



334075

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS
DERIVADOS DEL INDOL", a favor de la firma estadounidense
AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, residente en 685,
Third Avenue, New York 17, (EE. UU.)

= . =

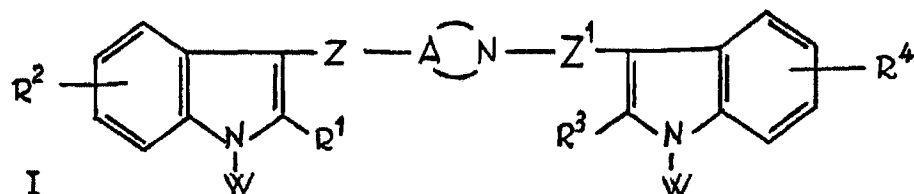
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la pre-
paración de nuevas 1- ω -(3-indolil)-alquilo inferior u
uxo-alquilo inferior 7-4- ω -(3-indolil)-alquilo inferior
u oxo-alquilo inferior 7piridinas o piperidinas y de sus sa -
5. les de adición de ácido.

Este invento proporciona un procedimiento para la pre -

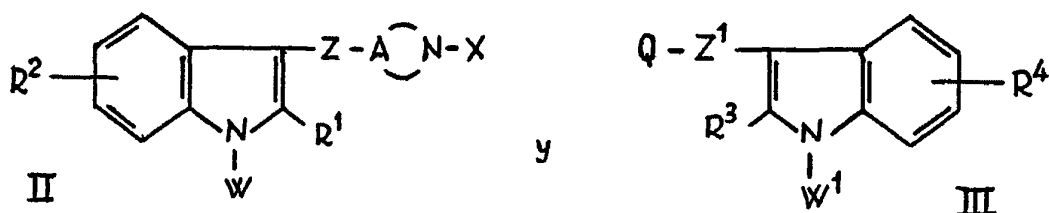


paración de compuestos de la fórmula general



I
(donde W o W¹ representan cada uno hidrógeno, acilo, alquilo inferior o aralquilo inferior; R¹ y R³ representan cada uno hidrógeno o alquilo inferior; R² y R⁴ representan cada uno

5. hidrógeno, alcoxilo inferior o hidroxilo; -A N- representa un anillo piridínico o piperidínico, sustituido o insustituido, ligado a en la posición 2 o 4; y Z y Z¹ son cada uno un radical alquilénico inferior u oxo-alquilénico inferior que contiene 2 o 3 átomos de carbono en una cadena lineal)
10. y de sus sales de adición de ácido, caracterizado por hacerse reaccionar entre si indoles sustituidos de la fórmula general



(donde R¹, R², R³, R⁴, Z, Z¹, W, W¹ y A tienen el significado expuesto antes; Q es un átomo de halógeno u otro radical

15. capaz de hacer que Z¹ se enlace al átomo de nitrógeno de -A N- (por ejemplo, un radical -OH o -O-alquílico cuando Z¹ comprende un grupo ceto ($\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$) adyacente a Q, o un radical de éster de ácido sulfónico); y X es un átomo de hidrógeno cuando el anillo -A N- está saturado, o es un enlace doble



del anillo -A N- cuando dicho anillo está insaturado), puede reducirse, si se desea, el producto obtenido y/o alquilarse, si se desea, en las posiciones 1 de los núcleos indólicos y formarse, si se desea, una sal de adición de ácido de dicho

5. producto.

Los radicales de alquileo inferior u oxo-alquileo inferior Z y Z^1 contienen cada uno 2 o 3 átomos de carbono en una cadena lineal, y es precisamente esta cadena de 2 o 3 átomos de carbono la que une la posición 3 de la fracción mo-

10. lecular indólica al radical -A N- . Sin embargo, la cadena alquilénica puede estar substituida, por ejemplo por radicales alquílicos inferiores en el átomo de carbono adyacente a la fracción molecular indólica y/o en el átomo de carbono adyacente al anillo piridínico o piperidínico. Cuando los

15. radicales R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son radicales de alquilo inferior o alcoxilo inferior, contienen de 1 a 6, y preferentemente de 1 a 4, átomos de carbono y la expresión "alquilo inferior" significa que el radical contiene a lo sumo 10, y preferentemente a lo sumo 9, átomos de carbono.

