

310830

P.- 28.506

PHN 144

27 ABR 1965



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 22 de Marzo de 1965, con el Núm. 310.830

en

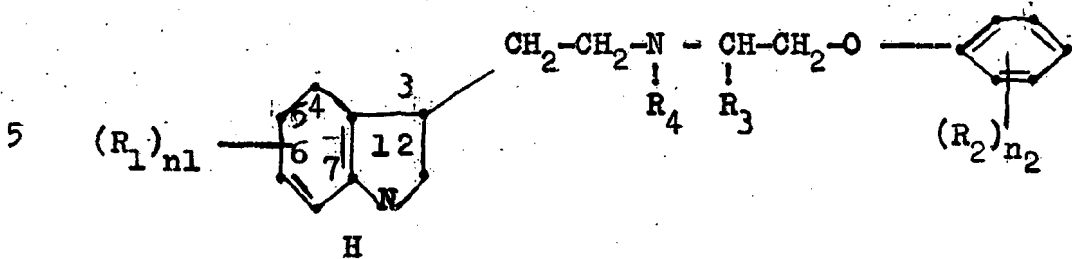
ESPAÑA

por VEINTE años

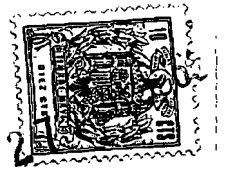
a nombre de N.V. PHILIPS'GLOEILAMPENFABRIEKEN, entidad holandesa, establecida en Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda, por:

"UN METODO PARA PREPARAR NUEVAS INDOLILETILAMINAS SECUNDARIAS Y TERCARIAS Y SALES DE LAS MISMAS"

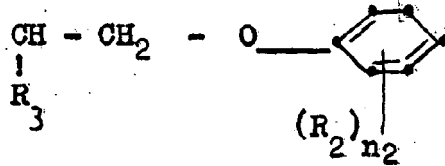
La invención se refiere a nuevas indoliletilaminas secundarias y terciarias de la fórmula I, y sales de las mismas



fórmula en la que  $R_1$  es un grupo hidroxilo o alcoxi y  $n_1 = 1$  o  $2$ ;  
 $R_2$  es un sustituyente hidroxilo o alcoxi,  $n_2 = 0$  ó  $1$ ;  $R_3$  es un  
 10 átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono



y  $R_4$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo de la fórmula 1'.



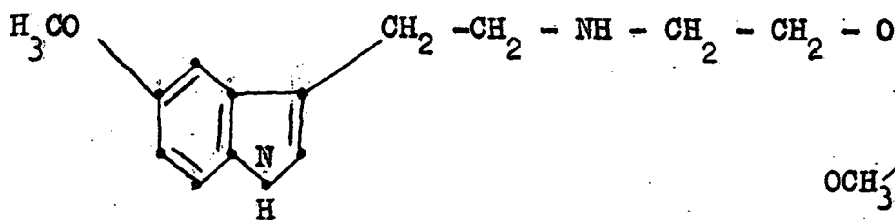
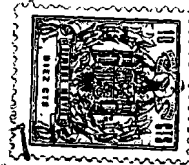
10 Se encontró que estos compuestos tienen actividades farmacológicas importantes y consecuentemente ellos pueden ser usados como constituyentes activos en compuestos farmacéuticos de acuerdo con la invención.

15 Por ejemplo, estos nuevos compuestos tienen una actividad sedante intensa, anti-convulsiva y analgésica. Los compuestos de acuerdo con la invención se distinguen en particular de otros compuestos químicamente semejantes correspondientes por una acción hipotensora intensa y prolongada.

20 Una actividad hipotensora muy favorable se encontró en particular en aquellos compuestos de la fórmula I, de acuerdo con la invención, en los que  $R_1$  es un grupo metoxi en posición 5 o 6 del esqueleto indol;  $R_3$  y  $R_4$  representa, cada uno, un átomo de hidrógeno y  $R_2$  es un grupo metoxi en la posición orto o para del grupo fenoxi.

25 La actividad hipotensora fué determinada en perros y gatos de tensión normal, narcotizados y en perros no narcotizados. En los animales narcotizados la determinación se realizó por vía venosa por medio de una cánula en la arteria carótida que estaba conectada a un transductor capacitivo.

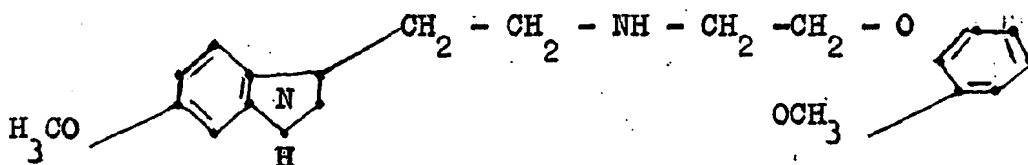
Del compuesto de la fórmula II



10 por ejemplo, tanto la sal del ácido oxálico como la sal del ácido acético, administrada via intravenosa en una dosis de 1 mg por kg de peso del cuerpo, produjeron una disminución mínima de 15% en la presión sanguínea durante más de 5 horas, tanto diastólica como sistólicamente, sin precedente elevación en la presión sanguínea. Una dosis de 10 mg por kg causa una disminución mínima de 40% durante 40 minutos.

