

266424



P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

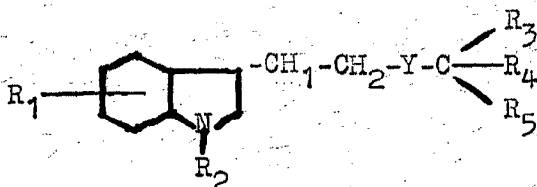
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE INDOL", a favor de la firma alemana E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliada en DARMSTADT (Alemania) Frankfurterstrasse, 250.

= . . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados del indol que poseen una excelente actividad espasmolítica.

Los nuevos derivados de indol corresponden a la fórmula



I

en la que

R<sub>1</sub> = H, halógeno, OH, alkilo o alcoxi,

266424



5.  $R_2$  = alquilo,  
 $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son iguales o distintos y significan un radical arilo, que eventualmente está sustituido por halógeno, o un radical alquilo o alqueniilo (en cuyo caso dos de estos radicales pueden estar unidos entre sí, eventualmente por medio de un átomo de N), un radical cicloalquilo o un radical heterocíclico (en cuyo caso uno de los radicales  $R_3$  a  $R_5$  pueden significar también H, Cl, Br o bien OH)

10.

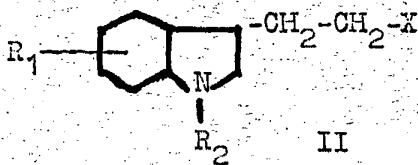
Y = -O-CO-, -O-, -O-CH<sub>2</sub> o bien -NH-CO-.

15.

También las sales de adición de ácido, los compuestos amónicos cuaternarios y los aminoóxidos de estos compuestos tienen notable eficacia.

Estos compuestos pueden prepararse, según el invento, mediante diversos métodos. Así, es posible:

a) hacer reaccionar un derivado indólico de la fórmula II



20.

en la que

$R_1$  y  $R_2$  tienen el significado indicado antes,

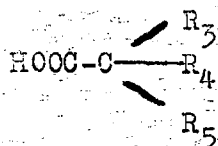
X = OH, O-metal alcalino, halógeno, O-acilo con a lo sumo 5 átomos de carbono, NH<sub>2</sub> o un radical reemplazable por un grupo etéreo, de preferencia un radical sulfónico,

25.



266424

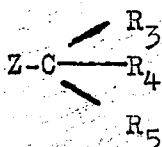
con un ácido acético substituído de la fórmula III



III

en la que  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  tienen el significado indicado antes,

5. con uno de sus derivados reaccionables o con un compuesto de halógeno de la fórmula IV,



IV

en la que

$\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  tienen el significado indicado antes,

Z = halógeno o halógeno- $\text{CH}_2$ -;

10. b) transformarse por hidrogenación un compuesto de la fórmula I, que contiene en posición 2,3 y/o en el núcleo bencénico enlaces dobles, en el correspondiente compuesto de octahidro-indolilo;
- c) también es posible, en un compuesto con la armazón fundamental de la fórmula I, que no contiene uno o más de los radicales  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_5$ , introducir el substituyente o los substituyentes  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_5$  que todavía faltan o bien transformar en los radicales  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_5$  otros radicales reactivos que se hallan en lugar de los radicales  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_5$ .
15. d) en caso deseado, por ejemplo para preparar derivados solubles en agua, puede cuaternizarse un compuesto de la fórmula I en el nitrógeno del indol y/o en otros átomos de nitrógeno contenidos en la molécula, transformarse en la sal de adición de ácido correspondiente por tratamiento con un ácido o convertirse en aminoóxido correspondiente mediante una oxidación.
- 20.
- 25.