20. Se ha descubierto que los compuestos de la fórmula general I anterior, lo mismo en forma de sus bases libres que de sus sales de adición de ácido, son compuestos de actividad farmacéutica útiles, por ejemplo, como tranquilizadores o agentes cardiovasculares (por ejemplo, antihipertensivos)

25. o sirven de intermediarios en la preparación de tales compuestos.

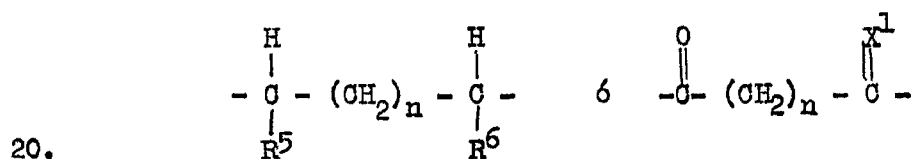


En la fórmula anterior, W o W¹ son hidrógeno, alquilo inferior (por ejemplo, metilo, N-propilo o iso-propilo o butilo) o aralquilo (por ejemplo, bencilo o feniletilo). Los dos radiaales W y W¹ pueden ser iguales o diferentes.

5. Los radicales R¹ y R³ pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo o butilo). Los radicales R² y R⁴, que también pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno, alcoxilo inferior (por ejemplo, metoxilo o etoxilo) hidroxilo o halógeno (por ejemplo, cloro o bromo).
- 10.

El radical $\text{-}\overset{\text{A}}{\text{N}}\text{-}$ es preferentemente un anillo piperidínico, que puede estar substituido, por ejemplo por un radical alquílico inferior (como un radical metílico o etílico) a lo menos, pero puede ser un anillo piridínico.

15. Los radicales Z y Z¹ tienen la fórmula general



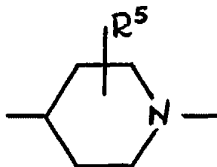
(donde R⁵ y R⁶ son hidrógeno 1 o alquilo inferior; n es 0 a 1; y X¹ es un radical=O o 2 átomos de hidrógeno). Z y Z¹, que pueden ser iguales o diferentes, pueden representar, por ejemplo, n-propileno, glicxililo o acetilo, pero de preferencia son ambos etileno. La expresión "acilo", tal como aquí se usa, incluye los radicales obteni-

25.



dos desprendiendo -OH de un acilo de ácido carboxílico alifático, aromático o alicíclico y de ácido sulfónico.

5. Como se ha descrito en la reseña anterior del procedimiento, los derivados piperidínicos del invento (por ejemplo, -A N- es un anillo piperidínico de la fórmula general



- (donde R⁵ significa hidrógeno o alquilo inferior).
10. pueden prepararse, en términos generales, haciendo reaccionar un 3-[2-(4-piperidil)-alquilo inferior]-indol de la fórmula II con un halo-alquilo inferior-indol de la fórmula III, en un medio de reacción orgánico inerte y en presencia de un aceptor de halógeno (por ejemplo, el carbonato sódico). En el medio para la reacción pueden substituirse otros aceptores de ácido o materiales débilmente básicos, como piridina, bicarbonato sódico o bicarbonato potásico.
15. En alternativa, el halo-alquilo inferior-indol puede ser reemplazado por un haluro de indol-glioxililo o indol-acetilo y, si se desea, reducirse el producto resultante.
20. Los compuestos en los que -A N- es un radical piridínico pueden prepararse de la misma manera que se ha descrito antes haciendo reaccionar entre si indoles apropiadamente substituidos en las fórmulas II y III. Si se desea, la sal cuaternaria resultante puede a continuación hidrogenarse para obtener el correspondiente derivado piperidínico.
25. Los disolventes inertes utilizados en las reacciones pueden ser de cualquier tipo convencional, como el etanol,



el isopropanol y el cloruro de metileno. Los productos finales pueden purificarse y recuperarse por los procedimientos convencionales de filtración, elución o cristalización.

