

363361  
PATENTE DE INVENCION  
=====

Case 10-2835.  
37/KU/MK.

SECCION TECNICA  
• APLICACION I. P. C.  
CL. → 601 A-61  
SUBLASE D H



## Memoria Descriptiva

sobre:

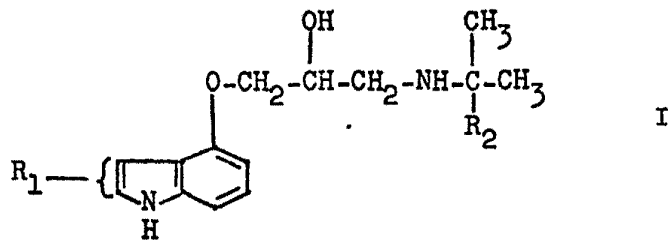
"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN DERIVADO DE INDOL  
LEVOGIRO"

=====

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

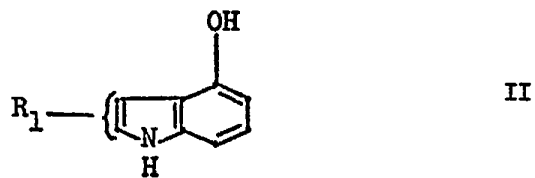
=====

La presente invención se relaciona con  
nuevos derivados de indol, levógiros, de fórmula I,



en la que  $R_1$  y  $R_2$  significan hidrógeno o metilo,  
 y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos. Cualquier radical  
 metilo que pueda hallarse presente en la estructura de indol puede  
 estar en la posición 2 o 3.

5                    Los nuevos derivados de indol, levógiros, de fórmula I y  
 sus sales de adición de ácido pueden obtenerse de acuerdo con la  
 invención haciendo reaccionar un hidroxí-indol de fórmula II,



en la que  $R_1$  tiene el significado arriba indicado,  
 en un medio alcalino y en ausencia de oxígeno, con epíclorhidrina o  
 10 epibromhidrina levógira, calentando el producto de la reacción con una  
 amina de fórmula III,



en la que  $R_2$  tiene el significado arriba indicado, y  
 $R_3$  significa hidrógeno o bencilo,



7 FEB 1969

disociando cualquier radical bencilo que pueda hallarse presente en el producto, y convirtiendo facultativamente el compuesto resultante en una sal de adición de ácido mediante reacción con un ácido inorgánico u orgánico.

5           A continuación se describen diversos métodos para efectuar el procedimiento de la invención. El hidroxí-indol de fórmula II se usa en la forma de una sal de metal alcalino o de amonio, preferentemente como sal de sodio. Con este fin la sal puede añadirse a una solución equimolar de un hidróxido de álcali o de amoniaco, por  
10 ejemplo en agua, un alcohol inferior o dioxano/agua, o puede hacerse reaccionar en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo benceno o tolueno, con una cantidad equimolar de un alcoholato, amida o hidruro de metal alcalino.

De acuerdo con otro método del procedimiento se evapora  
15 hasta sequedad una solución alcohólica de una sal de metal alcalino del derivado de hidroxí-indol de fórmula II y se suspende el residuo en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo dimetoxietano.

Pueden añadirse 1 a 5 equivalentes de epíclorhidrina o  
20 epibromhidrina levógira a la solución o suspensión de la sal de hidroxí-indol y agitarse la mezcla durante un período prolongado, por ejemplo 10 a 24 horas, a temperatura ambiente. Los hidroxí-indoles de fórmula II son extremadamente sensibles al oxígeno en un medio alcalino, de modo que las reacciones arriba descritas se efectúan en  
25 ausencia de oxígeno, por ejemplo en una atmósfera de nitrógeno.



El producto resultante se aísla convenientemente en forma de por sí conocida, se purifica facultativamente y a continuación se calienta hasta 50-80°C durante aprox. 10 a 25 horas con una amina de fórmula III. La adición de un agente ligador de ácidos, por ejemplo una base inorgánica, tal como el carbonato de potasio, una base orgánica terciaria, tal como la piridina o la trietilamina, o un exceso del componente amino usado, puede ser ventajosa pero no es esencial. Cuando se usa como componente amino una amina primaria (fórmula III,  $R_3 = H$ ), por ejemplo isopropilamina, la reacción se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción y que tenga un punto de ebullición más alto que la amina, por ejemplo dioxano, benceno o tolueno, y/o en un recipiente a presión, en vista del bajo punto de ebullición de tal amina. Cuando se usa como componente amino una amina secundaria (fórmula III,  $R_3 = \text{bencilo}$ ), por ejemplo N-bencil-isopropilamina, la reacción puede efectuarse a presión normal y sin un disolvente; sin embargo, esta reacción también se efectúa de preferencia en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo dioxano, benceno o tolueno.

La subsiguiente disociación de cualquier radical bencilo que pueda hallarse presente en el producto se efectúa, por ejemplo, mediante hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como el paladio, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol o acetato etílico.