266424

Reacción a)

La preparación de compuestos de la fórmula I en los que Y = O-CO-, se efectúa por procedimientos de esterificación ya de sí conocidos. El sustituyente X del componente indolilo significa en ese procedimiento, de preferencia OH, halógeno o bien O-acilo. El componente acético de la fórmula III puede emplearse como ácido libre, como sal, anhídrido, haluro de ácido o como un éster apto para transesterificación. Si se efectúa la reacción como esterificación ordinaria de un alcohol con un ácido, se trabaja ventajosamente en presencia de agentes fijadores de agua, como por ejemplo el ácido sulfúrico concentrado o el ácido clorhídrico. Si se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II, en que X significa OH, con un haluro ácido del ácido III, puede añadirse una substancia básica como agente fijador de ácido. La esterificación de un derivado indólico II ( X = OH) con un anhídrido de un ácido III se efectúa por métodos ordinarios, para mayor ventaja con adición de una base terciaria, como por ejemplo la piridina y a temperatura elevada. La reacción a) puede efectuarse también como reacción transesterificadora. Ese transesterificación puede llevarse a cabo por tres métodos distintos. Se puede:

- 1) Hacer reaccionar un derivado indólico II, en que X significa OH, con un éster del ácido III, o
- 2) hacer reaccionar un derivado de la fórmula II, en que X significa aciloxi, con un ácido libre III, o
- 3) con un éster del ácido III.

Sumamente apto para la transesterificación según la reacción 1), es como éster del ácido III, un éster alquílico inferior. La reacción se efectúa en presencia de agentes alcalinos, como por ejemplo alcoholato, metal alcalino, hidróxido



286424

alcalino o hidruro sódico. El alcohol alifático inferior que entonces se forma se separa de la mezcla reaccional por destilación. El ácido que se origina en la reacción mencionada en 2) se separa de la mezcla reaccional por destilación. Como

6.

disolvente puede emplearse, por ejemplo, decalina. Para la transesterificación según la reacción 3) es apto, como éster del ácido III, de preferencia un éster alquílico inferior, y como disolvente, la decalina. Es recomendable añadir un catalizador alcalino, como por ejemplo el alcoholato sódico,

10.

el hidruro sódico o un metal alcalino. La reacción según a) puede llevarse también a cabo por transformación de un derivado indólico II en que X significa halógeno (por ejemplo, cloro) con un ácido de la fórmula III o una sal (por ejemplo, una sal alcalina) de este ácido. En tal caso se trabaja ventajosa-

15.

mente en presencia de un disolvente como el tolueno o el benceno.

Para la preparación de amidas de ácido de la fórmula I en que  $Y = -NH-CO-$ , pueden emplearse diversos procedimientos.

20.

Por ejemplo, puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula II en que  $X = NH_2$  con un ácido acético substituído de la fórmula III o con uno de sus derivados reaccionables apropiados. Es ventajoso emplear un haluro de ácido y trabajar en un disolvente inerte, por ejemplo benceno o hexano, de preferencia a temperatura moderadamente elevada. Si en lugar del haluro

25.

reaccionable se toma un éster menos reaccionable, por ejemplo el éster metílico o etílico, es conveniente trabajar a temperatura elevada y, eventualmente, en recipiente cerrado.

30.

La composición de compuestos de la fórmula general I en que  $Y = -O-$  o bien  $-O-CH_2-$  puede efectuarse según todos los procedimientos de la formación de éter. Se trabaja ventajosamente



266424

según la síntesis etérea de Williamson. El compuesto alcalino del alcohol (fórmula II, X=O-metal alcalino) se hace reaccionar con un pequeño exceso de un compuesto de halógeno de la fórmula IV, de preferencia del compuesto de cloro o de bromo.

5. Se trabaja convenientemente a temperatura elevada y, eventualmente en recipiente cerrado. Cuando se emplean haluros sumamente reaccionables, como por ejemplo el bromuro de benzhidrido, es suficiente hervir durante varias horas los componentes en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno, en presencia de
10. carbonato potásico. Si para la eterificación se emplean los alcoholes básicos en forma de sus sales, por ejemplo como clorhidratos, es ventajoso agregar 1-1,2 moles aproximadamente de un agente fijador de ácido, por ejemplo alcoholato sódico o hidróxido potásico.