5. Muchos de los reactivos empleados en el procedimiento de este invento son compuestos conocidos, fáciles de obtener de las fuentes comerciales. Otros que no se hallan en el comercio pueden prepararse con facilidad según procedimientos orgánicos corrientes bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, para obtener compuestos del invento en los que los átomos de nitrógeno en las posiciones 1 de las respectivas fracciones moleculares indólicas estén substituidos. Tales materiales de partida pueden componerse entonces en forma de sus sales sódicas, las cuales se hacen reaccionar luego con un haluro apropiado a fin de suministrar el substituyente deseado en los reactivos indólicos. Como alternativa, pueden introducirse substituyentes de nitrógeno de manera semejante después de haber formado un compuesto bis.
- 10.
- 15.
20. Los compuestos de la fórmula general I en los que Z^1 es un radical alquilénico y $-A-N-$ es piperidina pueden usarse en forma de sus sales de adición de ácido, en cuyo caso retienen todavía su eficacia farmacéutica, por ejemplo como tranquilizadores. Las sales proporcionan en muchos casos mayor flexibilidad en el uso terapéutico, dado que pueden impartir diversos grados de solubilidad en agua a una base que de otra manera es prácticamente
- 25.



insoluble. Respecto a las sales de adición de ácido, como es bien sabido en el arte farmacéutico, pueden usarse ácidos tanto orgánicos como inorgánicos en tanto que no aumenten sensiblemente la toxicidad de los compuestos.

5. Por ejemplo, los compuestos que de por sí son útiles como bases, pueden usarse en forma de sus sales con ácidos orgánicos apropiados, tales como el acético, el propiónico, el tartárico o el cítrico, o con ácidos orgánicos como el clorhídrico, el bromhídrico, el sulfúrico o el fosfórico.

10. Las sales de adición de ácido de las bases de los compuestos de la fórmula general I pueden prepararse por procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, una base elegida entre las nuevas bases libres puede en general ser disuelta en un disolvente apropiado y luego se añade a la solución el ácido elegido. Dado que la preparación de las sales de adición de ácido es ya bien conocida, huelga describirla aquí con mayor detalle.

15. Cuando los compuestos del inveto se emplean como tranquilizadores, se los puede administrar solos o en combinación con vehículos aceptables farmacéuticamente, cuya proporción se determina según la solubilidad y la naturaleza química del compuesto, la vida de administración elegida y la práctica farmacéutica normal. Por ejemplo, se los puede administrar por vía oral en forma de pastillas o cápsulas que contengan excipientes corrientes,



o en forma de soluciones; o bien se los puede inyectar parenteralmente, es decir, por vía intramuscular, endovenosa o subcutánea. Para la administración parenteral se los puede usar en forma de soluciones estériles

5. que contengan otros solutos, por ejemplo suficiente sal o glucosa para hacer isotónicas las soluciones.

La dosificación de estos agentes terapéuticos variará según la forma de administración y el compuesto particular que se elija. Se comprobará generalmente

10. que cuando la composición se administra por vía oral se requieren mayores cantidades del agente activo para producir el mismo efecto que una cantidad menor administrada parenteralmente. En general, los compuestos de este invento se administran a ser posible a un nivel
15. de concentración que proporcione generalmente resultados efectivos sin causar ningún efecto colateral nocivo o deletéreo, y de preferencia a un nivel del orden de 0,05 mg. a 15 mg. por kg. de peso corporal y por día, aunque, como ya se ha dicho antes, pueden ocurrir
20. variaciones. Sin embargo, un nivel de dosificación del orden de 0,2 mg. a 5 mg. por kg. de peso corporal y por día es lo que se emplea más convenientemente para lograr resultados eficaces.



Los ejemplos que siguen, no limitativos, ilustran el invento.

