

298270

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: Case 1785.37/FR/MK.

298270



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos com-
puestos heterocíclicos"

=====

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

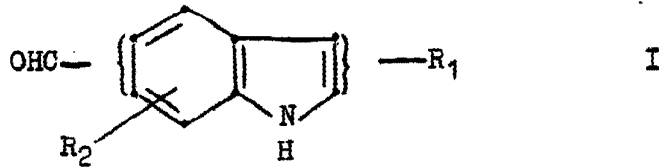
=====

La presente invención se relaciona con nuevos
compuestos heterocíclicos y con un procedimiento pa-
ra la producción de los mismos.

La presente invención proporciona compuestos
de fórmula I,
5.

298270

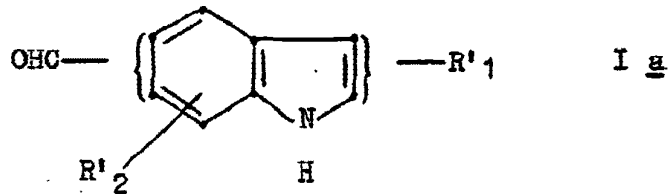
7 APR 1953



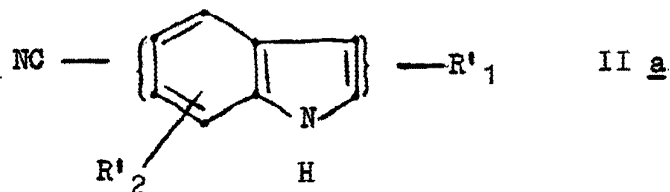
en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior y R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior.

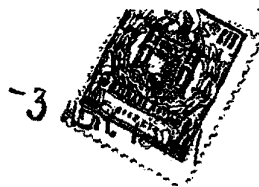
5. La palabra "inferior" tal como se emplea para calificar "alquilo" en este caso indica radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono inclusive.

10. La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I a,



en la que R'_1 y R'_2 significan cada una un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un radical alquilo o un radical alcoxi, que comprende el tratar una solución acuosa de un ciano-indol de fórmula II a,





298270

en la que R'_1 y R'_2 tienen los significados arriba indicados, con un hipofosfito de metal alcalino y un catalizador de níquel de Raney.

5. Debe tenerse presente que en las fórmulas antes indicadas el radical ciano o formilo está situado en la posición 5 o 6 del núcleo indólico; cualquiera de las posiciones 2, 3 y 4 a 7 que aún se encuentre libre puede estar substituída por un radical anteriormente descrito como R_1 , R_2 , R'_1 y R'_2 .
10. La reacción en el procedimiento del invento se efectúa preferentemente a la temperatura ambiente; puede efectuarse un ligero calentamiento para acelerar la reacción. El ácido acético conteniendo a lo sumo 50% de agua constituye un ejemplo de un disolvente adecuado para los agentes de la reacción; el disolvente preferido es una solución acuosa de ácido acético a aproximadamente 75%.
15. Es a menudo ventajoso añadir piridina con el fin de evitar reacciones secundarias en el procedimiento del invento. La presencia de piridina también mejora a veces la solubilidad del material inicial II a. La cantidad de piridina que se usa con este fin puede fluctuar considerablemente. Si se añade piridina a una solución del material inicial II en ácido acético acuoso a aproximadamente 50%, es ventajoso usar una cantidad mayor de piridina que de ácido acético. Si se añade piridina a un ácido acético acuoso a aproximadamente 75% es ventajoso usar una cantidad menor de piridina que de ácido acético. Es posible usar piridina acuosa (por ejemplo una solución a aproximadamente 50%),
- 20.
- 25.
- 30.

-3 ABR.



298270

en lugar de ácido acético acuoso como disolvente en el procedimiento del invento.

- La cantidad de hipofosfito de metal alcalino (preferentemente de sodio) usada en el procedimiento del invento también puede variar considerablemente. La cantidad preferida de hipofosfito es de aproximadamente 2.5 hasta aproximadamente 5 moléculas-gramo por cada molécula-gramo de ciano-indol. La cantidad de níquel de Raney usada también puede fluctuar considerablemente, aunque se prefiere usar aproximadamente $1/2$ a 2 partes por peso de catalizador húmedo por cada parte por peso de ciano-indol.

