

274180



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de obtención de nuevos compuestos heterocíclicos y de sus sales ácidas de adición"

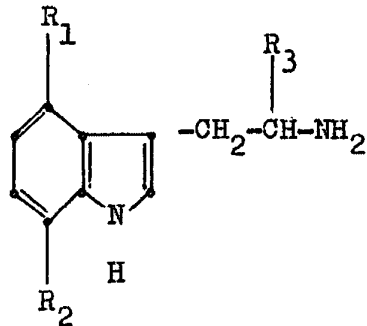
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en BASILEA, Suiza.

Este invento se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos y a un procedimiento para su obtención.

Este invento proporciona compuestos
5. de la fórmula general I



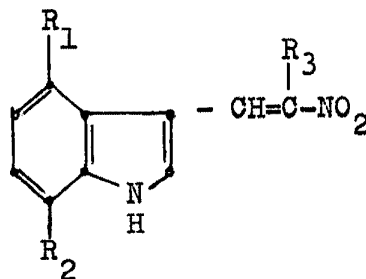
274130



I

5. -en la que R_1 y R_2 significan, cada una, un átomo de cloro o de bromo, o un radical metílico, con la condición de que una de las R_1 y R_2 puede significar un átomo de hidrógeno, y R_3 significa un radical metílico o etílico- sus sales ácidas de adición y compuestos farmacéuticos que contengan, además de un soporte inerte, un compuesto I y/o una sal ácida de adición del mismo.

10. Este invento proporciona también un procedimiento para la obtención de compuestos I y sus sales ácidas de adición, caracterizado por- que un compuesto de la fórmula general II



II

15. -en la que R_1 , y R_2 y R_3 tienen la significación anterior- se reduce, con hidruro de litio-aluminio en el medio de un disolvente inerte, y cuando se



precisa una sal ácida de adición, la salificación se realiza con un ácido orgánico o inorgánico.

5. La reducción con hidruro de litio-aluminio puede realizarse, por ejemplo, a una temperatura de 50a 110°C, por ejemplo en dioxano o tetrahidrofurano.

10. Un compuesto II puede producirse, por ejemplo, convirtiendo, de modo en esencia conocido, un indol sustituido en la posición 4 ó 7, al indol-(3)-aldehído, correspondiente, con preferencia por tratamiento con dimetilformamida y oxiclo-
15. ruro de fósforo, y calentando el aldehído con nitroetano o nitropropano, preferentemente en presencia de un agente de condensación deshidratante, tal como el acetato amónico o la piperidina. La denominación "conocido", tal como se emplea en este caso, indica un método actualmente en uso o descrito en la literatura sobre el asunto.

20. Los compuestos I tienen un átomo de carbono asimétrico. La reducción del compuesto II, por tanto, conduce a un racemato del compuesto I que puede separarse en un antípodos ópticos, de acuerdo con un método conocido en esencia, por ejemplo por conversión en una sal con ayuda de un ácido
25. óptimamente activo, y por separación de las sales diastereoisómeras resultantes, mediante cristalización fraccionada.

30. Los compuestos I son incoloros y en general cristalinos. Su solubilidad en los disolventes orgánicos varía desde un grado relativo a



la solubilidad fácil, pero son poco solubles en agua. Forman sales estables, -cristalinas a la temperatura ambiente, y facilmente solubles en

5. agua- con un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, oxálico, tartárico, succínico, maleico, málico, acético, benzoico, hexahidrobenczoico, metano-sulfónico, fumárico, gálico y iodhídrico.

10. La mayor parte de estos proporcionan reacciones cromáticas características con los reactivos de Keller (cloruro férrico que contenga ácido acético glacial y ácido sulfúrico concentrado) y de Van Urk (p-dimetilaminobenzaldehído) que contenga un ácido mineral diluído.

