



PATENTE DE INVENCION

Caso 6099/I

37/YO/MD/HR

342005

# Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para preparar derivados del indol"

**ANULADO**

PROHIBIDA LA CONSULTA

LA EXPEDICION DE

CERTIFICACIONES

Solicitante: SANDOZ, A.G.,

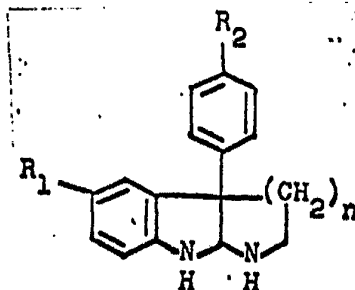
entidad suiza, residente en  
Basilea, Suiza.

-----

La presente invención se relaciona con  
un procedimiento para preparar derivados del indol,  
de fórmula general I,

**POOR  
QUALITY**

342605

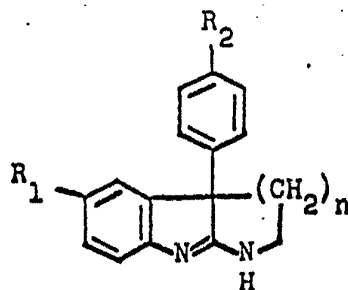


I

en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o cloro o un radical  
 alcoxi que contenga de 1 a 4 átomos de carbono,  
 $R_2$  significa un átomo de hidrógeno o cloro, y  
 $n$  significa 1 o 2,

5 y sus sales de adición de ácido.

Los compuestos I y sus sales de adición de ácido pueden  
 obtenerse reduciendo un compuesto de fórmula general II,



II

en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $n$  tienen los significados arriba indicados,  
 en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la  
 10 reacción, con aluminio amalgamado en presencia de agua,  
 y luego se convierten opcionalmente los compuestos resultantes de  
 fórmula general I en sus sales de adición de ácido mediante reacción  
 con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados.

Un método preferido para efectuar la reducción del invento  
 15 consiste en que se disuelve un compuesto de fórmula general II en un  
 disolvente orgánico que sea inerte bajo



# 342605

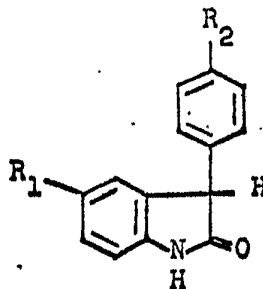
F4

las condiciones de la reacción, por ejemplo tetrahidrofurano, se añade aproximadamente 3 a 5% por volumen (calculado sobre el volumen de la solución) de agua a la solución resultante y seguidamente se añade una hoja de aluminio amalgamado. Luego se calienta la mezcla de la reacción resultante hasta ebullición durante, por ejemplo, 60 minutos. Después de haberse completado la reducción, se separa el agente de reducción por filtración y puede aislarse el compuesto de fórmula general I del filtrado en forma de por sí conocida, por ejemplo concentrando por evaporación, y purificarse luego en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante recristalización.

Los compuestos resultantes de fórmula general I pueden luego convertirse opcionalmente en sus sales de adición de ácido mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados.

Los compuestos de fórmula general I pueden liberarse de sus sales en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante tratamiento con una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino. Los compuestos resultantes de fórmula general I pueden luego convertirse opcionalmente en sus sales de adición de ácido en forma de por sí conocida.

Los compuestos de fórmula general II usados como materiales iniciales pueden obtenerse mediante el procedimiento siguiente: Se hace reaccionar un compuesto de fórmula general IV,



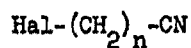
IV

342605 - 4 -



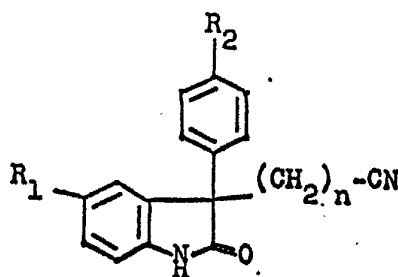
6099/I

en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados,  
 en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la re-  
 acción, por ejemplo formamida dimetilica, acetamida dimetilica o una  
 mezcla de uno de estos disolventes y un hidrocarburo aromático, por  
 ejemplo xileno, con hidruro sódico a una temperatura entre  $20^\circ$  y  $60^\circ\text{C}$ .  
 5 Se hace reaccionar el compuesto de sodio obtenido in situ con un com-  
 puesto de fórmula general V,