- 7 FEB. 1969

El procedimiento de la invención no conduce exclusivamente a los compuestos levógiros de fórmula I, sino también proporciona los compuestos racémicos correspondientes como productos laterales; debido al hecho de que son menos solubles, éstos pueden separarse de los compuestos levógiros mediante cristalización de un disolvente adecuado, por ejemplo benceno.

Los compuestos levógiros de fórmula I son compuestos básicos, que son prácticamente insolubles en agua, pero generalmente de fácil o buena solubilidad en la mayoría de los disolventes orgánicos y en soluciones acuosas de ácidos orgánicos o inorgánicos. Con el reactivo de Keller (ácido acético glacial conteniendo cloruro de hierro III y ácido sulfúrico concentrado) y con el reactivo de Van Urk (p-dimetilaminobenzaldehído y ácido sulfúrico diluido) generalmente dan reacciones cromáticas características. Con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico, o con ácidos orgánicos, tales como el ácido oxálico, fumárico, maleico, tartárico, benzoico, metano-, etano- o p-tolueno-sulfónico y N-ciclohexilsulfámico, forman sales estables que generalmente son hidrosolubles y cuya producción también queda incluida en la presente invención.

Los compuestos racémicos de fórmula I son conocidos y son bloqueadores de los receptores  $\beta$  con fuerte efecto, de modo que pueden usarse como medicamentos. Los compuestos levógiros de fórmula I, sin embargo, no han sido descritos hasta ahora.



En ensayos con animales éstos exhiben propiedades farmacodinámicas interesantes y por lo tanto pueden usarse como medicamentos. En particular exhiben un efecto de antagonismo hacia el efecto aumentador de la frecuencia y aumentador de la contractilidad de la adrenalina sobre el atrio de conejillos de Indias, aislado y latiendo espontáneamente, y por lo tanto se caracterizan como bloqueadores de los receptores  $\beta$ . En este sentido son superiores a los compuestos racémicos correspondientes; además se distinguen por una relación especialmente adecuada entre el efecto bloqueador  $\beta$  y el efecto inotrópico negativo. El uso de los nuevos compuestos levógiros está indicado en la profilaxis y terapia de enfermedades coronarias, especialmente Angina pectoris, en el tratamiento del síndrome del corazón hipercinético, aortoestenosis subvalvular por hipertrofia muscular, así como en la profilaxis y terapia de desórdenes del ritmo del corazón y condiciones taquicardiacas. Una dosificación diaria de promedio indicada es de aprox. 1 a 40 mg.

Los nuevos compuestos levógiros de fórmula I y sus sales de adición de ácido, hidrosolubles, fisiológicamente toleradas, pueden usarse por sí mismos como medicamentos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas, tales como tabletas, grageas, supositorios y soluciones inyectables, para aplicación entérica o parentérica. Aparte de los adyuvantes inorgánicos u orgánicos usuales, farmacológicamente inertes, tales como lactosa, almidón, talco, ácido esteárico, agua, alcoholes, aceites naturales o endurecidos y ceras y similares, estas



7 FEB. 1969

preparaciones también pueden contener adecuados agentes de conservación, estabilización o humectación, facilitadores de la solución, edulcorantes o colorantes y aromatizantes.

En los siguientes Ejemplos no limitativos, todas las  
5 temperaturas están indicadas en grados Centígrados y son sin corregir.



EJEMPLO 1: (-)-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)indol.

21,6 g de 4-hidroxi-Indol se añaden con agitación en una atmósfera de nitrógeno a una solución de 6,5 g de hidróxido de sodio en 150 cc de agua, y a continuación se añaden 15,0 g de (-)-epiclorhidrina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 14 horas más, la mezcla de la reacción se extrae 4 veces con cloruro metilénico y las capas orgánicas combinadas que han sido secadas sobre sulfato de magnesio, se concentran mediante evaporación a presión reducida. El residuo aceitoso se recoge en 120 cc de dioxano y 60 cc de isopropilamina y se calienta a 80° durante 20 horas. La mezcla se evapora hasta sequedad a presión reducida, se sacude 3 veces entre acetato etílico y una solución acuosa de ácido tartárico normal, y a continuación se añade solución de sosa cáustica 5 normal a las fases combinadas de ácido tartárico hasta que se obtiene una reacción alcalina. La mezcla se extrae 3 veces con cloruro metilénico y las fases orgánicas combinadas que han sido secadas sobre sulfato de magnesio se concentran mediante evaporación a presión reducida. El residuo se recoge en benceno, el material no disuelto se separa por filtración, el filtrado se concentra mediante evaporación y el residuo se cristaliza 3 veces de benceno. El (-)-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-indol resultante tiene un P.F. de 89-91°.  $[\alpha]_D^{20} = -4,2^\circ$  (c = 5,3 en metanol).

Los compuestos siguientes también pueden producirse en forma análoga:



(-)-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-2-metilindol,

$[\alpha]_D^{20} = -3,8^\circ$ . De 4-hidroxi-2-metilindol,

(-)-epiclorhidrina e isopropilamina.

(-)-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-3-metilindol,

5  $[\alpha]_D^{20} = -4,5^\circ$ . De 4-hidroxi-3-metilindol,

(-)-epiclorhidrina e isopropilamina.