15. Los compuestos I pueden usarse en la preparación de compuestos farmacéuticos, o tienen por sí mismos propiedades farmacéuticas. Por lo menos algunos de ellos inhiben distintos efectos farmacodinámicos de la reserpina, especialmente
20. la acción convulsiva y depresiva central. Algunos de ellos tienen propiedades anti-convulsivas, que dan lugar a la inhibición del espasmo tetánico producido por el pentetrazol, la triptamina, la nicotina o el electroshock. Algunos de ellos in-
25. hiben la monoamina oxidasa (a continuación indicada por MAO). Por lo menos algunos de los compuestos I tienen propiedades simpaticomiméticas que sin embargo no son tan acusadas como la acción antagonista de la reserpina. La toxicidad
30. de los compuestos es reducida, en comparación con



su efectividad.

- Los compuestos I son especialmente importantes a causa de su enérgico antagonismo con la reserpina, acoplado con una acción de inhibición débil de la MAO. Así pues, difieren de los inhibidores específicos de la MAO, por ejemplo los inhibidores de este producto derivados de la hidracina en los cuales el antagonismo de la reserpina y la inhibición de la MAO son del mismo orden; otra diferencia fundamental entre los dos tipos de compuestos es que los nuevos compuestos inhibien el calambre de la triptamina, mientras que los inhibidores de la MAO tienen el efecto contrario. Estas diferencias son de gran importancia en los antagonistas selectivos de la reserpina.
- 5.
- 10.
- 15.

Por lo menos algunos de los compuestos I pueden usarse en el tratamiento de enfermedades psíquicas, especialmente en los estados depresivos.

- Debe observarse que, en general, los compuestos I anteriores todos los cuales tienen un sustituyente en la parte de anillo de seis elementos del sistema indólico, son superiores en algún aspecto, en cuanto a las propiedades farmacológicas, a las triptaminas correspondientes no sustituidas; por ejemplo, algunos de los compuestos I tienen una toxicidad inferior.
- 20.
- 25.

- En los ejemplos no-limitativos siguientes, todas las temperaturas se indican en grados centígrados. Los puntos de fusión están corregidos.
- 30.



174180

EJEMPLO 1 - 3-(2'-amino-butil)-4-metil-indol.

- Se mezclan entre 10 y 20°, en ausencia de humedad, 36,5 cc de dimetil-formamida y 10 cc de oxicloloruro de fósforo. A continuación y durante el transcurso de 30 minutos se añade de
5. 20 a 30°, una solución de 13,1 g de 4-metil-indol en 25 cc de dimetil-formamida; la mezcla se calienta durante 45 minutos a 35-37° y la mezcla de reacción se vierte a continuación en 100 cc de
10. hielo que contenga 100 g de agua, mientras se agita. Luego se agrega una solución de 19,3 g de hidróxido sódico en 200 cc de agua, durante 30 minutos; la mezcla se calienta a ebullición durante 3 minutos, se filtra después de enfriarse y se lava
15. cinco veces con 50 cc de agua cada una. El 4-metil-indol-3-aldehído, cristaliza en metanol cloroformo en forma de cubos oblicuos de un punto de fusión de 192-194°. Reacción cromática de Keller, negativa. Reacción cromática de Van Urk,
20. naranja rojizo. Durante 6 horas se calientan a 105° con agitación, 9,84 g de 4-metil-indol-3-aldehído, 3,74 g de acetato amónico y 80 cc de 1-nitropropano; la mezcla se enfría a continuación y se deja cristalizar después de añadir 100 cc de
25. agua. El 3-(2'-etil-2'-nitro-vinil)-4-metil-indol, cristaliza en forma de prismas rojos oscuro de una longitud de 1 a 2 cm. Se recristaliza en metanol/cloroformo; punto de fusión 172° a 173°. Reacción cromática de Keller, naranja; después de un segundo,
30. amarillo. Reacción cromática de Van Urk, naran-



