915 g. de ácido oxálico en 70 c.c. de metanol. Se añaden aproximadamente 100 c.c. de etanol, y el volumen se reduce a 1/6. El
30. bioxalato de la base libre cristaliza en forma de drusas, X

261086



por adición de agua. Por recristalización en cloroformo/éter, el punto de fusión del bioxalato es de 114-115°. Tiene una reacción cromática de Keller en verde de césped y una reacción cromática de Van Urk negativa amarillenta.

5. El indol, material de partida, se obtiene como sigue: a una suspensión de 2 g. de hidruro sódico en 200 c.c. de tolueno, se añade con agitación y en una atmósfera de nitrógeno, una solución caliente de 15 g. de 4-benciloxi-indol en una mezcla de 75 c.c. de tolueno y 10 c.c. de dimetilformamida. Se agita durante hora y media a la temperatura ambiente y luego se agregan gota a gota 10,5 g. de bromuro de n-butilo, y la mezcla de reacción se conserva a 60° durante 20 horas. A continuación se destruye el exceso de hidruro sódico, añadiendo
10. metanol, se separa por filtración el bromuro sódico precipitado, se evapora el filtrado, y el residuo se cromatografía en una columna de óxido de aluminio, por medio de cloroformo. El 1-n-butil-4-benciloxi-indol oleaginoso resultante, se solidifica en un refrigerador
15. a +5°. El punto de ebullición a 0,1 mm de mercurio es de 170-175°. Tiene una reacción cromática de Keller en verde oliva oscuro y una reacción cromática de Van Urk en violeta rojizo.

EJEMPLO 8. 1-n-butil-4-hidroxi-gramina

25. Se disuelven 6 g. de bioxalato de 1-n-butil-4-benciloxi-gramina, en 300 c.c. de metanol y se agitan con 4 g. de un catalizador de paladio en un soporte de óxido de aluminio e hidrógeno, hasta que no se absorbe ya hidrógeno. El catalizador se separa por filtración
30. y el filtrado se evapora y cristaliza en acetato de



281086

etilo. Luego se lleva a cabo la recristalización en metanol/acetato de etilo, con la adición de 100 mg. de ácido oxálico, obteniéndose agujas finas de un punto de fusión de 118-120°. La reacción cromática de

5. Keller es rojo agrisado, y la de Van Urk es de color rosado.

EJEMPLO 9. 1-ciclohexil-3-(morfolino-metil)-4-bencil-oxi-indol

10. A una solución de 233 mg. de 1-ciclohexil-4-benciloxi-indol en 2 c.c. de dioxano y 4 c.c. de ácido acético glacial, se añaden gota a gota, a 0-10°, 522 mg. de morfolina y luego, a 0-2°, 75-100 mg. de una solución de formaldehído al 38%. A continuación, el material se deja reposar durante la noche a la temperatura ambiente,
15. se añaden 50 c.c. de agua y se extrae con éter. El extracto etéreo se agita con ácido tartárico, los extractos ácidos unidos se alcalinizan con solución de hidróxido sódico mientras se enfrían con hielo, y se realiza la extracción con cloroformo. La solución
20. clorofórmica se seca sobre sulfato magnésico, se evapora el cloroformo, y el residuo se cromatografía en 25 veces su peso de óxido de aluminio, por medio de benceno. La base libre deseada se decanta con benceno exento de alcohol.

25. A 237 mg. de la base últimamente citada, se añade una solución de 59 mg. de ácido oxálico en 6 c.c. de metanol. Se evapora a sequedad y se recristaliza con acetato de etilo/éter. El bioxalato de la base libre cristalizada en acetato de etilo, por adición de un poco
30. de metanol; se forman pequeñas agujas de un punto de

17 SEP.



261086

fusión de 151-152°. Tiene una reacción cromática amarillo claro de Keller, y una reacción de Van Urk negativa y amarillenta.

- El material indol de partida, se obtiene como sigue: a una solución de amida de potasio -obtenida con
5. 2,55 g. de potasio- en amoníaco líquido, se añaden 6,7 g. de 4-bencil-oxi-indol, se continúa agitando durante una hora y media a -60° y luego se añade gota a gota una solución de 14,3 g. de yoduro de ciclohexilo en 170 c.c.
10. de tolueno. El amoníaco se deja evaporar a la temperatura ambiente, mientras se agita; se añaden otros 100 c.c. de tolueno absoluto, y se calienta a ebullición durante 24 horas, mientras se agita. La mezcla de reacción se sacude dos veces con agua; la fase orgánica se seca
15. sobre sulfato magnésico, y el disolvente se separa por destilación. El residuo que queda después de la evaporación, se destila en un vacío elevado de 0,002 mm. de mercurio a 180-195°. El destilado se cromatografía con éter de petróleo en 100 veces el peso de óxido de
20. aluminio, y el indol necesario se decanta con benceno/éter de petróleo (1 : 1). A continuación el indol deseado se destila de nuevo a 163°/0,001 mm. de mercurio. El destilado se solidifica a continuación en forma de agujas porosas de punto de fusión 79-81°. Su reacción de
25. Keller, antes de sacudirlo es violeta, y luego verde oliva. Su reacción cromática de Van Urk es rojo oscuro apagado, y después de reposar algún tiempo, violeta apagado.