EJEMPLO 1.-

Bromhidrato de 1,4-bis(2-indol-3-iletíl)piperidina.-

5. Se sometio a reflujo y agitación una mezcla de 3-[2-(4-piperidil)etil]indol (2,0 g), carbonato sódico (1,9 g.), agua (0,32 cc.) e isopropanol (15 cc.), mientras se añadía a gotas 3-(2-cloroetil)indol (1,58 g.) en isopropanol (4 cc.). Se prosiguieron el reflujo y la
10. agitación durante 16 horas y luego se filtró la mezcla caliente y se evaporó el filtrado. Se agitó el residuo con éter y se filtró para separar un poco de material insoluble. Se enfrió el filtrado y se le acidificó con bromuro de hidrógeno, lo que dió el bromhidrato (3,2 g.)
15. La recristalización en metilcellosolve-agua dió el producto en forma de su sal bromhidrato (2,28 g), de punto de fusión 249-251°C,

Análisis: calculado para $C_{25}H_{29}N_3.HBr$: C,66.37; H,6.64;

N,9.29; Br,17,67.

20. Hallado: C,65.81; H,6.77; N,9.24; Br,17.6.

EJEMPLO 2.-

1-(2-Indol-3-iletíl)-4-[2-(2-metilindol-3-il)-etil]piperidina.-



Se agitaron conjuntamente 2-metil-3- $\sqrt{2}$ -(4-piperidil)-etilindol (20,56 g) en cloruro de metileno (1,2 litros) y bicarbonato sódico (50 g.) en agua (500 cc.) mientras se añadía en proporciones cloruro de 3-indol-flioxílico (16,8 g) en el curso de 3 horas. Se prosiguió la agitación durante 2 horas y luego se lavó la capa metilénica, se la secó y se la evaporó. La espuma residual en 1,2-dimetoxietano (300 cc.) se añadió a gotas a una suspensión agitada de hidruro de liti-aluminio (25 g.) en 1,2-dimetoxietano (300 cc.). Se sometió la mezcla a reflujo y agitación durante 4 horas y luego se prosiguió la agitación durante la noche.

Se añadió agua suficiente para descomponer el exceso de hidruro y se separó por filtración el precipitado granular. Se evaporó en vacío el filtrado y se cromatografió en alúmina básica el residuo en acetato de etilo. La banda fluorescente se eluyó con acetato de etilo. La evaporación de la fracción fluorescente dió una espuma de color amarillo pálido, que fué disuelta en éter y filtrada para separar una pequeña cantidad de material insoluble. Se acidificó el filtrado con cloruro de hidrógeno etéreo y se recogió el clorhidrato precipitado. La agitación con etanol del clorhidrato precipitado eliminó algunas impurezas y dió un sólido incoloro (23 g.), de punto de fusión 231-233° C. que no pudo ser recristalizado. Este material se volvió a transformar en la base agitándolo con una solución de éter/hidróxido sódico al



- 10%, lo que dió una espuma rígida después de la evaporación. Esta espuma, en éter, se trató con ácido oxálico y se obtuvo la sal oxalato. Esta última se agitó con 2-metoxietanol hirviendo, para obtener un sólido de color rosa pálido y punto de fusión 165-169°C (descomposición) (17,5 g.). Parte de este material sólido se volvió a convertir en la base para obtener el producto en forma de una espuma rígida, que no pudo ser cristalizada. En una placa de alúmina básica en capa delgada, desarrollada con ciclohexano/cloroformo/dietilamina, presente R_f 0,39.

Análisis: Calculado para $C_{26}H_{31}N_3$: C, 80.99; H, 8.11; N, 10.90

Hallado: C, 80.99; H, 7.94; N, 10.91.

15. EJEMPLO 3.-

1-(2-indol-3-iletíl)-4-(2-(1-bencilindol-3-il)etil)piridina.

20. Se hidrogenó a 50 ps.i. de presión inicial, durante 20 horas, una mezcla de clorhidrato de 1-bencil-3-(2-(4-piridil).etil)indol (15 g.), agua (30 cc.), etanol (23 cc.) y óxido de platino (0,3 g.) Después de filtrar para separar el catalizador, se evaporó el etanol en vacío, se diluyó el residuo con agua y se le basificó con solución de hidróxido sódico. La extracción con éter, por tres veces, y la evaporación de los extractos lavados y sacados dió un aceite incoloro, que cristalizó con el



raspado. La recristalización a partir de pentano dió 1-bencil-3-(2-(4-piperidil)etil)indol, en forma de agujas incoloras, de punto de fusión 51-53°C.