ja amarillo (color natural). ²⁷

- Se añade gota a gota una solución de 12,4 g de 3-(2'-etil-2'-nitrovinil)-4-metil-indol en 270 cc de tetrahidrofurano absoluto, a una solución de 27 g de hidruro de litio-aluminio en 270 cc de tetrahidrofurano absoluto, que se haya calentado a 50° y la mezcla se agita durante 5 horas a 50°. Luego se agregan al complejo 80 cc de metanol y 130 cc de una solución de sulfato sódico saturada, y un exceso de hidruro de litio-aluminio; la mezcla se filtra y el filtrado se lava con cloroformo, y se evapora a sequedad. El residuo se sacude entre éter y ácido tartárico; la solución acídica se hace alcalina con hidróxido sódico diluido, mientras se enfría con hielo; la mezcla se agita rápidamente varias veces con éter y los extractos etéreos combinados se secan sobre sulfato sódico, y el éter se evapora. El 3-(2'-amino-butil)-4-metil-indol forma cristales de un punto de fusión de 164-166° cristalizándolo en cloroformo. Reacción cromática de Keller marrón violeta. Reacción cromática de Van Urk marrón claro.
5. 10. 15. 20.

- Haciendo reaccionar el indol-(3)-aldehído con nitroetano en lugar de 1-nitropropano, o utilizando 4-bromo-indol, en lugar de 4-metil-indol, se obtienen los compuestos I indicados en la tabla siguiente, a través de los compuestos intermedios que se indican, utilizando un método análogo al descrito en el Ejemplo 1.
- 25.



T A B L A

Ejemplo Nº.	Compuesto I	Compuesto intermedio
2	3-(2'-aminopropil)- 4-metil-indol	4-metil-indol-3-aldehído descrito en Ejemplo 1 3-(2'-metil-2'-nitrovinil)- 4-metil-indol
3	3-(2'-aminobutil)-4- bromo-indol	4-bromo-indol-3-aldehído 3-(2'-etil-2'-nitrovinil)- 4-bromo-indol
4	3-(2'-amino-propil)- 4-bromo-indol	4-bromo-indol-3-aldehído descrito en el Ejemplo 3 3-(2'-metil-2'-nitrovinil)- 4-bromo-indol



27.100

termedio	Punto de fusión Forma de los cristales.	Reacción cromática (1) Keller (2) Van Urk
aldehído jemplo 1 itrovinil)-	137-138°, agujas en benceno y un poco de cloroformo 184-185°, prismas muy oscuros cristalizando en metanol/cloroformo	(1) marrón oscuro, con matices rojos, al cabo de 15 minutos, violeta. (2) amarillo rojo oscuro (1) naranja; después de 1 segundo rojizo (2) naranja (color natural)
aldehído itrovinil)-	115-118°, agujas cristalizando en acetato de etilo/benceno 178°, cristales en metanol/cloroformo 198-200°, cristales amarillo naranja en etanol	(1) violeta (2) amarillento (1) negativa (2) rosa a lila (1) naranja, después de 1 segundo amarilla (2) amarilla (color natural)
aldehído Ejemplo 3 itrovinil)-	95-103°, cristales en benceno/éter de petróleo, o éter/éter de petróleo 204-206°, cristales no característicos naranja oscuro, en metanol/cloroformo	(1) violeta (2) rosa pálido (1) naranja, después de 1-2 segundos amarillo (2) amarillo ligeramente turbio, (color natural)



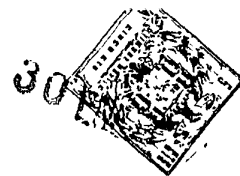
El procedimiento siguiente, en el que se toma como ejemplo el 3-(2'-aminopropil)-4-metil-indol, aclara la separación de compuestos racémicos I en sus antípodas ópticos, 29,29 g de 3-(2'-aminopropil)-4-metil-

5. indol, racémico, obtenido de acuerdo con el Ejemplo 2, y 39 g de ácido \underline{d} -canfo β sulfónico ($C_{10}H_{15}OSO_3H \cdot H_2O$) se disuelven en 250 cc de agua, mientras se calienta, y se dejan cristalizar a la temperatura ambiente. Cristaliza el \underline{d} -canfo- β -sulfonato de 3-(2'-aminopropil)-4-metil-
10. indol, que se ha enriquecido en la forma (+). Recristalizando esta sal otras cinco veces, cada una de ellas en una cantidad 15 veces mayor de agua, se obtiene el \underline{d} -canfo- β -sulfonato de 3-(2'-aminopropil)-4-metil-indol (+) puro, en forma de prismas macizos de un punto de fusión de 244-245 $^{\circ}$, $(\alpha)_D^{20} = +44^{\circ}$ (metanol).
- 15.