15. Reacción b)

Para la preparación de compuestos de la fórmula I se pueden hidrogenar además los compuestos correspondientes que contienen enlaces dobles en posición 2,3 del anillo indólico y/o en el núcleo bencénico. En ese caso se trabaja ventajosamente en solución metanólica y, eventualmente, con adición de ácido clorhídrico. Es conveniente efectuar la reacción con una presión hasta 6 atmósferas aproximadamente y a temperatura hasta 60° aproximadamente, en presencia de catalizadores de metal noble, por ejemplo platino u óxido de platino.

20.

25. Reacción c)

Según el invento, también es posible introducir por los métodos usuales, en un compuesto con la armazón fundamental de la fórmula I que no contiene uno o más de los radicales R<sub>1</sub> a R<sub>5</sub>, los mencionados radicales. Por ejemplo, se puede alquilar un éster de la fórmula I que no esté substituído en el nitró-

30.



266424

- geno del indol. Como agente de alquilación puede emplearse, por ejemplo, un haluro de alquilo o aralquilo, como por ejemplo bromuro de etilo, cloruro de propilo o cloruro de bencilo, en cuyo caso se añade eventualmente un agente de condensación,
5. como por ejemplo amida sódica o hidruro sódico. Un compuesto I puede también substituirse en el nitrógeno del indol con un aldehido, como por ejemplo el acetaldehido o el benzaldehido o un derivado reaccionable apropiado de un aldehido de esa clase. De ese modo se obtiene el correspondiente aldehidato de amonio o la respectiva enamina. El grupo OH que se origina en la formación del aldehidato de amonio puede reemplazarse a continuación por un átomo de hidrógeno mediante hidrogenólisis ordinaria. De manera correspondiente puede hidrogenarse el enlace doble formado de la enamina.
- 10.
15. Por medio de la reacción c) es además posible, en un compuesto de la fórmula I que en lugar de los radicales  $R_1$  a  $R_5$  contiene substituyentes reactivos indeseables, transformar éstos en los radicales deseados  $R_1$  a  $R_5$ . Por ejemplo, en un compuesto de la fórmula I en que  $R_3$  es  $C_6H_5$  y en que  $R_4$  y  $R_5$  significan juntos un átomo de oxígeno, es posible transformar este oxígeno, por procedimiento Grignard ordinario, en un grupo hidroxilo, con introducción simultánea de un radical hidrocarburo, eventualmente halogenado, o un radical heterocíclico.
- 20.
25. Reacción d)
- También es posible, según el invento, transformar un compuesto de la fórmula I en una sal de adición de ácido por tratamiento con un ácido. En esta reacción pueden obtenerse, según si la molécula contiene uno o varios átomos de nitrógeno, sales de adición monoácida o biácida. Para la prepa-
- 30.



266424

ración de las sales de adición de ácido son aptos fundamentalmente todos los ácidos que dan sales de adición ácida fisiológicamente compatibles, como por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido ortofosfórico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido butírico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido ascórbico, el ácido malónico, el ácido succínico o el ácido metansulfónico.

5. Un compuesto de la fórmula general I obtenido conforme a este invento puede cuaternizarse, por métodos ya de sí conocidos, en el nitrógeno del indol o en otros átomos de nitrógeno presentes en la molécula. Para ello cabe emplear todos los compuestos aptos para la cuaternización, por ejemplo los haluros de alquilo o aralquilo, los sulfatos de dialquilo, etc.

10. Los aminoóxidos de los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos de oxidación usual para esta reacción, a base de aminas terciarias, por tratamiento con peróxido de hidrógeno o perácidos como el menoperácido ftálico, el perácido benzoico, etc.

15. Los componentes indólicos de la fórmula II en que X significa OH, necesarios como material de partida según este invento, pueden prepararse por reacción de fenilhidrazinas, correspondientemente substituídas, con aldehído omega-hidroxi-butírico e hidrogenación consecutiva.

20. Los nuevos compuestos pueden utilizarse en la medicina humana como espasmolíticos. Se pueden elaborar en todas las formas de confección farmacéutica, por ejemplo como tabletas, píldoras, grageas, supositorios, emulsiones, soluciones de suspensión y soluciones para inyección. Para ello pueden emplearse los auxilieres usuales, tales como aditivos para la

25. 30.



- 9 - 266424

formación de pastillas, intermediarios de disolución o auxiliares para la formación de grageas.