- Un método particularmente ventajoso para llevar a cabo el procedimiento del invento es el siguiente:
15. se disuelve el ciano-indol en una mezcla de ácido acético glacial/agua/piridina en la proporción de 1:1:2, se añaden a la misma 3 moléculas-gramo de hipofosfito sódico por molécula-gramo de ciano-indol y se agita la mezcla durante $1\ 1/2$ horas con $1/2$ a 1 parte por peso de níquel de Raney por cada parte por peso de ciano-indol. El trabajado ulterior puede efectuarse por ejemplo sacudiendo la solución filtrada entre una solución sódica acuosa y cloroformo y purificando el formil-indol crudo resultante después de la evaporación del disolvente, mediante la recristalización y/o adsorción cromatográfica.

- Si antes del presente invento se hubiera proyectado la producción de los formil-indoles de la fórmula I mediante los métodos clásicos, usando los ciano-indoles correspondientes como materiales iniciales, se hubiese tenido que adoptar el procedimiento siguiente:
- 30.



298270

- Se hubiera tenido que someter el material inicial de ciano-indol a hidrólisis alcalina para dar el ácido indolcarboxílico correspondiente (primera etapa de reacción), se hubiera tenido que convertir este último con hidruro de litio-aluminio para dar el indol hidroximetílico correspondiente (segunda etapa) y se hubiera tenido que oxidar este último con permanganato potásico o dióxido manganésico para dar el aldehído indólico correspondiente (tercera etapa). En el mejor de los casos el rendimiento hubiese ascendido a 85% en la primera etapa, 85% en la segunda etapa y 60-70% en la tercera etapa, de modo que el rendimiento total después de tres etapas de reacción hubiese ascendido a aproximadamente 43-50% en el mejor de los casos. El nuevo procedimiento, sin embargo, consiste de una sola etapa de reacción y puede proporcionar regularmente rendimientos tan altos como el 90 a 98% (calculado sobre el producto puro y cristalino).
- Es sabido que la hidrogenación del indol mismo o de indoles substituídos en presencia de níquel de Raney conduce primero a la indolina o a los 2,3-dihidroindoles substituídos; bajo condiciones más enérgicas es aún posible alcanzar la etapa de los octahidroindoles. Aunque el procedimiento del invento no utiliza hidrógeno en forma gaseosa (el hidrógeno necesario para la reducción del radical ciano proviene del agua que también proporciona oxígeno para oxidar el hipofosfito, por ejemplo NaH_2PO_2 , para formar el fosfito), se hubiera esperado que la hidrogenación para formar indolina tuviese lugar por lo menos en forma de reacción
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



298270

secundaria. Es por lo tanto sorprendente encontrar que el procedimiento del invento, tal como está descrito en los ejemplos, no afecta apreciablemente el doble enlace 2,3 y que la reacción no solo tiene lugar con uniformidad para dar el producto deseado sino que también proporciona un rendimiento muy alto que hasta puede ser tan alto como cuantitativo.

- 5.
- 10.. Aquellos de los ciano-indoles que no contienen un sustituyente adicional en el núcleo indólico (fórmula II a, R'_1 y $R'_2 = H$) han sido descritos en la literatura sobre el asunto. Sin embargo, la mayoría de los ciano-indoles que contienen otro sustituyente además del radical ciano han sido desconocidos hasta ahora. Todos estos indoles pueden ser producidos de los halógeno-indoles correspondientes mediante reacción de intercambio con cianuro de cobre I. Los halógeno-indoles no substituídos en las posiciones 2 y 3 pueden ser obtenidos por ejemplo mediante el método de Reissert, en el cual se usa x-halógeno-2-nitrotolueno como material inicial (x indica la posición de substitución del átomo halógeno en el núcleo fenílico), se añade al mismo éster dietílico del ácido oxálico en presencia de un alcoholato de metal alcalino y se cicliza el éster etílico del ácido (x-halógeno-2-nitro-fenil)-pirúvico resultante, por ejemplo con ditionito sódico ($Na_2S_2O_4$), para formar el éster etílico del ácido x-halógeno-indol-(2)-carboxílico correspondiente. Después de la saponificación para formar el ácido carboxílico libre, se calienta este último, por ejemplo en quinolina u otra amina con alto punto de ebullición, con cianuro de cobre
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



298270

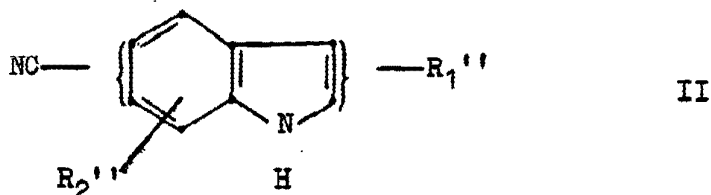
I, con lo cual se produce simultáneamente un intercambio del átomo halógeno por el radical ciano y la descarboxilación.