Después de concentración del líquido madre del primer cristalizado a unos 200 cc, cristaliza una sal enriquecida en la forma (-). Esta se recristaliza en una cantidad de agua 12 veces superior y el cristalizado resultante se recristaliza en una cantidad de agua 30 veces mayor; se obtiene el \underline{d} -canfo- β -sulfonato de 3-(2'-aminopropil)-4-metil-indol (-) en forma de agujas largas de un punto de fusión de 251-252 $^{\circ}$ $(\alpha)_D^{20} = -7^{\circ}$ (metanol).

- 20.
25. Por tratamiento de la solución acuosa del \underline{d} -canfo- β -sulfonato puro, enantiomorfo, con un hidróxido de metal alcalino y sacudiendo las bases con cloroformo, se obtienen la forma (+) pura y la forma (-) pura del 3-(2'-aminopropil)-4-metil-indol. Tienen rotaciones de
30. +60,4 $^{\circ}$ y -60,4 $^{\circ}$ (c = 0,5 en metanol) y se convierten

274180



directamente en sus bimalleatos.

Bimalleato de 3-(2'-aminopropil)-4-metil-indol (+): prismas de un punto de fusión de 148-150° en metanol; $(\alpha)_D^{20} = +31^\circ$ (c = 0,5 en metanol).

5. Bimalleato de 3-(2'-aminopropil)-a-metil-indol (-): prismas de un punto de fusión de 148-150° en metanol; $(\alpha)_D^{20} = -31^\circ$ (c = 0,5 en metanol).

EJEMPLO 5 - 4-cloro-3-(2'-aminopropil)-indol.

- Se calientan con reflujo 10,8 g de cl
10. 4-cloro-3-(2'-metil-2'-nitrovinil)-indol en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto, con 17 g de hidruro de litio-aluminio, durante 4 horas; el complejo y un exceso de medio de reducción se descompone por la adición gota a gota de metanol; se añade una solución
15. saturada de sulfato sódico; la mezcla se filtra y el filtrado se sacude entre ácido tartátrico y éter. Se separa la fase acuosa que se alcaliniza con solución de hidróxido sódico; la mezcla se sacude con cloroformo y el residuo restante después de la
20. evaporación del cloroformo, se cristaliza en acetato de etilo. Se obtienen prismas de un punto de fusión de 123-125°. Reacción cromática de Keller, color lila oscuro. Reacción cromática de Van Urk, rosa pálido.
25. El 4-cloro-3-(2'-metil-2'-nitrovinil)-indol se prepara como sigue: se convierte 4-cloro-indol, con dimetil formamida y oxicloruro de fósforo, para formar 4-cloro-indol-3-aldehído, de un modo conocido en esencia; punto de fusión 160-163°
30. después de recristalización en agua. El aldehído se



27

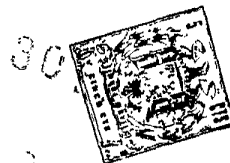
caliente a continuación con nitroetano y acetato amónico, a 105°. Después de diluir con agua, el nitro-compuesto naranja rojo cristaliza en prismas de un punto de fusión de 195-196°.

5. EJEMPLO 6 - 4-cloro-3-(2'-aminobutil)-indol.

Se calientan durante 4 horas con reflujo, 16,3 g de 4-cloro-3-(2'-etil-2'-nitrovinil)-indol y 26 g de hidruro de litio-aluminio en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto y la mezcla se trabaja como en el Ejemplo anterior. El 4-cloro-3-(2'-aminobutil)-indol, bruto, se convierte directamente en metano-sulfonato. Cristalizando en acetato de etilo se obtienen prismas de un punto de fusión de 255-256°. Reacción cromática de Keller, violeta azul; reacción cromática de Van Urk, prácticamente negativa. El 4-cloro-3-(2'-etil-2'-nitrovinil)-indol, usado como material de partida, se obtiene calentando 4-cloro-indol-3-aldehído, con nitropropano y acetato amónico a 120° y cristalizando el producto bruto en agua. Se obtienen prismas naranja rojo de un punto de fusión de 196-197°.