Análisis: Calculado para $C_{22}H_{26}N_2$: C, 82.97; H, 8.23;

5. N, 8.80.

Hallado: C, 83.00; H, 8.22; N, 8.90.

- El compuesto anterior (5,2 g) y monohidrato de carbonato sódico finamente molido (1,9 g.) en isopropanol (25 cc.) se sometieron a reflujo y agitación mientras se añadía gotas 3-(2-bromoacetil)indol (3,7 g.) en isopropanol (10 cc.). Se prosiguieron la agitación y el reflujo durante 18 horas y luego se filtró la mezcla caliente y se evaporó el filtrado. Se agitó el residuo con éter y se filtró para separar un poco de material insoluble.
10. Se enfrió el filtrado en un baño de hielo y se le acidificó con cloruro de hidrógeno etéreo lo justo para precipitar un clorhidrato (5,7 g.). Se agitó éste con agua a unos 80°C, se filtró y se secó. La trituración con acetona dió al principio una goma, que luego se solidificó.
15. La recristalización a partir de etanol dió el producto en forma de su sal clorhidrato (3,7 g.), de punto de fusión 199-200°C.

Análisis: Calculado para $C_{32}H_{35}N_3$: C, 77.16; H, 7.29; N, 8.45; Cl, 7.12.

25. Hallado: C, 77.10; H, 7.23; N, 8.66; Cl, 7.21



EJEMPLO 4.-

1,4-bis- β -(1-metilindol-3-il)etil/piperidina.-

- La base libre del producto del ejemplo I (2,0 g) se añadió en porciones y agitando a amida sódica en amoniaco líquido, que se habia preparado a base de amoniaco líquido, (150 cc.) y sodio (248 mg.), con hidrato de nitrato férrico (un cristal) como catalizador. Una hora más tarde, se añadió a gotas una solución de yoduro de metilo (1,56 g.) en éter (10 cc.). Se prosiguió la agitación durante 2 horas y luego se dejó evaporar el amoniaco durante la noche. Se añadieron éter (100 cc.) y agua (100 cc.), se agitó la mezcla y se sacudió la capa acuosa con más éter. Las capas etéreas se lavaron, se secaron y se evaporaron, lo que dió un sólido incoloro. La reocrystalización a partir de acetona/agua proporcionó agujas incoloras (1,2 g.), de punto de fusión 119-122°C. La reocrystalización a partir de acetona dió el producto en forma de agujas incoloras, de punto de fusión 123-124° C.
20. Análisis: calculado para $C_{27}H_{33}N_3$; C, 81.16; H, 8.33; N, 10.52.
- Hallado: C, 81.24; H, 8.36; N, 10.51.
- 25.



EJEMPLO 5.-

1-(2-indol-3-iletil)4- $\sqrt{2}$ -(1-metilindol-3-il)etil $\sqrt{7}$ -piperidina

- Se disolvió 1-metil-3- $\sqrt{2}$ -(4-piperidil)etil $\sqrt{7}$ indol (4,84 g) en isopropanol (25 cc.) y se agitó la solución
5. en reflujo con monohidrato de carbono sódico (3,0 g.), mientras se añadía a gotas 3-(2-bromoetil)indol (4,48 g.) en isopropanol (10 cc.). Se prosiguieron la agitación y el reflujo durante 16 horas y luego se filtró la mezcla ca - liente y se evaporó el filtrado. El residuo se trituró con
10. éter y se filtró para separar algo de material insoluble (2,1 g). El filtrado, una vez enfriado, se acidificó con cloruro de hidrógeno etéreo, lo que dió un sólido incolo ro (5,7 g), de punto de fusión indefinido $>80^{\circ}$ C. Se tri turó este sólido con agua y luego con acetona y por últi mo se le volvió a convertir en la base libre y se le cro matografió en alúmina básica de grado 1 (3 x 20 cc.), elu yendo con acetato de etilo (fracciones de 250 cc.) Se eva poró la segunda fracción y la espuma resultante se recon virtió, en éter, en el clorhidrato. Se agitó éste con una
20. solución de cloruro de metileno/carbonato potásico al 10% se lavó la capa orgánica, se la secó y se la evaporó, con lo que se obtuvo el producto en forma de una espuma rígi da, incolora y no cristalizabile.
25. Análisis: Calculado para $C_{26}H_{31}N_3$: C,80.90; H,8.11; N,10.90.
- Hallado: C,80.94; H,7.99; N,10.64



EJEMPLO 6.-

Bromhidrato de 1- $\sqrt{2}$ -(3-indolil)etil $\sqrt{4}$ - $\sqrt{2}$ -(5-metoxi-3-indolil)-etil/piperidina.