V

en la que Hal significa cloro o bromo, y  
 $n$  tiene el significado arriba indicado,  
 10 preferentemente en el mismo disolvente orgánico o mezcla de disolventes  
 que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, a una temperatura  
 entre  $20^\circ$  y  $60^\circ\text{C}$ . Luego se somete el compuesto resultante de fórmula  
 general III,



III

en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $n$  tienen los significados arriba indicados,  
 15 en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la re-  
 acción, por ejemplo tetrahidrofurano, éter dietílico o éter dibutílico  
 o una mezcla de estos disolventes, a un cierre de anillo mediante  
 calentamiento hasta ebullición, por ejemplo durante aproximadamente  
 4 horas, en presencia de hidruro de litio-aluminio.

342605

- 5 -

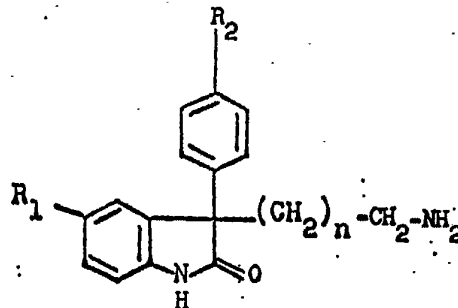


6099/I

El disolvente o mezcla de disolventes se selecciona preferentemente de modo que el reflujo tenga lugar a una temperatura no superior a los 40°C.

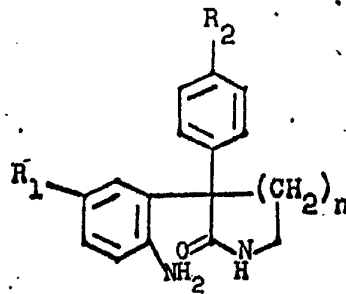
Los compuestos de fórmula general IV son conocidos o pueden producirse de materiales iniciales conocidos mediante el procedimiento descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 2 759 935.

Los materiales iniciales de fórmula general II pueden alternativamente producirse reduciendo un compuesto de fórmula general VIa,



VIa

en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $n$  tienen los significados arriba indicados, o su compuesto tautomérico de fórmula VIb,



VIb

en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $n$  tienen los significados arriba indicados, en un disolvente etéreo que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, con hidruro de litio-aluminio a una temperatura no superior a los 40°C.

15

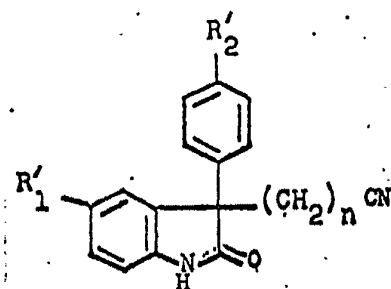
342605<sup>-6-</sup>



6099/I

Los compuestos de las fórmulas VIa y VIb pueden obtenerse en la manera descrita en nuestra Solicitud de Patente copendiente 6099/VIII.

Ciertos de los materiales iniciales de fórmula II pueden además producirse alternativamente reduciendo un compuesto de fórmula VII,



VII

- 5            en la que  $n$  tiene el significado arriba indicado, y
- $R'_1$  y  $R'_2$  son idénticas a los significados de  $R_1$  y  $R_2$  arriba indicados, pero con el proviso de que por lo menos una de ellas signifique un átomo de cloro,
- 10           en un disolvente etéreo que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, con hidruro de litio-aluminio a una temperatura no superior a los 40°C.

15           Los compuestos de fórmula VII representan un caso especial de los compuestos de fórmula III, la preparación de las cuales ha sido descrita más arriba.

342605-7-



6099/I

Los compuestos de fórmula general I son bases cristalinas a la temperatura ambiente, que pueden convertirse en sus sales de adición de ácido cristalinas mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados.

