



PATENTE DE INVENCION

Case 1800. 37/FR/MK.

300513

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de derivados
indólicos".

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

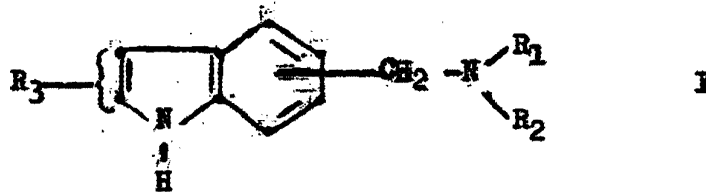
La presente invención se relaciona con nuevos
derivados indólicos y con un procedimiento para la pro-
ducción de los mismos.

La presente invención proporciona derivados
indólicos de fórmula I,

5.



300513



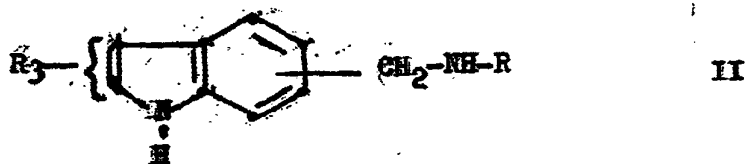
5. en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, alquenilo inferior o alquinilo inferior, R_2 significa un radical alquenilo inferior o alquinilo inferior y R_3 significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, con la condición de que cuando R_1 significa ya sea un radical alquenilo inferior o alquinilo inferior, R_1 y R_2 deben ser idénticas, y sus sales de adición de ácido. La palabra "inferior" tal como se emplea en este caso indica un radical alquenilo o alquinilo -
10. que contiene de 2 a 4 átomos de carbono inclusive. Como puede verse en la fórmula I, la cadena lateral básica puede estar situada en la posición 4, 5, 6 o 7 del núcleo indólico, mientras que el radical R_3 - cuando éste es un radical metilo - puede estar situado en la posición 2 o 3.
- 15.

La presente invención también proporciona un procedimiento para la producción de los compuestos I y sus sales de adición de ácido que comprende el tratar en un disolvente orgánico inerte un indol aminomético de fórmula II,

20.



300513



5. en la que R significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo y R₃ tiene el significado antes indicado, con un agente de alquenilación o alquinilación y, -- cuando se desea producir una sal de adición de ácido, se salifica con un ácido orgánico o inorgánico. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la salificación: los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, succínico, maleico, málico, acético, benzoico, hexahidrobenzoico, metansulfónico, fumárico, gálico e iodhídrico.
- 10.

A continuación se dan dos métodos para llevar a cabo el procedimiento del invento: -

15. (1) Cuando se desea producir compuestos I, -- en los que R₁ significa un radical metilo, es ventajoso el hacer reaccionar un indol aminometílico de fórmula II, en la que R = CH₃, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo éter, tetrahidrofurfano, dioxano, cloroformo, cloruro metilénico o etanol, a la temperatura ambiente, con el agente de alquenilación o alquinilación apropiado, por ejemplo un haluro de alqueno (C₂-C₄) o de alquino (C₂-C₄); con el fin de recoger el haluro de --
20. hidrógeno liberado durante la reacción, es ventajoso



300513

usar un exceso de indol metilaminometílico en relación a la cantidad teóricamente requerida, es decir una cantidad molar menor de agente de alquenilación o alquinilación que de indol metilaminometílico.

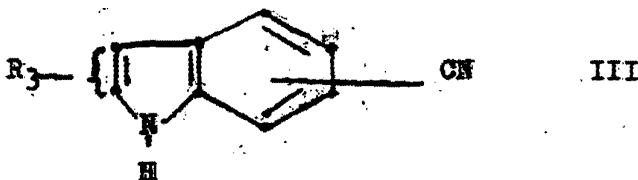
5.