15. EJEMPLO 7 - 7-metil-3-(2'-aminopropil)-indol.

Se agitan 4 g de 7-metil-3-(2'-metil-2'-nitrovinil)-indol en 200 cc de tetrahidrofurano absoluto, con 7 g de hidruro de litio-aluminio, durante 4 horas, a la temperatura ambiente y la mezcla se trabaja del modo descrito en el Ejemplo anterior. El 7-metil-3-(2'-aminopropil)-indol, bruto, se convierte directamente en el bimalato. Se obtienen cristalizando en metanol/éter prismas ama-



- rillo claro de un punto de fusión de 158,5-159,5°.
Reacción cromática de Keller, azul oscuro; reacción cromática de Van Urk, violeta oscuro. El 7-metil-3-(2'-metil-2'-nitrovinil)-indol, se prepara del modo corriente partiendo de 7-metil-indol-3-aldehído (obteniéndose prismas de un punto de fusión de 206-208° cristalizando en cloroformo/metanol/acetato de etilo), calentando con nitroetano y acetato amónico. Después de enfriar, el
5. nitro-compuesto cristaliza directamente en forma de prismas rojos de un punto de fusión de 170-171°.
10. EJEMPLO 8 - 4,7-dimetil-3-(2'-aminopropil)-indol.
- Se calientan 2,75 g de 4,7-dimetil-3-(2'-metil-2'-nitrovinil)-indol en 200 cc de tetra-
15. hidrofurano, con 4,5 g de hidruro de litio-aluminio, durante 4 horas, a reflujo, y el complejo y un exceso de agente de reducción se descomponen a continuación por la adición de metanol, gota a gota. Después de añadir una solución de sulfato sódico
20. saturado, la mezcla se filtra y el filtrado se sacude entre éter y ácido tartárico. Se separa la fase acuosa, se alcaliniza con solución de hidróxido sódico, y la mezcla se sacude con cloroformo. Después de evaporar los extractos clorofórmicos, se
25. obtiene el 4,7-dimetil-3-(2'-aminopropil)-indol bruto, que se convierte directamente en el bima-
- leato. Se obtienen copos de un punto de fusión de 180-181°, tratando con acetato de etilo. Reacción cromática de Keller pardo con matices rojos. Reacción cromática de Van Urk, rojo claro.
- 30.

30 ENE



- El 4,7-dimetil-3-(2'-metil-2'-nitrovinil)-indol se obtiene del modo siguiente: Se prepara del modo corriente 4,7-dimetil-indol-(3)-aldehído partiendo de 4,7-dimetil-indol, con ayuda de
5. dimetil formamida y oxiclóruo de fósforo. Se obtienen agujas de un punto de fusión de 125-127°, tratando con cloroformo/éter de petróleo. El aldehído se calienta con nitroetano y acetato amónico, 110°, y después de enfriarse, la mezcla
10. se diluye con agua, cristalizando el nitro-compuesto. Se obtienen bastoncitos naranja rojizo de un punto de fusión de 215-216°, tratando con acetato de etilo.
- EJEMPLO 9 - 7-cloro-3-(2'-aminopropil)-indol.
15. Durante 2-1/2 horas se agitan 3,5 g de 7-cloro-3-(2'-metil-2'-nitrovinil)-indol en 200 cc de tetrahidrofurano absoluto, con 6,65 g de hidruro de litio-aluminio, a la temperatura ambiente. El complejo y el exceso de agente reductor,
20. se descomponen por la adición de metanol a gotas. Después de añadir solución saturada de sulfato sódico, el material se filtra y el filtrado se agita entre ácido tartárico y éter. Se separa la fase acuosa que se alcaliniza con solución de hidróxido sódico y se sacude con cloroformo, que
25. a continuación se evapora. El 7-cloro-3-(2'-aminopropil)-indol bruto, se convierte directamente en su bimalcato. Tratando con acetato de etilo se obtienen pequeños prismas de un punto de fusión de
30. 170-172°. Reacción cromática de Keller, violeta;