5 Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido: ácido tartárico, ácidos alquilsulfónicos, por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, ácido salicílico, o ácidos arilsulfónicos, por ejemplo ácido bencenosulfónico, ácido clor-  
10 hídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

Los compuestos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido tienen un efecto estimulante sobre el sistema nervioso central, el que es particularmente típico de los antideprimentes. Los compuestos y sus sales además poseen un efecto analgésico, efecto de inhibición de  
15 las inflamaciones, efecto de represión del apetito y efecto anestético local.

Una dosificación diaria adecuada de los compuestos de fórmula general I es entre 30 y 150 mg (aproximadamente entre 0.3 y 3 mg por cada kg de peso del cuerpo).

20 Los compuestos del invento y sus sales pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de prepara- ciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo en forma oral o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas, se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o  
25 inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables.

342605-8-



6099/I

Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;

para jarabes : soluciones de azúcar de caña, azúcar  
invertido y glucosa;

5 para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites  
vegetales.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conser-  
vación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución,  
sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

10 Cada uno de los compuestos farmacológicamente activos arriba  
indicados puede usarse, por ejemplo para aplicación oral en la forma de  
una tableta con la composición siguiente:

1 - 3 % de material aglutinante (por ejemplo tragacanto), 3 - 10 % de  
almidón, 2 - 10 % de talco, 0.25 - 1 % de estearato magnésico, la  
15 cantidad correspondiente de material activo y material de relleno, por  
ejemplo lactosa, hasta completar el 100 %.

Las expresiones "en forma de por sí conocida" y "en forma  
conocida" tal como se usan aquí designan métodos en uso o descritos en  
la literatura sobre el asunto.

20 En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las tempera-  
turas están indicadas en grados Centígrado y son corregidas.



1957

6099/I

342605

EJEMPLO 1: 5-cloro-3a-p-clorofenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirrolo[2,3-b]indol.

a) 5-cloro-3-p-clorofenil-3-cianometiloxindol.

Se añaden en varias porciones, mientras se agita, en una atmósfera de nitrógeno, 26.6 g (0,55 moléculas-gramo) de una suspensión al 50% de hidruro de sodio en aceite mineral a una solución de 151 g (0.54 moléculas-gramo) de 5-cloro-3-p-clorofeniloxindol en 770 cc de dimetilformamida absoluta. Se calienta la solución resultante durante 3 horas a 50°, luego, se enfría en un baño de hielo y se añaden a la solución enfriada 44.5 g (0.68 moléculas-gramo) de cloroacetónitrilo. Se agita la mezcla de la reacción resultante durante la noche a la temperatura ambiente, después se calienta durante 3 horas a 60°. A continuación se concentra por evaporación en un vacío y se diluye el residuo resultante con 200 cc de éter dietílico y 200 cc de agua. Se separa el residuo cristalino precipitado por filtración y se recristaliza de metanol, obteniéndose el 5-cloro-3-p-clorofenil-3-cianometiloxindol puro.

b) 5-cloro-3a-p-clorofenil-1,2,3,3a-tetrahidropirrolo[2,3-b]indol.

Se añade por gotas, en el transcurso de tres horas, mientras se agita, una solución de 73 g de 5-cloro-3-p-clorofenil-3-cianometiloxindol en 450 cc de tetrahidrofurano a una solución, hirviente en un condensador al reflujo, de 18 g de hidruro de litio aluminio en 1350 cc de éter dietílico. A continuación se



1967

- 10 -

6099/I

342605

calienta la solución resultante durante 1 hora al reflujo, siempre  
agitando, y se le añade un exceso de acetato etílico y agua, con  
el fin de descomponer el hidruro de litio aluminio no convertido.  
Se filtra la mezcla resultante a través de celite y se concentra  
5 el filtrado por evaporación en un vacío. Se digiere el residuo del  
filtro en una mezcla de cloroformo y metanol, luego, se filtra a  
través de celite y se concentra el filtrado por evaporación en un  
vacío. Los residuos de los filtrados se reúnen y se tratan con éter  
dietílico. A continuación se separa el residuo resultante por fil-  
10 tración. Se concentra el filtrado por evaporación en un vacío, con  
lo que se obtiene el 5-cloro-3a-p-clorofenil-1,2,3,3a,8,8a-  
hexahidropirrol[2,3-b]indol. El residuo se recristaliza de  
metanol, con lo que se obtiene el 5-cloro-3a-p-clorofenil-1,2,3,3a-  
tetrahidropirrol[2,3-b]indol.