(2) Cuando se desea producir compuestos I, - en los que R_1 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquenilo (C_2-C_4) o alquinilo (C_2-C_4), es ventajoso hacer reaccionar un indol aminometílico de fórmula II, en la que $R = H$, en forma similar a la del método (1) arriba indicado con aproximadamente 1/2 moléculagramo de haluro de alquenilo (C_2-C_4) o de alquinilo (C_2-C_4). La mezcla resultante de compuesto mono y dialquenilo o mono y dialquinilo puede ser separada en sus componentes mediante la cromatografía de adsorción.

10.

15.

Los materiales iniciales II pueden producirse, por ejemplo, de un ciano indol de fórmula III,



en la que R_3 tiene el significado antes indicado, - mediante la reducción de éste para dar el indol aminometílico correspondiente. La reducción puede efectuarse, por ejemplo, con hidrógeno catalíticamente activado a la temperatura ambiente y a presión normal; constituyen catalizadores adecuados los metales del octavo grupo del sistema periódico, por ejemplo paladio o

20.



300513

- platino, o preferentemente el níquel. El ciano indol también puede ser reducido con un hidruro complejo de un metal álcali, preferentemente hidruro de litio-aluminio. Con fines de aislamiento del producto de -
5. la reducción, se separa el catalizador por filtración y se evapora el filtrado hasta sequedad y/o se descompone el complejo de hidruro de metal álcali y exceso de agente de reducción mediante la adición de un alcohol alifático que contiene hasta 4 átomos de carbono en la
10. molécula y agua, se separa por filtración cualquier precipitado de hidróxido que se halle presente, se sacude el filtrado entre solución de ácido tartárico y éter y se libera la base de la solución ácida en forma de por sí conocida. Para los materiales iniciales II,
15. en los que R significa un radical metilo, tiene que efectuarse la introducción de este radical en el indol aminometílico, por ejemplo, mediante su conversión con un éster de ácido clorocarbónico para dar el uretano correspondiente y subsiguiente reducción, por ejemplo
20. con hidruro de litio-aluminio.

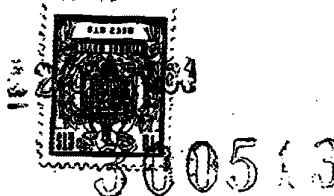
Los ciano indoles que no tienen un sustituyente adicional en el núcleo indólico (fórmula III, $R_3 = H$) han sido descritos en la literatura sobre el asunto. Los ciano indoles que tienen un radical metilo en la posición 3 pueden ser producidos mediante la -

25. ciclización según Fischer de una x-halógeno-fenil-



300513

- hidrazona de éster del ácido acetoacético (x indica la posición de sustitución del átomo halógeno en el núcleo fenílico) por ejemplo con ácido polifosfórico, la saponificación del éster del ácido x-halógeno-3-metil-indol-(2)-carboxílico para dar el ácido carboxílico correspondiente y la descarboxilación de éste mediante calentamiento en quinolina con cianuro de cobre I y el intercambio simultáneo del átomo halógeno por el radical ciano. La producción de ciano indoles que tienen un radical metilo -
5. en la posición 2 puede efectuarse, por ejemplo, oxidando un x-halógeno-2-nitro-tolueno (x indica la posición de sustitución del átomo halógeno en el núcleo fenílico) para dar el x-halógeno-2-nitro-benzaldehído correspondiente, condensando éste con nitroetano para -
10. dar el dinitroestireno correspondiente y sometiendo éste a la ciclización por reducción para dar el indol.
15. A la temperatura ambiente los compuestos I - son sustancias incoloras, relativamente estables, la mayoría de las cuales son cristalinas; son difícilmente solubles en agua, pero fácilmente solubles en ácidos orgánicos e inorgánicos. Con ácidos la mayoría de --
20. ellos forman sales cristalinas, las que son relativamente estables a la temperatura ambiente. Dan reacciones aromáticas características con el reactivo de Keller (ácido acético glacial que contiene cloruro férrico y ácido sulfúrico concentrado) y con el reactivo de van
- 25.



Urk (p-dimetilamino-benzaldehído y ácido sulfúrico diluido).