EJEMPLO 1.

5. A 29 g de cloruro de difenilcloracetílico fundido se instilan a 50-60° 18,3 g de N-metil-octahidro-triptofol. A continuación se calienta durante 2 1/4 horas a 105-110°. La fusión se recoge seguidamente en 50 cc de acetona y se mantiene durante algunas horas a temperatura de + 5° a + 10°. El clorhidrato bruto de éster beta-(N-metil-octahidro-indolil-3)-etilico del ácido alfa, alfa-difenil-alfa-cloro-acético que 10. cristaliza se aspira y se recrystaliza en acetona. Punto de fusión, 115-117°.

EJEMPLO 2.

15. Se calientan en reflujo durante 3 horas 19,7 g de N-etil-octahidro-triptofol y 29 g de cloruro difenilcloracetílico en 200 cc de tolueno seco. A continuación se extracta a fondo con agua, se calienta hasta ebullición la solución acuosa y se la alcaliniza después del enfriamiento. El éster beta-(N-etil-octahidro-indolil-3)-etilico del ácido bencílico 20. que se obtiene por extracción con éter, proporciona un clorhidrato de punto de fusión 123-125°.

EJEMPLO 3.

25. Se calientan a 100-110°, durante 10 horas y bajo presión de 12 Torr, 9,1 g de N-metil-octahidro-triptofol, 24,2 g de éster metílico del ácido bencílico y 5,4 g de metilato sódico. La mezcla reaccional todavía caliente se trata con agua y se eterifica. Después del secado y la evaporación del disolvente, se separa el N-metil-octahidro-triptofol no reaccionado, por destilación en alto vacío, y el residuo se recrystaliza en 30. alcohol absoluto. El éster beta-(N-metil-octahidro-indolil-3)-

286424



etílico del ácido bencílico funde a 90-91°; clorhidrato, punto de fusión 159-160°.

EJEMPLO 4.

5. Se calientan en reflujo durante 4 horas, en 200 cc de tolueno seco, 18,4 g de N-metil-octahidro-triptofol, 37 g de bromuro benzhidrílico y 20,8 g de carbonato potásico. Se filtra y se extrae varias veces con ácido clorhídrico diluido y a continuación con agua. Los extractos acuosos reunidos se lavan con éter, se alcalinizan y se extractan a fondo con éter. Después de secar y de evaporar el disolvente, se obtienen 25,6 g de éter de beta-(1-metil-octahidro-indolil-3)-etil-benzhidrido, de p. eb. 0,05 171-173°. Punto de fusión del fumarato 131-132°.

EJEMPLO 5.

15. Una solución de 4,72 g de cloruro fenil-ciclohexil-acético en 15 cc de n-hexano y 35 cc de benceno se instala a 25° a una solución de 4,01 g de N-metil-octahidro-triptamina. Después de una hora de reposo a temperatura ambiente, se calienta en reflujo durante otras horas. Una vez enfriada la mezcla reaccional, se la trata con ácido clorhídrico al 25%, se separa la fase orgánica y se lava con éter la capa acuosa. La solución acuosa límpida se alcaliniza a continuación y se extrae a fondo con éter. Después de secar y de evaporar el disolvente, quedan 7,2 g de producto bruto. De él se obtiene, por
20. recristalización en éter de petróleo, beta-(N-metil-octahidro-indolil-3')-etilamida pura del ácido alfa-fenil-alfa-ciclohexil-acético, de punto de fusión 125-126°.

EJEMPLO 6.

30. 15,8 g de cloruro de difenil-cloro-acetilo y 12,0 g de N-metil-octahidro-triptamina se hacen reaccionar de la misma

✓/ - 266424



5. manera que en el ejemplo 5 para formar beta-(N-metil-octahidro-indolil-3')-etilamida del ácido difenil-cloro-ácetico. La amida se extrae con ácido clorhídrico 2n de la capa de benceno/hexano y, por breve calentamiento a 100° de la solución clorhídrica, se hidroliza transponiéndola a beta-(N-metil-octahidro-indolil-3')-etilamida del ácido benzoico, de punto de fusión 150-152°.