15 c) 5-cloro-3a-p-clorofenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirrol-  
[2,3-b]indol.

Se añade hoja de aluminio amalgamada a una solución  
de 1.1 g de 5-cloro-3a-p-clorofenil-1,2,3,3a-tetrahidropirrol-  
[2,3-b]indol en 100 cc de tetrahidrofurano y 3 cc de agua. Se  
20 calienta durante 30 minutos al reflujo la mezcla resultante y se  
separa por filtración. Después, se concentra el filtrado por eva-  
poración en un vacío y se recristaliza el residuo de éter dietílico.  
El 5-cloro-3a-p-clorofenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirrol[2,3-b]  
indol resultante funde a 110-112°.

- 11 -  
342605



6099/I

EJEMPLO 2: 5-cloro-3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirrolol-  
[2,3-b]indol.

a) 5-cloro-3-cianometil-3-feniloxindol.

Se añaden 26.6 g de una suspensión al 50% de hidruro  
5 de sodio en aceite mineral, mientras se agita en una atmósfera de  
nitrógeno, a una solución de 130.3 g (0.54 moléculas-gramo)  
de 5-cloro-3-feniloxindol en 770 cc de dimetilformamida absoluta.  
Se calienta la solución resultante a 50° durante tres horas,  
luego, se enfría en un baño de hielo y se añaden 44.5 g (0.68  
10 moléculas-gramo) de cloroacetonitrilo. Se agita la mezcla de la  
reacción resultante a la temperatura ambiente durante la noche  
(17 horas apoximadamente) y después, se mantiene a 60° durante  
3 horas. A continuación se concentra mediante evaporación en un  
vacío. Se diluye el residuo resultante con 200 cc de éter dietíli-  
15 co y 200 cc de agua, se separa el producto cristalino resultante  
por filtración y se recrystaliza de metanol. El 5-cloro-3-ciano-  
metil-3-feniloxindol resultante tiene un P.F. de 211-213°.

b) 5-cloro-3a-fenil-1,2,3,3a-tetrahidropirrolol[2,3-b]indol.

Se añade por gotas, mientras se agita, en el trans-  
20 curso de 3 horas, una solución de 65 g de 5-cloro-3-cianometil-  
3-feniloxindol en 450 cc de tetrahidrofurano a una solución, hir-  
viente en un condensador al reflujo, de 18 g de hidruro de litio  
aluminio en 1350 cc de éter dietílico. Después de agitar y calen-  
tar la solución resultante durante 1 hora en un condensador al  
25 reflujo, se añade un exceso de acetato etílico y agua, con el fin

342605



de descomponer el hidruro de litio aluminio no convertido. Se filtra la mezcla resultante a través de celite y se concentra el filtrado por evaporación en un vacío. Se digiere el residuo del filtro en una mezcla de cloroformo y metanol, y se filtra a través de celite. Este filtrado se concentra también mediante evaporación en un vacío. Los residuos de los filtrados se reúnen y se tratan con éter dietílico. El precipitado cristalino resultante se separa por filtración y se recristaliza de metanol. El 5-cloro-3a-fenil-1,2,3,3a-tetrahidropirroló[2,3-b]indol resultante tiene un P.F. de 184-187°.

c) 5-cloro-3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirroló[2,3-b]indol.

Se añade hoja de aluminio amalgamada a una solución de 1 g de 5-cloro-3a-fenil-1,2,3,3a-tetrahidropirroló[2,3-b]indol en 100 cc de tetrahidrofurano y 3 cc de agua. Se calienta la mezcla resultante durante 30 minutos con reflujo y se separa por filtración. Después se concentra el filtrado por evaporación en un vacío y se recristaliza el residuo de éter dietílico. El 5-cloro-3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirroló[2,3-b]indol resultante tiene un P.F. de 129-131°.