5. La producción de ciano-indoles que contienen un radical alquilo en la posición 3 puede efectuarse ciclizando según el método de Fischer una x-halógenofenil-hidrazona del éster del ácido cetocarboxílico $R_1''-CH_2-CO-COOR'$ (en el que R' representa un radical alquilo inferior y R_1'' representa un radical alquilo) por ejemplo con ácido polifosfórico, saponificando el éster del ácido x-ciano-3-alquil-indol-(2)-carboxílico resultante para formar el ácido carboxílico y descarboxilando este último por calentamiento en quinolina con cianuro de cobre I, intercambiándose simultáneamente el átomo halógeno por el radical ciano. La producción de ciano-indoles que contienen un radical alquilo en la posición 2, puede por ejemplo efectuarse oxidando el x-halógeno-2-nitro-tolueno antes mencionado para dar el x-halógeno-2-nitro-benzaldehído correspondiente, condensando este último con un nitro-alcano $R_1'''-CH_2NO_2$ (en el que R_1''' representa un radical alquilo) para formar el dinitro-estireno correspondiente y ciclizando este último mediante reducción para dar el indol.
- 10.
- 15.
- 20.

25. Los formil-indoles del invento no han sido descritos hasta ahora en la literatura sobre el asunto; pueden ser usados como productos intermedios, por ejemplo en la producción de preparaciones farmacéuticas.

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula II,

298270



en la que uno de los radicales R_1'' y R_2'' significan un radical alquilo inferior y el otro significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior.

En los siguientes ejemplos todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados; los puntos de fusión son sin corregir.

5.

Ejemplo 1: 5-formil-indol.

Se disuelven 10 g de 5-ciano-indol y 20 g de hipofosfito sódico en 210 ml de ácido acético glacial y 70 ml de agua, se añade a esto 6 g de níquel de Raney húmedo y se agita la mezcla durante 1 1/2 hora a 45°. Se separa el catalizador por filtración y se sacude el filtrado entre agua/acetato etílico y solución de bicarbonato sódico/acetato etílico. Se reduce el volumen de la solución en acetato etílico, secada, por evaporación y se disuelve el residuo en cloroformo, con lo cual cristaliza el 5-formil-indol en láminas con forma de bote de un punto de fusión de 99-101°.

10.

15.

EJEMPLO 2: 6-formil-indol.

Se disuelven 10 g de 6-ciano-indol y 20 g de hipofosfito sódico en una mezcla de 70 ml de agua, 70 ml de ácido acético glacial y 140 ml de piridina, se añaden 6 g de níquel de Raney húmedo y se agita la mezcla durante 1 1/2 hora a 45°. Se separa luego el catalizador por filtración y se sacude el filtrado entre

20.

25.

298270



acetato etílico y agua. Se reduce el volumen de la solución en acetato etílico, secada, por evaporación y se disuelve el residuo en cloroformo, con lo cual cristaliza el 6-formil-indol en forma de láminas hexagonales con un punto de fusión de 127-129°.

5.

EJEMPLO 3: 3-metil-5-formil-indol.

Se disuelven 5 g de 3-metil-5-ciano-indol y 10 g de hipofosfito sódico en 75 ml de agua y 75 ml de piridina, se añade a esto 3 g de níquel de Raney húmedo, se agita la mezcla durante 1 1/2 hora a 45° y se trabaja la mezcla en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1. El 3-metil-5-formil-indol forma prismas de un punto de fusión de 85-86° de cloroformo.

10.

15.

El 3-metil-5-ciano-indol se obtiene por calentamiento de ácido 3-metil-5-bromo-indol-(2)-carboxílico y cianuro de cobre I en quinolina; se obtienen pequeños cristales en forma de bote de un punto de fusión de 120-121° de cloroformo.

20.

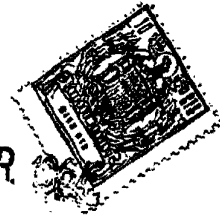
EJEMPLO 4: 4-metil-6-formil-indol.