E J E M P L O 7.

10. A una solución de 9,15 g de N-metil-octahidro-triptofol en 50 cc de éter seco se añade, con refrigeración por hielo, una solución de 9,45 g de cloruro de fenil-cloro-acetilo en 50 cc de éter y se deja reposar a temperatura ambiente durante 20 horas. El aceite separado se calienta en reflujo durante 5 horas con 20 cc de morfolina en 150 cc de benceno.

15. Después del enfriamiento, se aspira el clorhidrato de morfolina precipitado, se concentra el filtrado, se recoge el residuo en 20 cc de agua y se esterifica a fondo. Del aceite que queda después de secar y evaporar el éter, se destila el éster beta-(N-metil-octahidro-indolil-3)-etílico del ácido alfa-fenil-alfa-morfolin-acético, de punto de fusión 198-200°/ 0,1 Torr.

20.

E J E M P L O 8.

25. A una suspensión de 3,9 g de amida sódica en 25 cc de tolueno se instila, a 25-30° una solución de 18,3 g de N-metil-octahidro-triptofol en 150 cc de tolueno. A continuación se calienta la mezcla en reflujo durante 2 horas. A la mezcla reaccional, enfriada a la temperatura ambiente, se instila entonces una solución de 25,9 g de bromuro de 1-ciclohexil-ciclohexil-metilo en 50 cc de tolueno seco. Se calienta en reflujo durante 6 horas. Después del enfriamiento, se separa el precipitado por filtración, se evapora el filtrado ba-

30.



266424

jo presión reducida y se destila el residuo en alto vacío. El éter beta-(1-metil-octahidro-indolil-3)-etil-1-ciclohexil-ciclohexil-metílico hierve a 180-182°/0,05 Torr.

E J E M P L O 9.

5. 18,8 g de éster beta-(N-metil-2,3-dihidro-indolil-3)-etílico del ácido alfa-fenil-alfa-ciclohexil-acético se disuelven en 150 cc de ácido clorhídrico metanólico y, con adición de 4,5 g de un catalizador de carbón y platino, se agitan a 6 atmósferas y 55° bajo nitrógeno. Después de la absorción de 0,15 moles de hidrógeno, se interrumpe la hidrogenación, se concentra la solución y se la alcaliniza. El éster beta-(N-metil-octahidro-indolil-3)-etílico del ácido alfa-fenil-alfa-ciclohexilacético se extrae con éter y, después del secado y la evaporación del disolvente, se destila. Punto de ebullición, 175-177°/0,05 Torr.

E J E M P L O 10.

20. 19,5 g de éster beta-(1,5-dimetil-indolil-3)-etílico del ácido alfa-fenil-alfa-ciclohexil-acético se hidrogenan, en las condiciones indicadas en el ejemplo 9, hasta absorción de 0,2 moles de hidrógeno y se acaban de elaborar de la misma manera. Se obtiene el éster beta-(1,5-dimetil-octahidro-indolil-3)-etílico del ácido alfa-fenil-alfa-ciclohexil-acético, de punto de ebullición 183-185°/0,05 Torr.

E J E M P L O 11.

25. 18,5 g de éster beta-(octahidro-indolil-3)-etílico del ácido alfa-fenil-alfa-ciclohexil-acético se disuelven en 500 cc de metanol al 50% y, con adición de 10,5 g de formaldehído al 35% y 5 g de óxido de platino previamente reducido, se hidrogenan en condiciones normales hasta la absorción de 0,05 moles de hidrógeno. A continuación se evapora el disolvente



bajo presión reducida y se destila el éster beta-(N-metil-octahidro-indolil-3)-etílico del ácido alfa-fenil-alfa-ciclohexil-acético obtenido; punto de ebullición, 175-177°/0,05 Torr.

EJEMPLO 12.