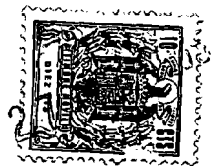
15 En los perros no narcotizados la administración oral de estas substancias en una dosis de 25 mg por kg ocasionó una disminución en la presión sanguínea que era claramente visible aun 24 horas después de la administración:

El compuesto de fórmula III



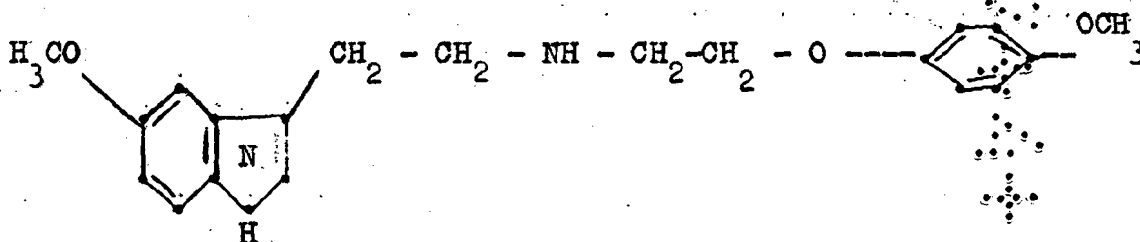
25 produjo una disminución de, como mínimo, 15% durante 4 horas cuando fué administrado vía intravenosa en el perro narcotizado, en una dosis de 1 mg por kg, mientras que en una dosis de 10 mg por kg se encontró que la actividad era aproximadamente igual a la del compuesto de fórmula II.

30 Se encontró que los compuestos de las fórmulas II y III tienen también una intensa actividad adrenolítica. En experimentos con el conducto deferente de la rata aislado se encontró una actividad 1,6 veces más intensa que la de la droga disponi-



ble bajo la marca "Duvadilan" para el compuesto de la fórmula II y la actividad fué 6,3 veces más intensa para el compuesto de la fórmula III.

En estos experimentos se encontró para el compuesto de fórmula IV.



- que aunque la actividad en una dosis de 1 mg por kg era menor que la del compuesto de fórmula III, en una dosis de 10 mg por kg, se producía una disminución en la presión sanguínea del 40% durante 2,5 horas.

15 En la Tabla I se establecen los resultados de unos pocos experimentos farmacológicos para un número de compuestos de acuerdo con la invención.

La neurotoxicidad fué investigada en ratones durante los primeros 60 minutos después de administración intraperitoneal. Se investigó hasta donde eran suprimidos un número de reacciones reflejas normalmente ausentes. De los resultados obtenidos se calculó el valor ED<sub>50</sub> para cada criterio utilizado. En la tabla se establece el valor ED<sub>50</sub> más bajo.

20

Los mismos ratones fueron usados para determinar el efecto letal 24 y 48 horas después de la administración de la sustancia, respectivamente.

25

Se determinó en ratones el efecto de refuerzo de las sustancias sobre el efecto depresivo del hexobarbital. El compuesto fué administrado 30 minutos antes que una dosis de hexobarbital que justamente no era narcótica y que fué administrada vía intra-

30



venosa (30 mg. por Kg).

Se determinó el aumento de la narcosis por alcohol observando la influencia de la duración de la narcosis por alcohol en el ratón. Se administró alcohol (3,2 gr. por kg. en forma de una solución de etanol en agua al 16%) via intraperitoneal 30 minutos después de la administración intraperitoneal de 25 mg/kg de la sustancia que debía ser probada. Se determinó la duración de la narcosis como la duración del periodo de ausencia del reflejo elevador. En las Tablas I y II el efecto está expresado como un porcentaje de la duración de la narcosis de un grupo de control tratado de la misma manera con alcohol.

Se determinó la actividad anticonvulsiva de los compuestos de acuerdo con la invención con respecto al efecto convulsivo de una dosis supermáxima de metrazol (50 mg/kg) en el ratón, 30 minutos después de la administración intraperitoneal de la sustancia que debía probarse.

La actividad analgésica fué determinada por el método de Bianchi (Brit. J. Pharm. 9, (1954), 280),

La actividad espasmolítica fué determinada "in vitro" por medio de trozos de intestino de conejillo de india, tanto con  $BaCl_2$  como con cloruro de carbaminoilo ("Doryl") como espasmógeno y en ambos casos con papaverina como standard (norma).