- Se disolvieron en etanol absoluto (50 cc.) 5-metoxi-
5. -3- $\sqrt{2}$ -(4-piridil)etil $\sqrt{7}$ -indol (2,52 g) y 3-(2-bromoetil)-
-indol (2,24 g.) y se mantuvo la solución a la temperatu-
ra ambiente durante una semana. Luego se añadió óxido de
platino (0,2 g) y se hidrogenó la mezcla a 50 p.s.i. y
50° C durante 24 horas. Se filtraron el catalizador más
10. el precipitado depositándolos en un cubilete de extrac-
ción y se extrajo con metanol durante una hora. Concen-
trando el extracto y dejándolo reposar durante la noche,
cristalizó el producto bruto (1,6 g; punto de fusión,
198-205° C). Dos recristalizaciones a partir de metanol
15. dieron el producto en forma de prismas, de punto de fu-
sión 211-212° C.

Análisis: Calculado para $C_{26}H_{31}N_3O.HBr$: C,64.73;

H,6.69; N,8.71; Br,16.59

Hallado: C,64.55; H,6.52; N,8.73; Br, 16.40

20. EJEMPLO 7.-

1-(2-Indol-3-ilpropil-4- $\sqrt{2}$ -(1-fenetilindol-3-il)etil/pipe-
ridina.

- Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, pero uti-
lizando como materiales de partida derivados del indol el
25. 1-fenetil-3- $\sqrt{2}$ -(4-piridil)etil $\sqrt{7}$ indol y el 3-(2-bromo-pro-



...-indol, se obtiene el compuesto 1-(2-indol-3-ilpropil)-
-4-[-2-(1-fenetilindol-3-il)etil]piperidina.

EJEMPLO 8.-

5. Se sigue el procedimiento del Ejemplo 6, utilizando los reactivos derivados de indol para obtener los correspondientes compuestos de bis-(indolilalquil)piperidina, según se reseña en la tabla que sigue:

	REACTIVOS	COMPUESTOS FINALES
	(a)	
10.	5-hydroxy-3-[-2-(4-pyridil)etil]-indol y 3-(3-bromo-propil)indol.	1-[-3-indolil]propil-4-[-2-(5-hidroxi-3-indolil)-etil]-piperidina.
	(b)	
	6-cloro-3-[-2-(4-[-2-etil]-piridil)-etil]-indol y 3-[-(3-bromo-propil-2)indol].	1-[-1-(3-indolil)-1-metil]-2-etil-4-[-2-(6-cloro-3-indolil)-etil]-piperidina.
	(c)	
15.	7-bromo-3-[-2-(4-piridil)etil]-indol y 3-(3-bromo-butil-1)indol	1-[-3-(3-indolil-1-metil-propil)-4-[-2-(7-bromo-3-indolil)etil]-piperidina.

EJEMPLO 9.-

1-[-2-(2-metilindol-3-il)etil]-4-[-2-(3-indolil)etil]piperidina.

20. a) - Se agitó vigorosamente una mezcla de 3-[-2-(4-piperidil)-etil]-indol (23 g.) en cloroformo (350 cc. y bicarbonato potásico (23 g) en agua (100 cc.) y se añadió a gotas, despacio, cloruro de 2-metilindol-3-glioxililo) (23 g.) en acetato de etilo (500 cc.). Al cabo de una hora se separó la capa orgánica, se la lavó, se la secó y se le evaporó.



La trituración del aceite residual dió un sólido, que, recristalizado a partir del etanol, dió 4-(2-indol-3-iletil)-1-(2-metilindol-3-glioxilil)-piperidina, de punto de fusión 202-203°C.