5. 15,0 g de éster beta-(N-metil-octahidro-indolil-3)-etílico del ácido fenil-glioxílico se disuelven en 50 cc de éter seco y se intilan, con refrigeración, a una solución Grignard preparada a base de 15,7 g de bromobenceno. A continuación se calienta en reflujo durante una hora. Después del enfriamiento,
10. se trata primeramente con éter húmedo y se extrae luego con ácido clorhídrico diluido. La fase acuosa alcalinizada se ete-rifica y la solución etérea se seca y se concentra. El residuo se recristaliza en alcohol absoluto. Se obtiene el éster beta-(N-metil-octahidro-indolil-3)-etílico del ácido bencílico, de pun-to de fusión 90-91°.
- 15.

EJEMPLO 13.

- 3,93 g de éster beta-N-metil-octahidro-indolil-3)-etí-lico del ácido bencílico se disuelven en 20 cc de éter seco y se tratan con una solución de 5,2 g de yoduro metílico en 10 cc de éter. El yoduro de N,N-dimetil-3-beta-(alfa', alfa'-difenil-alfa'-hidroxi)-acetoxi-etil-octahidro-indolinio que cristaliza con el reposo a temperatura ambiente, se succiona y se recristaliza en alcohol absoluto.
- 20.

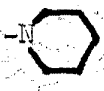
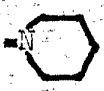
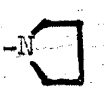
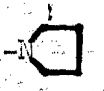
EJEMPLO 14.

25. 1,5 g de éster beta-(N-metil-octahidro-indolil-3)-etíli-co del ácido bencílico se disuelven en 20 cc de alcohol absoluto y se tratan con 0,5 g de peróxido de hidrógeno al 30%. El N-óxi-do que cristaliza con el reposo durante la noche, se recrista-liza en alcohol absoluto.

30. De manera análoga al procedimiento descrito en los ejemplos 1 a 8, pueden prepararse los compuestos siguientes:



26642


Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>		
1	-O-CO-	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	clorhidrato punto de fusión 144-145°
2	"	"	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	"	"	"	clorhidrato punto de fusión 132-134°
3	"	"	"	OH	"	"	bromhidrato punto de fusión 164-165°
4	"	"	CH <sub>3</sub>	H	"	ciclohexilo	punto de ebullición 175-177°/0,05
5	"	5-CH <sub>3</sub>	"	"	"	"	punto de ebullición 174-176°/0,05
6	"	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"	punto de ebullición 185-188°/0,05
7	"	5-CH <sub>3</sub>	"	"	"	"	punto de ebullición 184-185°/0,05
8	"	H	1-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	"	"	"	punto de ebullición 190-193°/0,05
9	"	5-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	"	"	"	punto de ebullición 185-187°/0,05
10	"	H	"	"		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	punto de ebullición 175-178°/0,05
11	"	5-CH <sub>3</sub>	"	"		"	punto de ebullición 188-191°/0,1
12	"	H	"	"		"	punto de ebullición 196-198°/0,1
13	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"		"	punto de ebullición 197-199°/0,1
14	"	"	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	"	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	ciclohexilo	punto de ebullición 194-196°/0,05



15


26642

8

15	-O-CO-	Cl	CH <sub>3</sub>	"	"	"	punto de ebullición 183-185°/0,1
16	"	OH	"	"	"	"	punto de ebullición 210-212°/0,05
17	"	H	"	p-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	punto de ebullición 220-222°/0,05
18	"	"	"	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	"	punto de ebullición 205-207°/0,05
19	"	"	"	"	H		punto de ebullición 175-176°/0,05
20	-NH-CO	"	"	Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	punto fusión 136 - 137°
21	"	"	"	H	"	"	punto fusión 125 - 127°
22	-O-	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	"	"	punto de ebullición 175-176°/0,05
23	"	"	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	"	"	"	punto ebullición 183-185°/0,05
24	"	5-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	"	"	"	punto ebullición 186-188°/0,05
25	"	H	CH <sub>3</sub>	"	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> -p	"	punto ebullición 173-175°/0,05
26	"	"	"	"	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F-p	"	punto ebullición 198-200°/0,1
27	-O-CH <sub>2</sub> -	"	"	"	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	punto ebullición 188-191°/0,05
28	-NH-CO	"	"	ciclo- hexilo	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	punto fusión 140 - 142°
29	-O-CH <sub>2</sub> -	"	"	"	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	punto ebullición 175-176°/0,05
30	-O-CO-	"	"	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub>	"	Punto de ebullición 177-179°/0,05
31	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -	"	punto de ebullición 188-190°/0,05