- Los compuestos del invento son capaces de inhibir diversos efectos farmacodinámicos de la reserpina, por ejemplo su acción promotora de convulsiones y acción depresiva central, y ejercen un efecto de inhibición sobre la enzima monoamino oxidasa. Al comparar los compuestos del invento indicados en los ejemplos, en relación con estas dos propiedades, con --
5. otros compuestos que ejercen efectos similares, los compuestos del invento demuestran un efecto antagonístico de la reserpina mucho más selectivo. Además, --
10. tienen ciertas propiedades simpaticomiméticas. La toxicidad de los compuestos indicados en los ejemplos es baja en comparación con su efectividad. Estas propiedades son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades psíquicas, particularmente las condiciones depresivas, y también de la hipertensión. Los compuestos se usan preferentemente en forma de sus sales de adición de ácido, solubles en agua y no tóxicas.
15. 20.

Los compuestos del invento pueden ser usados directamente como preparaciones farmacéuticas o en forma de preparaciones medicinales adecuadas para ser administradas en forma entérica o parentérica. Con el

25. fin de producir tales preparaciones medicinales se trabajan los compuestos del invento con adyuvantes or-



300513

EJEMPLO 1: 6-(N-propargilamino-metil)-indol

6-(N,N-dipropargilamino-metil)-indol.

- Se calienta una solución de 15 g de 6-ciano-indol en 270 ml de tetrahidrofurano absoluto y se mantiene a la temperatura de ebullición durante 30 minutos mientras se agita junto con 12 g de hidruro de litio-aluminio. Se descompone el complejo y exceso de agente de reducción mediante la adición por gotas de metanol. Después de la adición de solución saturada de sulfato sódico, se lleva a cabo la filtración y se sacude el filtrado entre solución de ácido tartárico y éter. Se alcaliniza la fase de ácido tartárico con solución de hidróxido sódico, se sacude con cloroformo y se evapora la solución clorofórmica hasta sequedad.
5. El 6-(amino-metil)-indol resultante cristaliza de cloroformo en forma de planchas triangulares que tienen un punto de fusión de 134-135°. Reacción cromática de Keller: lila; reacción cromática de van Urk: rojo oscuro.
10. Se añaden 2.5 g de bromuro propargílico, por gotas y mientras se agita, a una solución de 5.84 g de 6-(amino-metil)-indol en 35 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de metanol. Después de 1 1/2 hora se reduce el volumen de la mezcla de reacción por evaporación, se disuelve una vez más en acetato etílico y se sacude tres veces con agua. Se seca la solución de acetato
- 15.
- 20.
- 25.



300513

- etilico y se evapora. Se cromatografía el residuo de la evaporación sobre 80 partes de gel de sílice con cloroformo. Se eluye el 6-(N,N-dipropargilamino-metil)-indol con cloroformo que contiene 0.5% de etanol;
5. barritas con un punto de fusión de 87-88° de éter/éter de petróleo. Reacción cromática de Keller: rosado; - reacción cromática de van Urk: rojo carmín. La elución con cloroformo que contiene 2% de etanol proporciona 6-(N-propargilamino-metil)-indol, el que cristaliza
10. de éter/éter de petróleo en forma de barritas que tienen un punto de fusión de 96-98°. Reacción cromática de Keller: rojo; reacción cromática de van Urk: rojo carmín.
- EJEMPLO 2: 6-(N-metil-N-propargilamino-metil)-indol.
15. Se calienta una solución de 15 g de 6-cianoindol en 270 ml de tetrahidrofurano absoluto y se mantiene a la temperatura de ebullición durante 30 minutos mientras se agita junto con 12 g de hidruro de litio-aluminio. Se descompone el complejo y exceso de
20. agente de reducción mediante la adición por gotas de metanol. Después de la adición de solución saturada de sulfato sódico, se lleva a cabo la filtración y se sacude el filtrado entre solución de ácido tartárico y éter. Se alcaliniza la fase de ácido tartárico con
25. solución de hidróxido sódico, se sacude con cloroformo y

300513

23



se evapora la solución clorofórmica hasta sequedad.

El 6-(amino-metil)-indol resultante cristaliza de cloroformo en forma de planchas triangulares que tienen un punto de fusión de 134-135°. Reacción cromática de Keller: lila; reacción cromática de van Urk: rojo oscuro.