EJEMPLO 10. 1-alil-3-(piperidino-metil)-4-metoxi-indol

30. A 0-10° se añaden lentamente y gota a gota



261086

- 10,94 g. de piperidina a una solución de 4 g. de 1-alil-4-metoxi-indol en 40 c.c. de etanol, 40 c.c. de dioxano y 80 c.c. de ácido acético glacial. A continuación y a 0-2° se añaden 2,028 g. de una solución de formaldehido
5. al 38%, se agita durante la noche a la temperatura ambiente, y se añade 1 litro de agua y se extrae con éter. El extracto etéreo se sacude con ácido tartárico, los extractos unidos se alcalinizan, mientras se enfrían con hielo, con solución acuosa de hidróxido sódico, y
10. se realiza la extracción con cloroformo. La solución clorofórmica se seca sobre sulfato magnésico, se evapora el cloroformo y el residuo se cromatografía en 50 veces su peso de óxido de aluminio, mediante benceno, decantándose la base con benceno exento de alcohol y benceno
15. que contenga 0,2% de metanol.
- Se disuelven 5,223 g. de la base libre resultante en 30 c.c. de metanol, y se añaden a una solución de 1,838 g. de ácido oxálico en 10 c.c. de metanol. La solución se evapora y el residuo se cristaliza en
20. etanol/éter. El bioxalato de la base libre cristaliza en forma de prismas y drusas de un punto de fusión de 145-147°. Tiene una reacción cromática de Keller de verde claro muy intenso, y una reacción cromática de Van Urk negativa.
25. El indol, material de partida, se obtiene como sigue: a una suspensión de 2,2 g. de hidruro sódico en 200 c.c. de tolueno absoluto, se añade, mientras se agita, una solución calentada a 60°, de 10 g. de 4-metoxi-indol en 75 c.c. de tolueno absoluto
30. y 10 c.c. de dimetilformamida. La agitación a la

17 SEP. 1958

261086

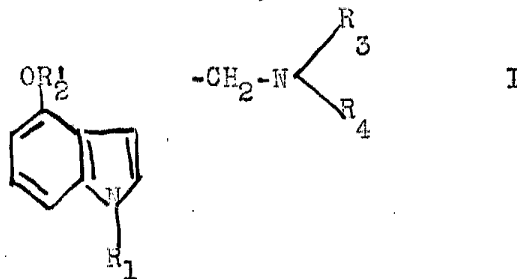
del referido invento y por lo que se solicita

Patente de Invención por 20 años en España;

"Procedimiento de obtención de nuevos derivados básicos de indol"; caracterizándose por lo siguiente:

5. te:

1º.- Procedimiento de obtención de nuevos derivados básicos de indol, de la fórmula general

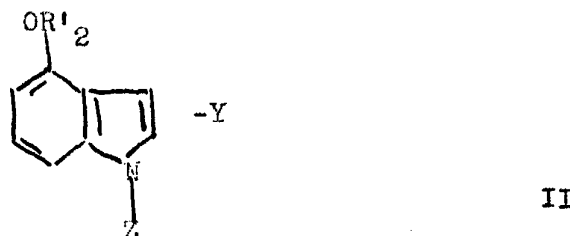


caracterizado porque R₁ representa un grupo alkilo (C₁-C₆), alkenilo (C₃-C₆), cicloalkilo o aralkilo;

10. R'₂ representa un grupo alkilo (C₁-C₆) o aralkilo, y cada uno de los R₃ y R₄ representa un grupo alkilo (C₁-C₄) o un grupo bencilo, con la condición de que

R₃ y R₄ no necesitan ser diferentes; o el grupo -N representa un radical pirrolidilo, piperidilo o morfolilo,

15. folilo, y porque un compuesto de la fórmula general



en la que R'₂ tiene el significado anterior, Y repre

senta un átomo de hidrógeno o el grupo -CH₂-N y Z representa un átomo de hidrógeno o el grupo

R₁, con la condición de que solamente uno de los Y y Z



261086

puede representar un átomo de hidrógeno, se somete a una reacción a la temperatura de -30° a $+120^{\circ}\text{C}$., capaz de introducir el sustituyente en la posición 1 y 3 del núcleo indólico.

5. 2°.- Procedimiento de obtención de nuevos derivados básicos de indol; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria que consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 47 SEP. 1960

SANDOZ, A. G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODESTO
E. S.