1957

6099/I

342605

EJEMPLO 3: 3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirrolo-  
[2,3-b]indol.

a) 3-cianometil-3-feniloxindol.

Se añaden, mientras se agita en una atmósfera de  
5 nitrógeno, 23.8 g de una suspensión al 50% de hidruro de sodio  
en aceite mineral a una solución de 99.5 g (0.40 moléculas-gramo)  
de 3-feniloxindol en 770 cc de dimetilformamida absoluta. Se  
calienta la solución resultante durante tres horas a 50°, a  
continuación se enfría en un baño de hielo y se añaden 39.5 g  
10 (0.53 moléculas-gramo) de cloroacetnitrilo. Se agita la mezcla  
de la reacción resultante a la temperatura ambiente durante la  
noche (17 horas) y luego se mantiene a 60° durante 3 horas.  
Seguidamente se concentra por evaporación en un vacío. Se diluye  
el residuo resultante con 200 cc de éter dietílico y 200 cc de  
15 agua, se separa el producto cristalino resultante por filtra-  
ción y se recrystaliza de metanol. El 3-cianometil-3-feniloxindol  
resultante tiene un P.F. de 174-175°.

b) 3a-fenil-1,2,3,3a-tetrahidropirrolo[2,3-b]indol.

Se añade por gotas, mientras se agita, en el trans-  
20 curso de tres horas una solución de 55.7 g de 3-cianometil-3-  
fenil-oxindol en 450 cc de tetrahidrofurano a una solución, hir-  
viente en un condensador al reflujo, de 17 g de hidruro de litio  
aluminio en 1350 cc de éter dietílico. Después de calentar y agi-  
tar la solución resultante durante una hora en un condensador al  
25 reflujo se añade un exceso de acetato etílico y agua, con el fin de des-  
componer el hidruro de litio aluminio no convertido. Se filtra la mezcla re-  
sultante a través de celite y se concentra el filtrado



por evaporación en un vacío. Se digiere el residuo del filtro en una mezcla de cloroformo/metanol y se filtra a través de celite. Este filtrado se concentra también por evaporación en un vacío. Los residuos de los filtrados se reúnen y se tratan con éter dietílico. Se separan los cristales precipitados resultantes por filtración y se recrystalizan de metanol. El 3a-fenil-1,2,3,3a-tetrahidropirrol[2,3-b]indol resultante tiene un P.F. de 230-260°.

c) 3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirrol[2,3-b]indol.

Se añade hoja de aluminio amalgamada a una solución de 1 g de 3a-fenil-1,2,3,3a-tetrahidropirrol[2,3-b]indol en 100 cc de tetrahidrofurano y 3 cc de agua. Se calienta la mezcla resultante con reflujo durante 30 minutos y se separa por filtración. A continuación se concentra el filtrado por evaporación en un vacío y se recrystaliza el residuo de éter dietílico. El 3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirrol[2,3-b]indol resultante tiene un P.F. de 121-123°. Después de recrystalizarlo de benceno/éter dietílico (1:3), el compuesto funde a 122-124°.

El 4a-fenil-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-pirido[2,3-b]indol (bimaleato, P.F. 156-158°) se produce en forma análoga.

EJEMPLO 4: 5-metoxi-3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirrol[2,3-b]indol.

a) 3-cianometil-5-metoxi-3-feniloxindol.

Se añaden, mientras se agita en una atmósfera de nitrógeno, 48 g de una suspensión al 50% de hidruro de sodio en

- 15 -  
342605



1967

6099/I

aceite mineral a una solución de 215 g (0.9 moléculas-gramo)  
de 5-metoxi-3-feniloxindol en 1500 cc de formamida dimetílica  
absoluta. Se calienta la solución resultante durante tres horas  
a 50°, seguidamente se enfría en un baño de hielo y se le aña-  
5 den 75 g (1.0 molécula-gramo) de cloroacetonitrilo. Se agita la  
mezcla de la reacción resultante a la temperatura ambiente  
durante la noche (17 horas) y, seguidamente, se mantiene a 60°  
durante 3 horas. A continuación se concentra por evaporación  
en un vacío. Se diluye el residuo resultante con 400 cc de éter  
10 dietílico y 400 cc de agua, se separa el producto cristalizado  
resultante por filtración y se recristaliza de metanol. El 3-  
cianometil-5-metoxi-3-feniloxindol resultante tiene un P.F. de  
158-160°.

b) 5-metoxi-3a-fenil-1,2,3,3a-tetrahidropirrolo[2,3-b]indol.