En la última columna se establece el efecto hipotensor tal como se sigue de los experimentos descritos precedentemente en detalles para los compuestos de las fórmulas II, III y IV. En esta columna, <sup>+++</sup> significa un efecto hipotensor intenso y prolongado, ++ en una dosis inferior un efecto comparativamente intenso que, sin embargo, era de corta duración, + en una dosis de 10 mg/kg un efecto prolongado pero en dosis menores un efecto considerablemente menos intenso que el compuesto de la fórmula III.



310830

310830

TABLA I

Substancia de acuerdo con la fórmula I		Neurotoxicidad ED 50 mg/kg		24 ID 50 mg/kg	48 ID 50 mg/kg	Refuerzo narcosis Hexobarb. ED 50 mg/kg	Refuerzo narcosis alcohol ef. 25 mg/kg/en %
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>				
5-OCH <sub>3</sub>	ortho-OCH <sub>3</sub>	H	H	19	79	58	3500
6-OCH <sub>3</sub>	ortho-OCH <sub>3</sub>	H	H	7	108	108	1900
5-OCH <sub>3</sub>	ortho-OCH <sub>3</sub>	H	H	43	162	162	180
6-OCH <sub>3</sub>							
5-OH	ortho-OCH <sub>3</sub>	H	H	32	147	147	260
5-OCH <sub>3</sub>	para-OCH <sub>3</sub>	H	H	21	147	147	180
5-OCH <sub>3</sub>	sin substi-tución	CH <sub>3</sub>	H	20	79	79	470
5-OCH <sub>3</sub>	sin substi-tución	H	H	42	147	126	850
5-OCH <sub>3</sub>	ortho-OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	19	126	126	430
6-OCH <sub>3</sub>	ortho-OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	24	88	75	840
5-OCH <sub>3</sub>	ortho-OCH <sub>3</sub>	H	H				

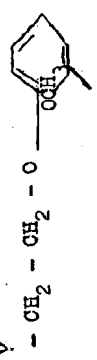
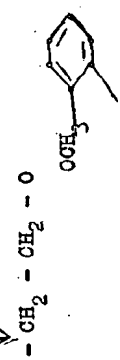




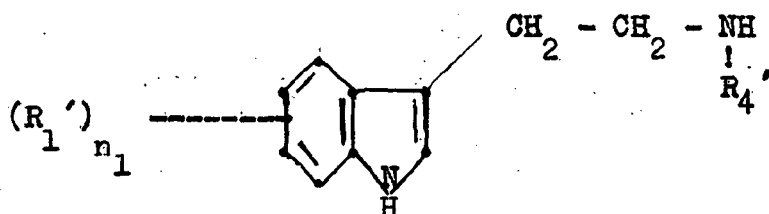
TABLA II

Substancia de acuerdo con la fórmula I				Metrazol Anticonvulsivo ED 50 mg/kg	Analgesia ED 50 mg/kg	Papaverina Espasmodisis Bagl 2 Doryl	Presión sanguínea
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>				
5-OCH <sub>3</sub>	ortho-OCH <sub>3</sub>	H	H	21	38	3,0	+++
6-OCH <sub>3</sub>	ortho-OCH <sub>3</sub>	H	H		32	3,1	++
5-OCH <sub>3</sub>	ortho-OCH <sub>3</sub>	H	H	24	62	1,0	+
6-OCH <sub>3</sub>							
5-OH	ortho-OCH <sub>3</sub>	H	H	82	68		+
5-OCH <sub>3</sub>	para-OCH <sub>3</sub>	H	H		37	3,1	++
5-OCH <sub>3</sub>	sin substi-OCH <sub>3</sub> tución	H	H		35	3,1	+
5-OCH <sub>3</sub>	sin substi-OCH <sub>3</sub> tución	H	H	46	46	2,1	+
5-OCH <sub>3</sub>	ortho-OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			3,6	+
5-OCH <sub>3</sub>	ortho-OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		30	2,9	+
5-OCH <sub>3</sub>	ortho-OCH <sub>3</sub>	H					+



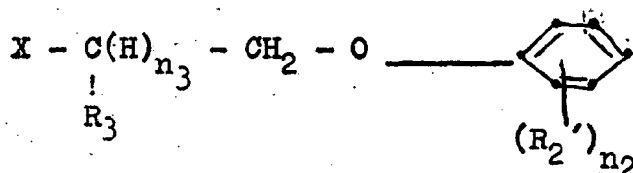


Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser preparados de acuerdo con métodos que ya son conocidos para la preparación de este tipo de compuestos y de acuerdo con métodos análogos a los mismos. Se obtienen buenos resultados, por ejemplo, cuando un compuesto de la fórmula V



10

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula VI



15

fórmulas en las que  $R_1'$  tiene el significado de  $R_1$  en la fórmula I o representa uno o dos grupos oxhidrilos eterificados o esterificados que son convertidos en uno o dos grupos oxhidrilo libres, después de la reacción de alquilación, por hidrólisis o hidrogenólisis,  $R_4'$  tiene el significado de  $R_4$  o es un grupo arilalquilo que, después de la reducción, es reemplazado por un átomo de hidrógeno por reducción catalítica,  $R_2$  tiene el mismo significado que  $R_2$  o es un grupo oxhidrilo eterificado o esterificado que, después de la reacción, es convertido en un grupo oxhidrilo libre por hidrólisis o hidrogenólisis, y X es un átomo de halógeno en cuyo caso  $n_3 = 1$  o un átomo de oxígeno con doble ligadura, en cuyo caso  $n_3 = 0$  y  $R_4'$  debe ser un átomo de hidrógeno, siendo convertida la base de Schiff intermediariamente formada en la amina de fórmula I, por reducción.