5. Análisis: calculado para $C_{26}H_{27}N_3O_2$: C, 75.52 ;
H, 6.58; N, 10.16

Hallado: C, 75.41 ; H, 6.47 ; N, 9.83.

- b) - El producto anterior (20 g.) se añadió en porciones a una suspensión agitada de hidruro de litio-aluminio (10 g.) en 1,2-dimetoxietano seco (500 cc.). Se agitó la mezcla reacional en reflujo durante 18 horas y luego se la enfrió. Se añadió agua (30 cc.) a gotas y agitando, se separó por filtración el sólido inorgánico y se lavó este bien con 1,2-dimetoxietano. La evaporación del filtrado dió un aceite que cristalizó con el reposo. Recristalizando a partir de acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (,92 g.), de punto de fusión 154-155°C.
10. 15.

Análisis: Calculado para $C_{26}H_{31}N_3$: C, 80.99 ; H, 8.11;
N, 10.90.

20. Hallado: C, 81.05 ; H, 8.25 ; N, 10.63.

EJEMPLO 10.-

1,4-Bis[2-(2-metilindol-3-il)etil]piperidina.

- a) - Se preparó 4[2-(2-metilindol-3-il)etil]-1-(2-metil -



lindol-3-glioxilil)piperidina por el procedimiento del
Ejemplo 9, (a) utilizando 2-metil-3- $\sqrt{2}$ -(4-piperidil)etil $\sqrt{}$ indol
en lugar de 3- $\sqrt{2}$ -(4-piperidil)etil $\sqrt{}$ indol. El producto se
recristalizó a partir de acetato de etilo (73% de rendi -
5. miento): punto de fusión, 228-229°C.

Análisis: Calculado para $C_{27}H_{29}N_3O_2$: C, 75.85 ;
H, 6.48 ; N, 9.38.

Hallado: C, 75.53 ; H, 7.04 ; N, 9.48.

b) - El producto del título, obtenido por reducción del
10. producto de (a) de la misma manera que en el Ejemplo b),
se cristalizó igualmente a partir de acetato de etilo
(76% de rendimiento); punto de fusión, 165-167°C.

Análisis: Calculado para $C_{27}H_{33}N_3$: C, 81.16 ;
H, 8.33 ; N, 10.52

15. Hallado: C, 81.01 ; H, 8.55 ; N, 10.40

EJEMPLO 11.-

Hidrato de bromuro de 1- $\sqrt{2}$ -(3-indolil)etil $\sqrt{}$ -4- $\sqrt{2}$ -(2-metil-
-3-indolil)etil $\sqrt{}$ piridinio

Se disolvieron en acetonitrilo (10 cc.) 2-metil-3- $\sqrt{2}$ -
20. -(4-piridil)etil $\sqrt{}$ indol (2,36 g.) y 3-(2-bromoetil)indol
(2,24 g) y se calentó la solución en reflujo durante 16
horas. Luego se enfrió la mezcla reaccional, se decantó



el disolvente y se hirvió el residuo con agua. El sólido resultante, recristalizado a partir de etanol acuoso, dió prismas amarillos, de punto de fusión 145-147° C.

Análisis: Calculado para $C_{26}H_{26}N_3BrH_2O$: C, 65.28 ;

5. H, 5.90 ; N, 8.79 ; Br, 16.70.

Hallado : C, 65.66 ; H, 5.75 ; N, 8.69 ; Br, 16.8

EJEMPLO 12.-

Bromuro de 1-(2-(3-indolil)etil)-4-(2-isopropil-3-indolil)-etilpiridinio.

10. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 11, pero utilizando 2-isopropil-3-(2-(4-piridil)etil)indol en lugar de 2-metil-3-(2-(4-piridil)etil)indol, se obtuvo el compuesto del título, que luego se cristalizó a partir del etanol ; punto de fusión, 244-245° C.