(-)-4-(2-hidroxi-3-butilamino terc.-propoxi)indol,

$[\alpha]_D^{20} = -4,1^\circ$ . De 4-hidroxi-indol,

(-)-epiclorhidrina y butilamina terc.

10 (-)-4-(2-hidroxi-3-butilamino terc.-propoxi)-2-metilindol,

$[\alpha]_D^{20} = -4,9^\circ$ . De 4-hidroxi-2-metilindol,

(-)-epiclorhidrina y butilamina terc.

(-)-4-(2-hidroxi-3-butilamino terc.-propoxi)-3-metilindol,

$[\alpha]_D^{20} = -4,3^\circ$ . De 4-hidroxi-3-metilindol,

15 (-)-epiclorhidrina y butilamina terc.

EJEMPLO 2: (-)-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)indol.

El procedimiento se efectúa en forma análoga a la indicada en el Ejemplo 1, excepto que se usa (-)-epibromhidrina en lugar de (-)-epiclorhidrina. El compuesto del título es idéntico al producto  
20 producido de acuerdo con el Ejemplo 1; P.F. 89-91° (después de cristalizar 3 veces de benceno).  $[\alpha]_D^{20} = -4,2^\circ$  (c = 5,3 en metanol).

EJEMPLO 3: (-)-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)indol.

En forma análoga al procedimiento indicado en el Ejemplo 1 se hace reaccionar 4-hidroxi-indol en una solución acuosa de hidróxido



de sodio<sup>y</sup> en una atmósfera de nitrógeno con (-)-epiclorhidrina, y el producto de la reacción se calienta hasta 80° durante 20 horas con N-bencilisopropilamina en dioxano.

15 15 g del producto resultante se disuelven en 200 cc de metanol y se hidrogenan en presencia de 4 g de un catalizador de paladio (5 % sobre óxido de aluminio) a temperatura ambiente hasta que cesa la absorción de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración, el filtrado se evapora hasta sequedad a presión reducida y el residuo se recoge en benceno. El material no disuelto se separa por  
10 filtración, el filtrado se concentra mediante evaporación y el residuo se cristaliza 3 veces de benceno. El (-)-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)indol resultante es idéntico al producto producido de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2; P.F. 89-91° (después de cristalizar 3 veces de benceno).  $[\alpha]_D^{20} = -4,2^\circ$  (c = 5,3 en metanol).

15 EJEMPLO 4: Preparación galénica: tabletas.

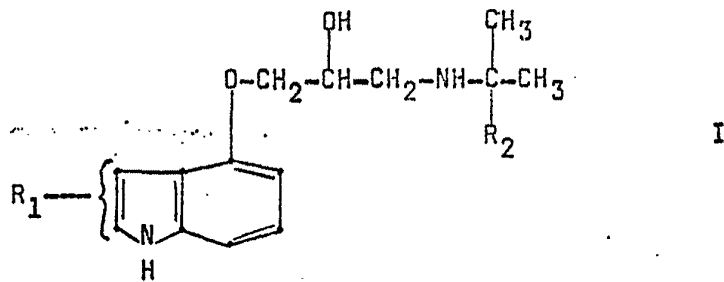
(-)-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)indol	0,005 g
estearato de magnesio	0,001 g
pirrolidona polivinílica	0,004 g
talco	0,005 g
20 almidón de maíz	0,010 g
lactosa	0,133 g
aceite de dimetil-silicona	0,0005 g
glicol polietilénico 6000	<u>0,0015 g</u>

para una tableta de 0,160 g



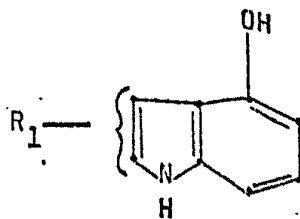
5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de Patentes presentadas en Suiza nos. 1987/68 de 9 de febrero de 1968, 10. adición suiza nº 19586/68 de 13 de diciembre de 1968, acogándose 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, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN DERIVADO DE INDOL LEVOGIRO", caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la producción de un derivado de indol levógiro, de fórmula I,



25.

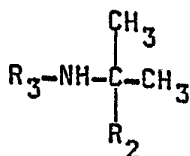
en la que  $R_1$  y  $R_2$  significan hidrógeno o metilo, caracterizado porque se hace reaccionar un hidroxíndol de fórmula II,



II

5. en la que  $R_1$  tiene el significado arriba indicado, en un medio alcalino y en ausencia de oxígeno, con epiclorhidrina o epibromhidrina levógira, se calienta el producto de la reacción con una amina de fórmula III,

10.



III

15.

en la que  $R_2$  tiene el significado arriba indicado, y  $R_3$  significa hidrógeno o bencilo, y se disocia cualquier radical bencilo que pueda hallarse presente en el producto.

20.

24.- "Procedimiento para la producción de un derivado de indól levógiro", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

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

7 FEB. 1969  
Madrid,

SANDOZ A.G.

J. GOMEZ A. Y MODEI  
D. P. Firmador: F. Hernández Ruiz