5. Se disuelven 14.7 g de 6-(amino-metil)-indol en 100 ml de tetrahidrofurano y 440 ml de cloroformo y se cubre la solución con una capa de 204 ml de agua.
10. Se añaden 202 ml de éster etílico del ácido clorofórmico a 0° mientras se agita vigorosamente y luego se añade por gotas una solución de 8.2 g de hidróxido sódico en 175 ml de agua. Después de 30 minutos, se sacude entre cloroformo/ácido clorhídrico y cloroformo/agua.
15. La evaporación de la solución clorofórmica seca proporciona 6-(N-etoxicarbonilamino-metil)-indol, el que cristaliza de cloroformo en forma de poliedros que tienen un punto de fusión de 84-85°.

- Se calientan hasta ebullición al reflujo -
20. durante 1 hora 22.3 g de 6-(N-etoxicarbonilamino-metil)-indol en 630 ml de tetrahidrofurano absoluto juntamente con 20.1 g de hidruro de litio-aluminio y se trabaja el producto de la reducción en la forma descrita en el primer párrafo. De cloroformo se obtienen planchas cuadrangulares que tienen un punto de fusión de 120-121°. Reacción cromática de Keller:
- 25.

300513



rojo pardo; reacción cromática de van Urk: rojo.

5. Se disuelven 4.3 g del 6-(N-metilamino-metil)-indol así obtenido en 30 ml de cloruro metilénico y 5 ml de metanol y se añade 1.62 g de bromuro propargílico mientras se agita. Después de 1 1/2 hora, se sacude la mezcla de la reacción tres veces con agua, se seca la solución de cloruro metilénico y se evapora hasta sequedad. Se cromatografía el residuo con cloroformo sobre 50 partes de gel de sílice, después de lo cual el 6-(N-metil-N-propargilamino-metil)-indol se lava de la columna con cloroformo que contiene 1% de etanol. De éter/éter de petróleo se obtienen barritas planas que tienen un punto de fusión de 74-76°.
10. Reacción cromática de Keller: rosado parduzco; reacción cromática de van Urk: rojo carmín.
- 15.

EJEMPLO 3: 6-(N-metil-N-alilamino-metil)-indol.

20. Se disuelven 4.3 g de 6-(N-metilamino-metil)-indol, producido en forma análoga a la descrita en el ejemplo precedente, en 30 ml de cloruro metilénico y 5 ml de metanol y se añade 1.66 g de bromuro alílico. Se trabaja en forma análoga a la descrita en el ejemplo precedente. El 6-(N-metil-N-alilamino-metil)-indol bruto se cromatografía con cloroformo sobre 50 partes de gel de sílice, después de lo cual se eluye con cloroformo que contiene 2% de etanol. De éter/éter de petróleo barritas con un punto de fusión
- 25.



300513

de 78-80°. Reacción cromática de Keller: rosado pardo; reacción cromática de van Urk: rojo.

EJEMPLO 4: 4-(N-metil-N-propargilamino-metil)-indol.

- Se agitan 10.6 g de 4-ciano-indol en 200 ml
5. de tetrahidrofurano absoluto durante 30 minutos a la temperatura de ebullición juntamente con 8.5 g de hidruro de litio-aluminio. Se descompone el complejo y exceso de agente de reducción mediante la adición por gotas de metanol. Después de la adición de solución saturada de sulfato sódico, se lleva a cabo la filtración
10. y se sacude el filtrado entre solución de ácido tartárico y éter. Se alcaliniza la fase de ácido tartárico con solución de hidróxido sódico, se sacude con cloroformo y se evapora la solución cloroformica hasta sequedad. El 4-(amino-metil)-indol resultante cristaliza
15. de cloroformo en forma de prismas irregulares que tienen un punto de fusión de 132-134°. Reacción cromática de Keller: rojo pardo; reacción cromática de van Urk: lila.
20. Se disuelven 9.54 g de 4-(amino-metil)-indol en 250 ml de cloroformo mientras se añaden 10 ml de metanol y se cubre con una capa de 130 ml de agua. Se añaden 13.5 ml de éster etílico del ácido cloroformico a 0° mientras se agita vigorosamente y luego se añade
25. por gotas, también a 0°, una solución de 5.75 g de hidróxido sódico en 130 ml de agua. Después de 30 ni-



303513

5. mutos, se sacude entre cloroformo/ácido clorhídrico y cloroformo/agua. La evaporación de la solución cloroformica seca proporciona 4-(N-etoxicarbonilamino-metil)-indol, el que puede ser trabajado directamente sin caracterización.