30

Como alternativa, los compuestos de acuerdo con la inven-





significados indicados por las fórmulas I, V y VI.

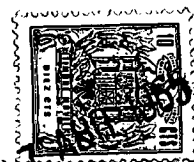
Como grupos oxhidrilos protegidos durante la reacción de alquilación  $R_1'$  y/o  $R_2'$  son considerados particularmente grupos arilalcoxi, por ejemplo grupos benciloxi, difenilmetoxi o trifenilmetoxi.

La reacción de alquilación del derivado de triptamina de la fórmula V con un halogenuro de la fórmula VI preferiblemente se realiza con el cloruro, bromuro o ioduro, en un solvente, en la presencia de una base que es capaz de fijar el hidrácido liberado.

Para la preparación de aminas secundarias de la fórmula I debe preferirse usar una triptamina como material de partida en la que uno de los dos átomos de hidrógeno en el nitrógeno exocíclico está reemplazado por un grupo que después de la reacción de alquilación puede ser reemplazado nuevamente de una manera simple por un átomo de hidrógeno. Preferiblemente, por lo tanto,  $R_4'$  en el compuesto de la fórmula V tiene el significado de un grupo arilalquilo, en particular un grupo bencilo, en esta reacción. Los compuestos resultantes de la fórmula I y sales de los mismos, en los que  $R_4$  tiene el significado de un grupo arilalquilo, preferiblemente un grupo bencilo, son sustancias nuevas y, de acuerdo con la invención, son productos intermediarios valiosos para la preparación de compuestos farmacológicamente activos importantes. Mediante reducción catalítica, preferiblemente por hidrogenación en presencia de un catalizador de platino o paladio, este grupo arilalquilo en estos nuevos compuestos es reemplazado por un átomo de hidrógeno.

Si X en la fórmula VI tiene el significado de un átomo de oxígeno con doble ligadura, la alquilación reductora del derivado primario de triptamina produce aminas secundarias de la fórmula

310830



la I en los que puede ser introducido el grupo  $R_3$  si fuera deseable, por ejemplo, mediante reacción con un halogenuro o sulfato alquílico.

5 Esta reacción de alquilación reductora también puede ser llevada a la práctica de cualquier manera conocida en el arte, con o sin aislación intermedia de la base Schiff intermedariamente formada. Se obtienen buenos resultados, por ejemplo, cuando cantidades aproximadamente equimolares de amina y compuestos carbonilo son combinadas en un solvente inerte, por ejemplo, una  
10 solución alcohólica o hidrogenados en presencia de un metal noble como catalizador por ejemplo, un catalizador de platino o paladio.

Tanto las bases libres como las sales de los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser usadas para la preparación  
15 de nuevas composiciones farmacéuticas. Como sales deben ser consideradas por ejemplo, sales de adición de una base de la fórmula I con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido sulfámico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido cítrico, o ácido acético.

20 Las sustancias farmacológicamente activas pueden ser trabajadas de cualquier manera conocida para producir compuestos farmacéuticos, mezclándolas o disolviéndolas en excipientes sólidos o líquidos conocidos en farmacia, por ejemplo, almidón, polvo de talco, lactosa, gelatina, carboximetil celulosa de sodio,  
25 estearato de magnesio y mezcla de las mismas como excipientes sólidos y, por ejemplo, solución fisiológica salina o agua mezclada, por ejemplo, con glicerina como excipientes líquidos.

Por ejemplo, de acuerdo con la invención se obtienen nuevas composiciones farmacéuticas, tales como líquidos inyectables,  
30 polvos y unidades de dosis sólidas, tales como tabletas, tabletas



recubiertas y supositorios, que se caracterizan por un contenido de al menos una de las nuevas sustancias de la fórmula I o una sal de las mismas.

A fin de que la invención pueda ser fácilmente llevada a la práctica, la misma será descrita a continuación detalladamente con referencia a los siguientes ejemplos específicos.

EJEMPLO I.

N-(O-metoxifenoxietil)-5-metoxitriptamina.