- reacción cromática de Van Urk, ligeramente coloreada en rojo. El 7-cloro-3-(2'-metil-2'-nitrovinil)indol, se obtiene como sigue: Se calienta con nitroetano y acetato amónico a 110^o, durante 2 horas, 7-cloro-indol-
5. 3-aldehído (agujas de un punto de fusión de 180-182^o tratando con cloroformo) obtenido partiendo de 7-cloro-indol, por medio de dimetilformamida y oxiclورو de fósforo, de un modo en esencia conocido. Después de diluir con agua, el nitro-compuesto
10. cristaliza. Bastoncitos amarillos de un punto de fusión de 179-182^o, tratando con cloroformo/acetato de etilo.

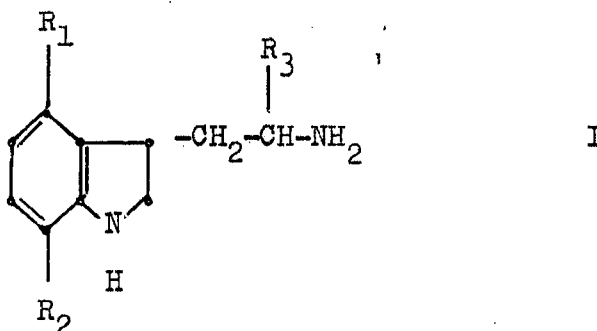
N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza
15. 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 se hace constar que el invento
20. se refiere a dos Solicitudes de Patente presentadas en Suiza con fechas 1 de febrero de 1961 n^o 116061 y 14 de noviembre de 1.961, n^o 13225/61, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que
25. constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE NUEVOS COMPUESTOS HETEROCICLICOS Y DE SUS SALES ACIDAS DE ADICION"; caracterizándose por lo siguiente:
30. 1^a.- Procedimiento de obtención de nuevos

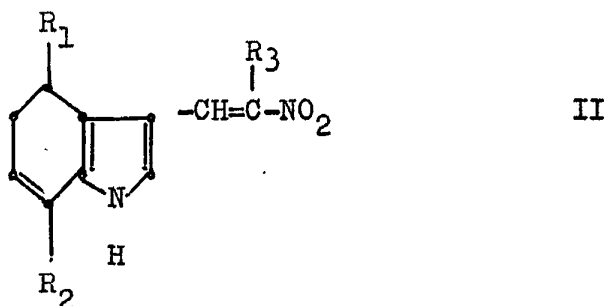
274180



compuestos heterocíclicos y de sus sales ácidas de adición, caracterizado porque éstos se ajustan a la fórmula general I



5. -en la que cada una de R_1 y R_2 significan un átomo de cloro o de bromo, o un radical metílico, con la condición de que una de las R_1 y R_2 puede significar un átomo de hidrógeno, y R_3 significa un radical metílico o etílico, y porque un compuesto de la fórmula general II



10. en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados anteriores, se reduce, con hidruro de litio-aluminio en el medio de un disolvente inerte, y cuando se precisa una sal ácida de adición, la salificación se realiza por un ácido orgánico o inorgánico.
15. 2ª.- Procedimiento, según reivindicación

274180



1ª, caracterizado porque el compuesto II se obtiene convirtiendo de modo en esencia conocido, un indol que tenga en la posición 4 y 7 un sustituyente R_1 y R_2 , como se indica en la reivindicación 1ª, en el

5. indol-(3)-aldehído correspondiente y calentando el compuesto últimamente citado con nitroetano o nitropropano, para obtener el compuesto II mencionado.

3ª.- Procedimiento de obtención de nuevos compuestos heterocíclicos, y de sus sales ácidas de adición, tal y como queda sustancialmente descrito

10. en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY
P. E.