260424



32	-O-CO-	"	CH <sub>3</sub>	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	punto ebullición 180-182°/0,05
33	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	punto de ebullición 180-182°/0,05
34	"	"	CH <sub>3</sub>	ciclohexilo	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	punto de ebullición 174-176°/0,05
35	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	punto de ebullición 180-183°/0,05
36	"	"	"	H		punto de ebullición 193-195°/0,05

5. La invención, dentro de su esencialidad, pueden ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.



8

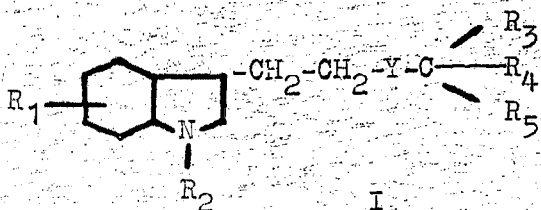
-17-

266424

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades alemanas núms. M 44 945 IVb/12 p del 9 de Abril de 1960, M 48 133 IVb/12 p del 23 de febrero de 1.961 y M 48 134 IVb/12 p del 23 de febrero de 1.961, existiendo en todas ellas unidad de invención.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de indol de la fórmula I



en la que

R<sub>1</sub> = H, halógeno, OH, alquilo o alcoxi,

R<sub>2</sub> = alquilo,

10.

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>

son iguales o diferentes y significan un radical arilo (que eventualmente está substituído por halogeno), o un radical alquilo o alqueniilo (en cuyo caso dos de estos radicales pueden estar unidos entre sí, eventualmente por medio de un átomo de N), un radical cicloalquilo o un radical heterocíclico (en cuyo caso uno

15.



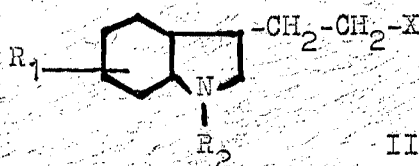
266424

de los radicales  $R_3$  a  $R_5$  puede significar también H, Cl, Br o bien OH),

$Y = -O-CO-$ ,  $-O-$ ,  $-O-CH_2-$  o bien  $-NH-CO-$ ,

caracterizado por el hecho de que

5. a) se hace reaccionar un derivado de indol de la fórmula

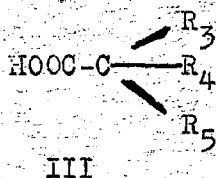


en la que

$R_1$  y  $R_2$  tienen el significado indicado antes,

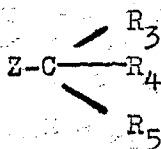
$X = OH$ , O-metal alcalino, halógeno, O-acilo,  $NH_2$  o un radical sulfónico,

10. con un ácido acético sustituido de la fórmula III



en la que  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen el significado indicado antes,

con uno de sus derivados reaccionables o con un compuesto de halógeno de la fórmula IV



15.

en la que  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen el significado indicado antes, y  
 $Z = \text{halógeno}$  o  $\text{halógeno-CH}_2-$

o bien b) se transforma un compuesto de la fórmula I que contiene enlaces dobles en posición 2,3 y/o en el núcleo bencénico, por hidrogenación, en el correspondiente compuesto saturado.

20.



26 64 24

rado, o bien

c) se introduce en un compuesto de la fórmula I que no contiene uno o más de los radicales R<sub>1</sub> a R<sub>5</sub>, el o los sustituyentes que falten, o respectivamente se transforman otros susti-

5. tuyentes en los radicales R<sub>1</sub> a R<sub>5</sub>, y eventualmente

d) se transforma un compuesto de la fórmula I en su sal de adición de ácido, un compuesto cuaternario o un aminoóxido respectivo.

10. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de indol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diecinueve hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 8 de Abril de 1961.

15. E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT.

p. e.

JANIS ISEMN MIRALLES  
P.P.

tr: sb  
R/rm.