10 a) O-(2-bromoetoxi)-anisol

Una mezcla de 93 gr. de guayacol, 75 ml. de bromuro de etileno, 20 gr. de NaOH, y 500 ml. de agua fué hervida a reflujo durante 24 horas. Luego la mezcla fué enfriada, las dos capas de líquido fueron separadas y la capa acuosa, superior, fué extraída una vez con éter. Las capas de líquido orgánico fueron combinadas, secadas por medio de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , el solvente fué separado por destilación y el residuo, destilado en fracciones a presión reducida. La fracción que destilo a 146-155° (a 15 mm) cristalizó lentamente en una sustancia de punto de fusión 43-45°C.

20 b) N-bencil-N-(O-metoxifenoxietil)-5-metoxitriptamina.

7,24 gr. (31,8 m.mol) de O-(2-bromoetoxi)-anisol fueron disueltos en 50 ml. de metil etil cetona (M.N.K.) junto con 5,25 gr. de NaI y hervidos durante 30 minutos. El NaBr formado fué separado por filtrado y el filtrado fué agregado a una solución de 31,8 m.mol de N-bencil-5-metoxitriptamina en 50 ml. de M.B.K. Después de la adición de 5 ml. de trietilamina el volumen total fué llevado a 125 ml. con M.B.K. y la mezcla de reacción fué hervida a reflujo durante 24 horas.

Luego el solvente fué eliminado al vacío, el residuo aceitoso fué tomado en cloroformo y agitado con una mezcla de agua y



16 ml. de solución de hidróxido de sodio 2N. Después de separar la capa de cloroformo la capa acuosa fué extraída dos veces con cloroformo. El solvente de los extractos de cloroformo combinados fué separado por destilación al vacío. El residuo fué disuelto en 50 ml. de acetona y se agregó a esta solución una solución de 4,01 gr. de ácido oxálico 2 aq en 25 ml. de acetona.

Después de la adición de 125 ml. de éter el solvente fué filtrado del producto; después de haber sido lavado otra vez con éter y luego secado, se obtuvo un rendimiento de 14,8 gr.

Después de recristalización en etanol el oxalato de N-bencil-N-(O-metoxifenoxietil)-5-metoxitriptamina así obtenido, mostró un punto de fusión de 165-166°C (descomposición).

c) N-(O-metoxifenoxietil)-5-metoxitriptamina.

5,2 gr. del oxalato obtenido de acuerdo con B fueron suspendidos en agua y se agregaron 10 ml. de solución de hidróxido de sodio 2N, bajo agitación. La base liberada fué extraída con cloroformo. Después de evaporar el cloroformo al vacío la base fué disuelta en ácido glacial y se agregó a esta solución 1 gr. de un catalizador Pd/C al 10%.

El conjunto fué tratado con hidrógeno a 70-80°C durante 150 minutos. Después que se completó la absorción de hidrógeno, se agregaron otros 15 ml. de solución de PdCl<sub>2</sub> y 1 gr. de carbón activo y luego se trató una vez más con hidrógeno durante 15 horas.

Después de enfriamiento, el catalizador fué separado por filtración y el filtrado evaporado hasta sequedad al vacío. El residuo (3,86 gr) fué tomado con cloroformo y lavado con agua a la que se habían agregado 10 ml. de solución de hidróxido de sodio 2N. Después de separar la capa de cloroformo la capa acuosa fué extraída dos veces con cloroformo y el solvente de los extractos de cloroformo combinados, fué eliminado al vacío.

310830



El residuo aceitoso (la base libre de N-(O-metoxifenoxi-  
metil)-5-metoxitriptamina) (2,98 gr) fué tomado en 15 ml de ace-  
tona y se agregó una solución de 1,26 gr. de ácido oxálico 2aq  
en 10 ml de acetona. El oxalato formado fué separado por filtra-  
ción; lavado con acetona y éter, y secado. Rendimiento 2,69 gr.

La cristalización en etanol produjo oxalato de N-(O-metoxi-  
fenoxietil)-5-metoxitriptamina con punto de fusión 163-165°C  
(descomposición).

Tratando la base libre de una manera correspondiente con  
ácido acético en lugar de con ácido oxálico se obtuvo el aceta-  
to del compuesto antes mencionado de punto de fusión 119-120,6°C.

#### EJEMPLO II:

##### 5-metoxi-N-(fenoxietil)-trietamina.

Una solución de ioduro de fenoxi-etilo fué preparada hir-  
viendo 2,01 gr. de 1-bromo-2-fenoxi-etano y 1,5 gr. de NaI en  
25 ml. de metil cetil cetona durante 30 minutos y separando por  
filtración el NaBr formado.

A esta solución se agregó una solución de 3,7 gr. de 5-me-  
toxi-N-bencilriptamina en 20 ml. de metil etil cetona y 1,5 ml  
de trietilemina, después de lo cual la mezcla fué hervida a re-  
flujo durante 24 horas. Luego el solvente fué separado por desti-  
lación bajo presión reducida, el residuo tomado en una mezcla de  
100 ml. de cloroformo, 50 ml. de agua y 10 ml. de NaOH 2N y es-  
ta mezcla fué agitada a fondo. Después de separar la capa de clo-  
roformo, la capa acuosa fué extraída dos veces con cloroformo,  
los extractos de cloroformo recogidos fueron evaporados bajo  
presión reducida.