15 Se añade por gotas, en el transcurso de tres horas,  
y mientras se agita, una solución de 70 g de 3-cianometil-5-  
metoxi-3-fenil-oxindol en 450 cc de tetrahidrofurano a una so-  
lución, hirviente en un condensador al reflujo, de 23 g de  
hidruro de lito aluminio en 1350 cc de éter dietílico. Después  
20 de calentar y agitar durante 1 hora la solución resultante en  
un condensador al reflujo, se añade un exceso de acetato etílico  
y agua, con el fin de descomponer el hidruro de litio aluminio  
no convertido. Se filtra la mezcla resultante a través de celite  
y se concentra el filtrado mediante evaporación en un vacío. Se  
25 digiere el residuo del filtro en una mezcla de cloroformo/  
metanol. Se filtra a través de celite. Este filtrado también  
se concentra por evaporación en un vacío. Los residuos de los

342605



filtrados se reúnen y se tratan con éter dietílico.

Se separan los cristales precipitados resultantes por filtración y se recristalizan de metanol. El 5-metoxi-3a-fenil-1,2,3,3a-tetrahidropirroló[2,3-b]indol tiene un P.F. de 196-198°.

5.

c) 5-metoxi-3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirroló[2,3-b]indol.

Se añade hoja de aluminio amalgamada a una solución de 1 g de 5-metoxi-3a-fenil-1,2,3,3a-tetrahidropirroló[2,3-b]indol en 100 cc de tetrahydrofurano y 3 cc de agua. Se calienta la mezcla resultante con reflujo durante 30 minutos y se separa por filtración.

10.

A continuación se concentra el filtrado por evaporación en un vacío y se recristaliza el residuo de éter dietílico. El 5-metoxi-3a-fenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirroló[2,3-b]indol resultante tiene un P.F. de 98-100°. Después de recristalizarlo de éter dietílico/benceno (1:3) el compuesto funde a 98-100°

15.

EJEMPLO 6: Descripción de una composición de Tabletas.

20.

5-cloro-3a-p-clorofenil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-pirroló[2,3-b]indol	40 g
tragacanto	2 g
lactosa	49,5 g
almidón de maíz	5 g
talco	3 g
estearato de magnesio	0,5 g
alcohol SD 30	} las cantidades necesarias
agua destilada	

25.

342605 ..

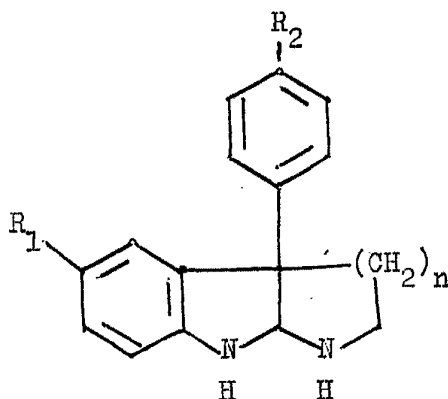
- 17 -



El peso de las tabletas producidas depende de la dosificación de compuesto activo que ha de ser administrada.