10. Se calientan hasta ebullición al reflujo 13.7 g de 4-(N-etoxicarbonilamino-metil)-indol en 270 ml de tetrahidrofurano absoluto durante 2 horas juntamente con 15.6 g de hidruro de litio-aluminio y se trabaja el producto de la reducción en la forma descrita en el primer párrafo. De cloroformo/éter de petróleo se obtienen prismas que tienen un punto de fusión de 90-92°. Reacción cromática de Keller: amarillenta; reacción cromática de van Urk: violeta con un tinte rojo claro.

15. Se disuelven 4.5 g de 4-(N-metilamino-metil)-indol en 35 ml de cloruro metilénico y se añade 1.71 g de bromuro propargílico mientras se agita. Después de 1 1/2 hora, se sacude la mezcla de la reacción tres veces con agua, se seca la solución de cloruro metilénico y se evapora hasta sequedad. Se cromatografía el residuo de la evaporación con cloroformo sobre 50 partes de gel de sílica, después de lo cual se lava el 4-(N-metil-N-propargilamino-metil)-indol de la columna con cloroformo que contiene 1% de etanol. De éter/éter de

25.

300513



petróleo se obtienen finas agujas que tienen un punto
de fusión de 60-63°. Reacción cromática de Keller:
amarillo claro; reacción cromática de van Urk: lila.



EJEMPLO 5: 2-metil-6-(N-metil-N-propargilamino-
metil)-indol.

- Se disuelven 8.2 g de 2-metil-6-(aminometil)-indol en 220 ml de cloroformo y se cubre con una capa de 104 ml de agua. Se añaden 10.3 ml de éster etílico del ácido clorofórmico mientras se agita vigorosamente a 0^o y a continuación se añade una solución de 4.2 g de hidróxido sódico en 90 ml de agua, por gotas y a 0^o. Después de 30 minutos se sacude entre cloroformo/ácido clorhídrico y cloroformo/agua. Al evaporar la solución clorofórmica seca resulta el 2-metil-6-(N-etoxycarbonilamino-metil)-indol, el que cristaliza de cloroformo/éter de petróleo en pequeñas planchas en forma de botes de un punto de fusión de 89-91^o.
5. Se hierven al reflujo hasta ebullición 11.5 g de 2-metil-6-(N-etoxicarbonilamino-metil)-indol en 350 ml de tetrahidrofurano absoluto juntamente con 9.4 g de hidruro de litio-aluminio durante 45 minutos. Se descompone el complejo y exceso de hidruro de litio-aluminio mediante la adición por gotas de metanol.
10. Después de la adición de solución saturada de sulfato sódico, se filtra y se sacude el filtrado entre solución de ácido tartárico y éter. Se sacude con cloroformo la fase de ácido tartárico que ha sido alcalinizada con solución de hidróxido sódico, se secan los extractos clorofórmicos y se evapora el cloroformo.
15. El 2-metil-6-(N-metilamino-metil)-indol así obtenido
- 20.
- 25.

300513



cristaliza de cloroformo/éter de petróleo en forma de
barritas con un punto de fusión de 133-135°. Reacción
cromática de Keller: amarillo pálido. Reacción cromática
de van Urk: rojo.