3,10 gr. de la 5-metoxi-N-bencil-N-(fenoxietil)-triptami-  
na así obtenida fueron disueltos en 100 ml de ácido acético gla-



cial. Esta solución fué hidrogenada a presión normal y a temperatura ambiente por medio de 10 ml de catalizador  $\text{PdCl}_2$  al 10%. Después de aproximadamente 30 minutos, la cantidad calculada de hidrógeno había sido absorbida. El catalizador fué separado por 5 filtración, el filtrado evaporado y el residuo agitado a fondo con una mezcla de 50 ml. de cloroformo, 50 ml. de agua y 10 ml. de NaOH 2N. La capa de cloroformo fué separada, el solvente eliminado bajo presión reducida y el residuo la base libre de 5-metoxi-N-(fenoxietil)-triptamina, convertida en la sal de ácido 10 oxálico tomándola en 35 ml. de acetona en la que se habían disuelto 320 mgr. de ácido oxálico 2 eq. y separada por filtración del precipitado formado y lavada con acetona y éter.

Se obtuvieron 2,09 gr. de esta sal que, después de recristalización en acetona, fundía a 177-180°C (descomposición).

15 El acetato del compuesto precedente obtenido de una manera correspondiente tenía un punto de fusión de 149-152°C (descomposición).

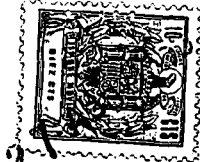
### EJEMPLO III

#### 20 5-metoxi-N-(p-metoxifenoxietil)-triptamina.

Partiendo de ioduro p-metoxifeniletilo en lugar del ioduro fenoxietilo, pero procediendo de la manera descrita en el ejemplo II, se obtuvo la 5-metoxi-N-(p-metoxifenoxietil)-triptamina, cuyo acetato tenía un punto de fusión de 124,5 a 126°C (descomposición), 25 a través de la 5-metoxi-N-bencil-N-(p-metoxifenoxietil)-triptamina, cuyo oxalato tenía un punto de fusión de 149-152°C (descomposición).

### EJEMPLO IV

#### 30 5,6-dimetoxi-N-(O-metoxifenoxietil)-triptamina.



De una manera similar se obtuvo la 5,6-dimetoxi-N-(O-metoxifenoxietil) triptamina a través de la 5,6-dimetoxi-N-bencil-N-O-metoxifenoxietil) triptamina cuyo oxalato tenía un punto de fusión de 125-130°C. El oxalato de este compuesto fundía a 169-173°C (descomposición). La triptamina de la que se partió, la 5-6-dimetoxi-N-benciltriptamina, fué obtenida por métodos conocidos del 5,6-dimetoxi indol mediante reacción con cloruro de oxalilo, tratamiento del cloruro de ácido 3-glioxílico formado con bencilamina y reducción de la amida de ácido N-bencil-5-6-dimetoxi-indol (3)-glioxílico.

#### EJEMPLO V.

##### 6-metoxi-N-(O-metoxifenoxietil) triptamina.

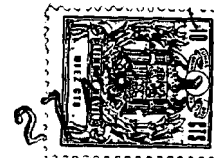
De una manera correspondiente a la del Ejemplo II se obtuvo la 6-metoxi-N-(O-metoxifenoxietil)triptamina a través de la 6-metoxi-N-bencil-N-(O-metoxifenoxietil)-triptamina cuyo oxalato tenía un punto de fusión de 165-167°C (descomposición). Punto de fusión del acetato 138-139°C (descomposición).

La amina de la cual se partió, la 6-metoxi-N-benciltriptamina, fué preparada de la manera descrita en el Ejemplo IC para el correspondiente compuesto 5,6-dimetoxi.

#### EJEMPLO VI

##### 6-metoxi-N-etil-N-(O-metoxifenoxietil)-triptamina.

Mediante alquilación de la N-etil-6-metoxitriptamina con ioduro de ortometoxifenoxietilo de una manera correspondiente a la descrita en el Ejemplo II, se obtuvo la 6-metoxi-N-etil N-(O-metoxifenoxietil)-triptamina, cuyo oxalato tenía un punto de fusión de 174-175°C (descomposición)



## EJEMPLO VII

5-metoxi-N-etil-N-(O-metoxifenoxietil)-triptamina.

De la misma manera y partiendo de N-etil-5-metoxi-triptamina, se obtuvo el compuesto 5-metoxi-N-etil-N-(O-metoxifenoxietil) triptamina, cuyo oxalato tenia un punto de fusión de 162-164°C (descomposición).

## EJEMPLO VIII

5-metoxi-N-fenoxi-isopropil)-triptamina.