Se disuelven 10 g de 4-metil-6-ciano-indol y 20 g de hipofosfito sódico en 210 ml de ácido acético glacial y 70 ml de agua, se añaden 6 g de níquel de Raney húmedo y después de agitar durante 1 1/2 hora a 45°, se trabaja la mezcla en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1. El 4-metil-6-formil-indol cristaliza de benceno/éter de petróleo en forma de drusas con un punto de fusión de 104-105°.

25.

30.

El 4-metil-6-ciano-indol se produce como sigue: se saponifica 3,4-dimetil-5-nitro-acetanilida con



5. ácido para dar 3,4-dimetil-5-nitro-anilina, se diazotiza esta última y se convierte la sal de diazonio con bromuro de cobre I para dar 3,4-dimetil-5-nitro-bromobenceno. Este se condensa en presencia de un alcoholato de metal alcalino con éster dietílico del ácido oxálico, se cicliza mientras se saponifica simultáneamente el radical de éster del ácido carboxílico en solución alcohólica con ditionito sódico y el ácido 4-metil-6-bromo-indol-(2)-carboxílico resultante se calienta con cianuro de cobre I en quinolina. El 4-metil-6-ciano-indol forma láminas con un punto de fusión de 122-125° de benceno.
- 10.

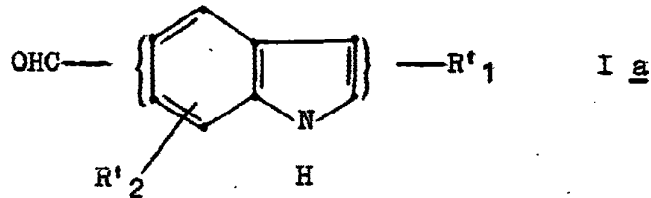
NOTA

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar, que el invento se refiere a una Solicitud de Patente presentada en Suiza con fecha 4 de abril de 1963, nº 4322/63, acogiénose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España,
20. sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVOS COMPUESTOS HETEROCICLICOS"; caracterizándose por lo siguiente:
- 25.

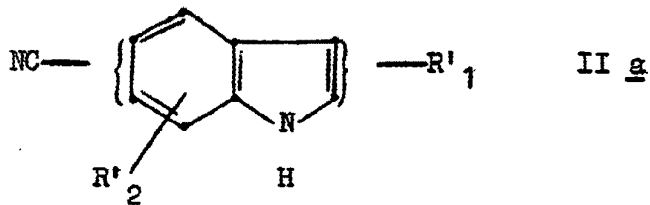
30. 1a.- "Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos heterocíclicos", especialmente compuestos



de fórmula I a, **2 98270**



5. en la que R'_1 y R'_2 representan cada una un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un radical alquilo o un radical alcoxi, caracterizado porque se hace reaccionar una solución acuosa de un compuesto de fórmula II a,

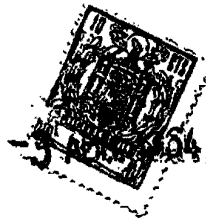


en la que R'_1 y R'_2 tienen los significados antes indicados, con un hipofosfito de metal alcalino, en presencia de un catalizador de níquel de Raney.

10. 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se lleva a cabo la reacción en una solución acuosa de ácido acético.

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, o 2^a, caracterizado porque se lleva a cabo la reacción en presencia de piridina.

15. 4^a.- Procedimiento según la reivindicación 3^a, caracterizado porque se lleva a cabo la reacción en una solución acuosa de ácido acético a aproximadamente 50% y en presencia de una cantidad mayor de piridina que de



298270

ácido acético.

5. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque se lleva a cabo la reacción en una solución acuosa de ácido acético a aproximadamente 75% y en presencia de una cantidad menor de piridina que de ácido acético.
10. 6ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado porque el hipofosfito de metal alcalino es hipofosfito sódico.
10. 7ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado porque la cantidad de hipofosfito de metal alcalino es de aproximadamente $2 \frac{1}{2}$ a aproximadamente 5 moléculas-gramo por cada molécula-gramo del compuesto II a.
15. 8ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 7ª, caracterizado porque la cantidad de catalizador es de aproximadamente $\frac{1}{2}$ a aproximadamente 2 partes por peso de catalizador húmedo por cada parte por peso del compuesto II a.
20. 9ª.-Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos heterocíclicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 12/hojas escritas a máquina por una sola cara.

- 3 ABR 1964

25.

Madrid

SANJOZ, A.G.

A. GOMEZ ALBU Y MODESTO
S.P.