15. Análisis: Calculado para $C_{29}H_{30}BrN_3$: C, 69.58 ;
H, 6.03 ; N, 8.39 ; Br, 15.96

Hallado : C, 69.42 ; H, 6.42 ; N, 8.34 ; Br, 16.1

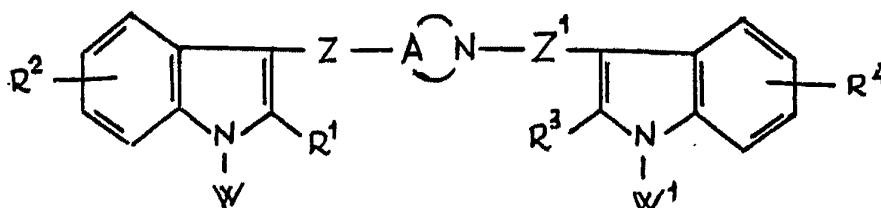
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran de propia invención, las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente USA. serial nº 511.311 del 3.12.65. :

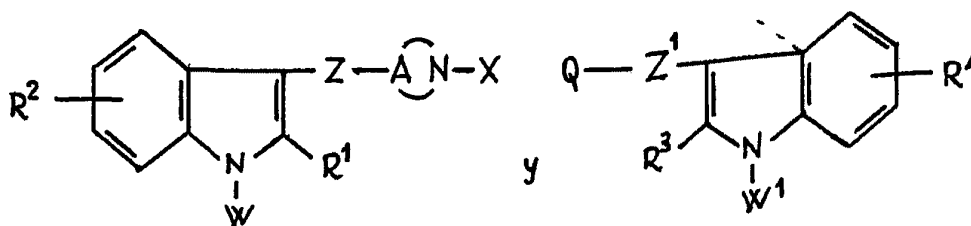


N O T A

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos derivados del indol.



- (donde W o W¹ representan cada uno hidrógeno, acilo, alquilo inferior o aralquilo inferior; R¹ y R³ representan cada uno hidrógeno o alquilo inferior; R² y R⁴ representan cada uno hidrógeno, halógeno, alcoxilo inferior o hidroxilo; -A N- representa un anillo piridínico o piperidínico, sustituido o insustituido, ligado a Z en la posición 2 o 4; y Z¹ son cada uno un radical alquilénico inferior u oxo-alquilénico inferior que contiene 2 o 3 átomos de carbono en una cadena lineal), y de sus sales de adición de ácido, caracterizado por hacerse reaccionar entre sí indoles sustituidos de la fórmula general





- (donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Z , Z^1 , W , W^1 y A tienen el significado expuesto antes: Q es un átomo de halógeno u otro radical capaz de hacer que Z^1 se enlace al átomo de nitrógeno de $\text{-}\overset{\text{A}}{\text{N}}\text{-}$; y X es un átomo de hidrógeno cuando el
5. anillo $\text{-}\overset{\text{A}}{\text{N}}\text{-}$ está saturado, o es un enlace doble del anillo $\text{-}\overset{\text{A}}{\text{N}}\text{-}$ cuando dicho anillo está insaturado.
- reducirse, si se quiere, el producto obtenido y/o alquilarse éste, si se quiere, en las posiciones 1 de los núcleos indólicos y, si se desea, formarse una sal de adición de ácido de dicho producto.
- 10.
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que $\text{-}\overset{\text{A}}{\text{N}}\text{-}$ es piperidina y los dos símbolos Z y Z^1 son etileno.
- 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por ser Z^1 glioxililo o acetilo y por efectuarse reducción subsiguiente para reducir Z^1 a etileno.
- 11.
- 4.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado en que la reacción entre los dos indoles se efectúa en un disolvente inerte y en presencia de un aceptor de halógeno, y en que Q es un átomo de halógeno.
- 15.
- 5.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que el producto obtenido



es la 1,4-bis-(2-indol-3-iletil)-piperidina o una sal
suya de adición de ácido.

5. 6.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que el producto obtenido es la 1-(2-indol-3-iletil)4-2-(2-metilindol-3-il)-etilpi-piperidina o una sal suya de adición de ácido.

10. 7.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que el producto obtenido es la 1-(2-indol-3-iletil)-4-2-(1-metilindol-3-il)-etil7-piperidina o una sal suya de adición de ácido.

8.- Un procedimiento para la preparación de compuestos derivados del indol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 22 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 2 - DIC 1966

p.a. JAIME ISERN

P. P.

Fuente: LUIS REY PADILLA

MLA.