1,90 gr. de 5-metoxitriptamina y 2 gr de fenoxi acetona fueron disueltos en 40 ml de etanol. A esta solución se agregaron 100 mg de PtO<sub>2</sub> y se introdujo hidrógeno a presión normal y a temperatura ambiente. La cantidad calculada de hidrógeno fue absorbida en 60 minutos. El catalizador fue separado por filtración, el solvente evaporado a presión reducida y el residuo tomado en 10 mg de acetona. 1 gr de ácido acético en 25 ml de éter fue agregado a esta solución. El solvente de la solución resultante fue evaporado y el residuo fue lavado con 50 ml. de éter, De esta manera se obtuvieron 2,49 gr del acetato de la triptamina precedente, con un punto de fusión de 126-128°C (descomposición).

## EJEMPLO IX

5-hidroxi-N-(O-metoxifenoxietil)-triptamina.

De una manera correspondiente a la descrita en el ejemplo VIII una solución de 5-benciloxitriptamina y O-metoxifenoxi acetaldehido en etanol fue hidrogenada a aproximadamente 40°C en presencia de PtO<sub>2</sub> como catalizador.

Se obtuvo 5-hidroxi-N-(O-metoxifenoxietil)-triptamina, cuyo acetato tenía un punto de fusión de 210-213°C (descomposición).

310830



27 ABR

EJEMPLO X

N,N-di-(O-metoxifenoxietil)-5-metoxitriptamina.

960 mg de O-(2-bromoetoxi)anisol y 620 mg de NaI fueron hervidos en 25 ml de metil etil cetona durante 30 minutos. El NaBr formado fué separado por filtración y 790 mg de 5-metoxitriptamina y 450 mg de trietilamina fueron agregados al filtrado. El volumen total fué llevado a 30 ml con metil etil cetona, después de lo cual la mezcla de reacción fué hervida a reflujo durante 26 horas. Después de enfriar el solvente fué separado al vacío y el residuo aceitoso tomado con cloroformo. Esta solución fué agitada vigorosamente con una mezcla de agua y 3,5 ml de solución de hidróxido de sodio 2N.

Después de separar el cloroformo, la capa acuosa fué extraída dos veces con cloroformo, el solvente de los extractos de cloroformo combinados fué separado al vacío, y el residuo fué tomado en 15 ml de acetona. A esta solución se agregó una solución de 1,1 gr de ácido oxálico 2 eq en 10 ml de acetona, después de lo cual cristalizó el oxalato de la base antes mencionada.

Se obtuvieron 780 mgr de sustancia con punto de fusión 150-157°C (descomposición). Después de recristalización en etanol el punto de fusión fué de 159,5-162°C (descomposición).

Habiendo así particularmente descrito y determinado la naturaleza de la invención y la manera como la misma puede ser llevada a la práctica, se declara que el objeto principal de la misma, en el sentido del Art. 19 de la Ley III, y las distintas realizaciones del mismo, están definidos, en lo que a su alcance y reivindicación de propiedad y derechos exclusivo se refiere, en las cláusulas que forman parte inseparable de la presente memoria descriptiva y que siguen a continuación:

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Holanda



el 24 de Marzo de 1964, bajo el número 6403114, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

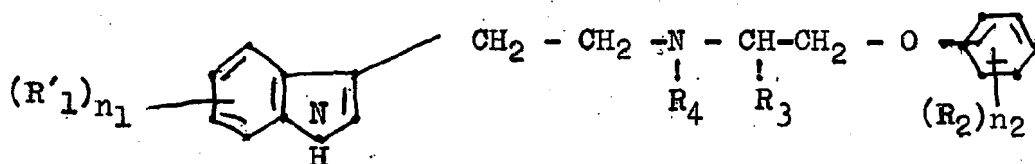
5

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1º.- Un método para preparar nuevas indoliletilaminas secundarias y terciarias y sales de las mismas, caracterizado por que son preparados compuestos de la fórmula I

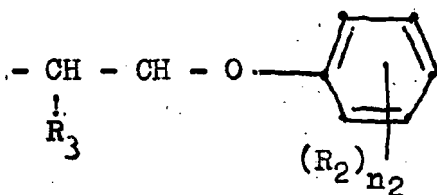
15



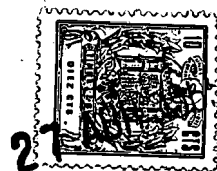
20

fórmula en la que  $R_1$  es un grupo hidroxilo o alcoxi y  $n_1=1$  o  $2$ ;  $R_2$  es un sustituyente hidroxilo o alcoxi y  $n_2=0$  o  $1$ ;  $R_3$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y  $R_4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo de la fórmula I'