5. Se disuelven 7.4 g de 2-metil-6-(N-metilamino-
metil)-indol en 50 ml de cloruro metilénico, 3.5 ml de
metanol y 13.5 ml de amina trietilica y se añaden 5.65
g de bromuro propargílico mientras se agita a la tempera-
tura ambiente. Después de una hora se sacuda la mezcla
10. de la reacción tres veces con agua, se seca la solución
de cloruro metilénico y se evapora hasta sequedad. Se
cromatografía el residuo con cloroformo sobre 30 partes
de gel de sílice. Se lava el 2-metil-6-(N-metil-N-
propargilamino-metil)-indol de la columna con cloro-
15. formo que contiene 1% de etanol. De éter/éter de pe-
tróleo se obtienen barritas con un punto de fusión de
80-82°. Reacción cromática de Keller: amarillo pálido.
Reacción aromática de van Urk: rojo.

20. El 2-metil-6-(aminometil)-indol usado como -
material inicial se obtiene como sigue: Se condensa
2-nitro-4-bromo-benzaldehído en etanol y en presencia
de hidróxido potásico con nitroetano para formar nitro-
alcohol, del cual se obtiene el 4-bromo-2,2'-dinitro-
2'-metil-estireno con acetato sódico en anhídrido acé-
25. tico; de etanol/agua se obtienen romboedros con un pun-
to de fusión de 145-146°. Mediante la ciclización del 4-

300513



- bromo-2,2' -dinitro-2' -metil-estireno en etanol/ácido acético glacial con polvo de hierro se obtiene 2-metil-6-bromo-indol, el que cristaliza de ligroína en forma de prismas con un punto de fusión 130-131°.
5. El 2-metil-6-bromo-indol se convierte en el 2-metil-6-ciano-indol mediante calentamiento con cianuro de potasio en quinolina; de acetato etílico/éter de petróleo se obtienen prismas apilados irregularmente con un punto de fusión de 84-85°. Reacción cromática de Keller: amarillo pálido. Reacción cromática de van Urk: rosado.
- 10.

- Finalmente, mediante la reducción de 2-metil-6-ciano-indol con hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano absoluto se obtiene 2-metil-6-(amino-metil)-indol, el que cristaliza de cloroformo/éter de petróleo en forma de drusas con un punto de fusión de 107-108°. Reacción cromática de Keller: amarillo pálido. Reacción cromática de van Urk: rojo.
- 15.



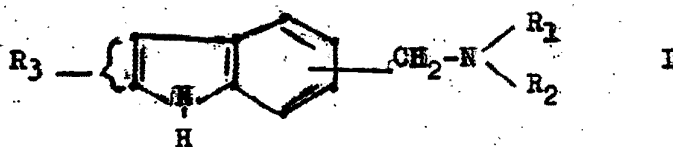
3005

NOTA

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 corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con fecha y número siguientes: 4 de junio de 1.963 - 6926/63

- 5. y 18 de febrero de 1.964 - 1927/64, acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "Procedimiento para la producción de derivados indólicos";
- 15. caracterizándose por lo siguiente:

1º.- Procedimiento para la producción de derivados indólicos de fórmula I,

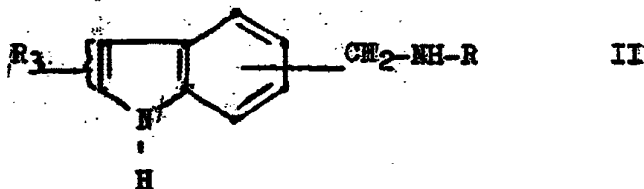


- 20. en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, alqueno inferior o alquino inferior,

300513



R_2 significa un radical alqueno inferior o alquinilo inferior y R_3 significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, con la condición de que cuando R_1 significa ya sea un radical alqueno inferior o radical alquinilo inferior, R_1 y R_2 deben ser idénticas, y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se trata en un disolvente orgánico inerte un indol amino-metílico de fórmula II,



en la que R significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo y R_3 tiene el significado arriba indicado, con un agente de alquenilación o alquinilación y, cuando se desea producir una sal de adición de ácido, se salifica con un ácido orgánico o inorgánico.

2º.- Procedimiento para la producción de derivados indólicos; tal y como queda descrito substancialmente en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 20 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

12 JUN 1934

SANDOZ, S.G.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODEI

P. R.