N O T A

5. 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 dos Solicitudes de Patente presentadas en Norteamérica números 562.537 de 5 de julio de 1.966 y 632.555 de 21 de abril de 1967, acogiéndose, 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: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL INDO1"; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.
20. 1ª - Procedimiento para preparar derivados del indol, de fórmula general I,



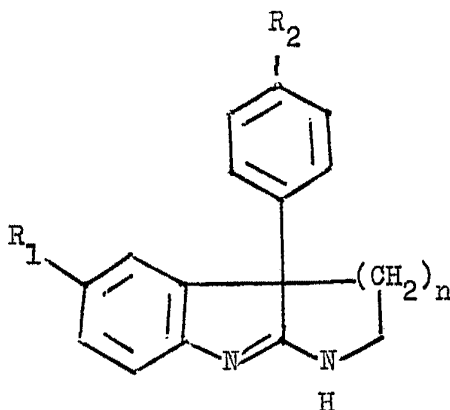
342605



- 18 -

en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o cloro o un radical alcoxi que contenga de 1 a 4 átomos de carbono,  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno o cloro, y  $n$  significa 1 ó 2, caracterizado porque se reduce un compuesto de fórmula general II,

5.



II

en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $n$  tienen los significados arriba indicados, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, con aluminio amalgamado en presencia de agua.

10.

2ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª., caracterizado porque se disuelve un compuesto de fórmula general II en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, añadiéndose de un 3 a un 5% en volumen, calculado sobre el volumen de la solución, de agua a la solución resultante, a continuación se añade hoja de aluminio amalgamado y se calienta la mezcla de reacción resultante al reflujo.

15.

3ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª o 2ª, caracterizado porque el compuesto ini-

20.

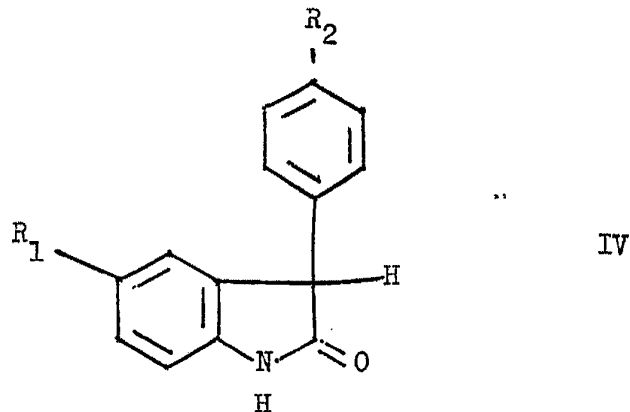
ciado es el compuesto de fórmula general II.

342605

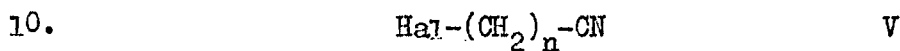


- 19 -

cial de fórmula II, se obtiene mediante reacción de un compuesto de fórmula general IV,



en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción o una mezcla de tal disolvente y un hidrocarburo aromático, con hidruro sódico a una temperatura entre  $20^\circ$  y  $60^\circ\text{C}$ , se hace reaccionar el compuesto de sodio obtenido in situ con un compuesto de fórmula general V,

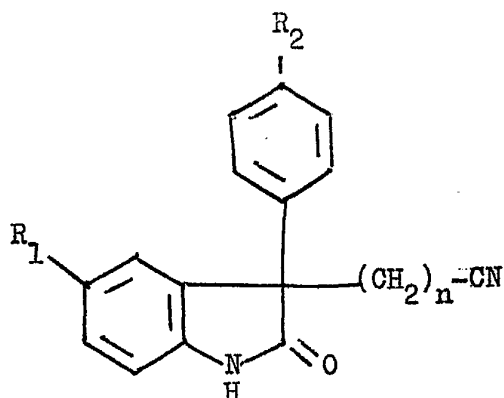


en la que Hal significa cloro o bromo, y n tiene el significado arriba indicado en el mismo disolvente orgánico o mezcla de disolventes que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, a una temperatura entre  $20^\circ$  y  $60^\circ\text{C}$ , y luego se somete el compuesto resultante de fórmula general III,

15.

342605

- 20 -



III

5. en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $n$  tienen los significados arriba indicados, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción o una mezcla de tales disolventes, a un cierre de anillo mediante calentamiento hasta ebullición en presencia de hidruro de litio-aluminio.

4<sup>a</sup> - Procedimiento para preparar derivados del indol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

SANDOZ, A.G.,

L. GOMEZ ACEBO Y MODEI  
D. S. Firmado: E. H. Sánchez Rola

JUL 1967