25

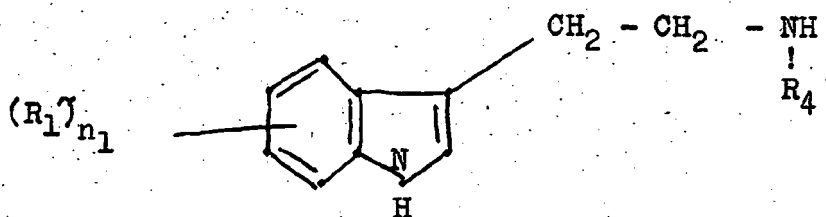


30

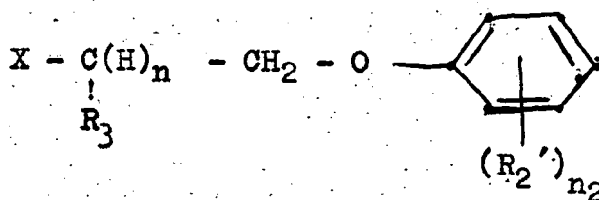


y sales del mismo, de acuerdo con métodos que son conocidos para la preparación de este tipo de compuestos y de acuerdo con métodos análogos a los mismos.

2º.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de la fórmula V



se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula VI



20 fórmulas en las que  $R_1'$  y  $R_2'$  tienen los significados de  $R_1$  y  $R_2$  en la fórmula I, o pueden ser un grupo oxhidrilo eterificado o esterificado que, después de la reacción de alquilación, es convertido en un grupo oxhidrilo libre por hidrólisis o hidrogenólisis, y  $R_4'$  tiene el significado de  $R_4$  o es un grupo arilalquilo que, después de la reacción de alquilación es reemplazado por un átomo de hidrógeno, y X es un átomo de halógeno, en cuyo caso  $n_3 = 1$ , o un átomo de oxígeno con doble ligadura, en cuyo caso  $n_3 = 0$ , y  $R_4'$  un átomo de hidrógeno, siendo convertida la base Schiff interme-

25 diariamente formada en la amina de la fórmula I por reducción.

3º.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de la fórmula V'



310830



fórmulas en las que Hlg representa un átomo de halógeno, Me es un átomo de metal,  $R_1'$  y  $R_2'$  tienen los significados de  $R_1$  y  $R_2$  en la fórmula I o pueden ser un grupo oxhidrilo eterificado o esterificado que, después de la reacción de copulación, es convertido en un grupo oxhidrilo libre por hidrólisis o hidrogenólisis, y  $R_4'$  tienen el significado de  $R_4$  o es un grupo arilalquilo que después de la reacción de copulación es reemplazado por un átomo de hidrógeno.

5º.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque son preparados compuestos de la fórmula I, en los que  $R_4$  es un átomo de hidrógeno, reemplazando el grupo arilalquilo en un compuesto de la fórmula I, fórmula en la que  $R_4$  es un grupo arilalquilo, por un átomo de hidrógeno por hidración catalítica.

6º.- Un método de preparación de nuevas indoliletil aminas terciarias, caracterizado porque son preparados compuestos de la fórmula I, fórmula en las que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n_1$  y  $n_2$  tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y  $R_4$  es un grupo arilalquilo, de acuerdo con métodos que son conocidos para la preparación de compuestos análogos y de acuerdo con métodos análogos a los mismos.

7º.- Un método de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque  $R_4$  es un grupo bencilo.

8º.- Un método de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque son preparados compuestos en que  $R_1$  y  $R_2$  son grupos metoxi.

9º.- Un método de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque  $R_1$  es un grupo metoxi en posición 5 del esqueleto indol y  $R_2$  es un grupo metoxi en posición orto en el anillo bencénico.

10º.- Un método de acuerdo con la reivindicación 8, carac-

310830

31 AGO



terizado porque  $R_1$  es un grupo metoxi en posición 6 del esqueleto indol y  $R_2$  es un grupo metoxi en posición orto en el anillo bencénico.

5 11<sup>o</sup>.-- Un método de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado porque  $R_3$  y  $R_4$  son átomos de hidrógeno:

12<sup>o</sup>.-- Un método de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque  $R_1$  es un grupo metoxi,  $R_2$  es un grupo orto metoxi y  $R_3$  y  $R_4$  son átomos de hidrógeno.

10 13<sup>o</sup>.-- Un método de preparación de composiciones farmacéuticas caracterizado porque un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, es mezclado con o disuelto en excipiente farmacéutico sólido o líquido.

15 14<sup>o</sup>.-- Un método de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque se usa un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15.

15<sup>o</sup>.-- Un método de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque se usa un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16.

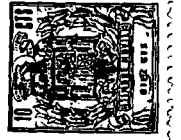
20 16<sup>o</sup>.-- Un método de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque se usa un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17.

17<sup>o</sup>.-- Un método para preparar nuevas indoliletileminas secundarias y terciarias y sales de las mismas.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

310830

31



Esta Memoria consta de veinticuatro hojas escritas a maquina por una sola cara.

Madrid,

P.A. 31 AGO 1955

Alberto de Elzabur  
Por Poder

