

SECRETARIA
COMISION F.C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

19 E



PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 100-3005. 3700/KU/MK.

371967 **371967**

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados
de indol.

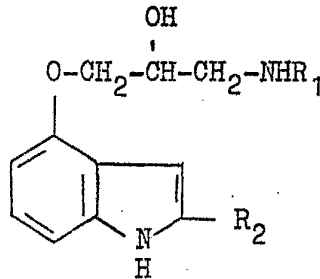
=====

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

=====

La presente invención se relaciona con un
procedimiento para la producción de nuevos deriva-
dos de indol de fórmula I,

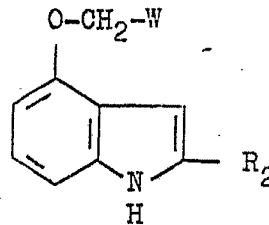
371967



I

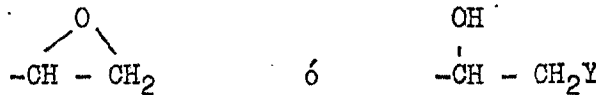
en donde R_1 significa un radical alquilo inferior, un radical fenilalquilo de 8 a 10 átomos de carbono o un radical 1-adamantilo, y R_2 significa un radical hidroximetilo o alcóxicarbonilo inferior.

5. El procedimiento de la invención para la producción de compuestos de fórmula I, está caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,



II

en donde R_2 tiene el significado anterior, y W significa el grupo



10. en donde Y significa un átomo de halógeno, con un compuesto de fórmula III,



en donde R_1 tiene el significado arriba indicado, para obtener un compuesto de fórmula I.



371967

- El procedimiento del presente invento se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo un éter cíclico tal como dioxano, o un hidrocarburo aromático tal como benceno o tolueno. Los tiempos de reacción adecuados fluctúan por ejemplo entre aproximadamente 2 y 24 horas. El procedimiento se efectúa convenientemente a una temperatura de 20° a 120°C, preferentemente a la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción. La adición de un agente ligador de ácidos, por ejemplo una base inorgánica, por ejemplo un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio, o una base orgánica tal como piridina o trietilamina, puede ser ventajosa pero no es esencial. Alternativamente puede usarse convenientemente un exceso del compuesto de fórmula III.
- 5.
- 10.
- 15.

- Una vez completada la reacción, la mezcla de la reacción puede seguirse elaborando mediante las técnicas usuales, por ejemplo concentrándola mediante evaporación, sacudiendo el residuo entre un ácido acuoso, por ejemplo ácido tartárico normal o ácido clorhídrico normal, y un disolvente orgánico que no sea mezclable con el ácido, por ejemplo acetato de etilo, neutralizando la fase acuosa ácida, por ejemplo con una solución acuosa de carbonato de sodio, recogiendo los productos básicos liberados en un disolvente orgánico, por ejemplo cloruro de metileno, y finalmente concentrando mediante evaporación la fase orgánica, separada y secada, preferentemente a presión reducida.
- 20.
- 25.

- Los derivados de indol de fórmula I resultantes pueden aislarse y purificarse mediante las técnicas habi-
- 30.



5. tuales, por ejemplo mediante cristalización de un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo, un alcohol inferior o acetonitrilo. Estos derivados de indol son compuestos cristalinos o aceitosos de regular o buena solubilidad en la mayoría de los disolventes orgánicos y en soluciones acuosas de ácidos orgánicos o inorgánicos.

Los compuestos de fórmula I pueden producirse y aislarse en forma de base libre o en la forma de sales de adición de ácido.

10. Con ácidos inorgánicos, por ejemplo cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o ácido sulfúrico, o con ácidos orgánicos, tales como ácido oxálico, fumárico, maleico, tartárico, benzoico, metano-, etano- o p-tolueno-sulfónico o ácido N-ciclohexilsulfámico, las formas de base libre forman sales estables que generalmente son hidrosolubles. Las formas de sal de adición de ácido pueden convertirse en formas de base libre en forma de por si conocida.

20. En ensayos efectuados con animales, los compuestos de fórmula I exhiben propiedades farmacodinámicas interesantes y, por lo tanto, su uso está indicado como medicamentos. Así, los compuestos exhiben un efecto de antagonismo hacia el efecto aumentador de frecuencia y amplitud de la adrenalina en el atrio aislado y latiendo espontáneamente del conejillo de indias.

25. Los compuestos de fórmula I también conducen a una fuerte inhibición de la taquicardia e hipotensión causadas por isoproterenol $\left[1-(3,4\text{-dihidroxifenil})-2\text{-isopropilaminoetanol} \right]$ en el gato narcotizado, Por lo tanto, los compuestos ejercen un efecto bloqueador sobre los re-

371967



ceptores β adrenérgicos.

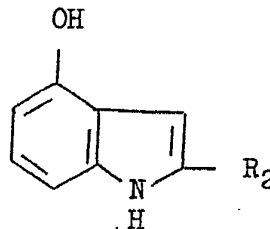
Una dosificación diaria adecuada es de aproximadamente 10 a 400 mg.

5. Los nuevos compuestos pueden usarse como medicamentos por sí solos o en forma de preparaciones medicinales apropiadas, por ejemplo tabletas, grageas, supositorios o soluciones inyectables, para aplicación entérica o parentérica. Aparte de los adyuvantes orgánicos e inorgánicos, farmacológicamente inertes, usuales, por ejemplo lactosa, almidón, talco, ácido esteárico, agua, alcoholes, aceites naturales o endurecidos y ceras y similares, estas preparaciones también pueden contener adecuados agentes de conservación, estabilización o humectación, facilitadores de la solución, edulcorantes o colorantes y aromatizantes.
- 10.
- 15.

Los compuestos de fórmula I pueden usarse en la forma de sales de adición de ácido, hidrosolubles, fisiológicamente aceptables. Las formas de sal de adición de ácido poseen el mismo orden de actividad como las formas de base libre.

20.

Los compuestos de fórmula II, usados como materiales iniciales, pueden producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI,



VI

en donde R_2 tiene el significado arriba indicado, en la



forma de una sal o en presencia de una base con una epihalohidrina.

Las moléculas de epihalohidrina tienen dos puntos reactivos, de modo que el procedimiento arriba indicado proporciona una mezcla de un compuesto de fórmula

5.

II, en donde W significa el grupo $\begin{matrix} & O & \\ & \diagup \quad \diagdown & \\ -CH & - & CH_2 \end{matrix}$, y el compuesto correspondiente de fórmula II, en donde W significa

el grupo $\begin{matrix} OH \\ | \\ -CH - CH_2 - Y \end{matrix}$, en donde Y tiene el significado arriba indicado. Tal mezcla puede usarse directamente

10.

en el procedimiento de modo que no es necesario efectuar una separación. Sin embargo, si se desea los componentes pueden separarse mediante las técnicas usuales, por ejemplo mediante cromatografía. Los compuestos de fórmula VI

15.

son sensibles al oxígeno en un medio fuertemente alcalino, de modo que el procedimiento se efectúa preferentemente en ausencia de oxígeno, por ejemplo en una atmósfera de nitrógeno. La epihalohidrina usada preferentemente es epibromhidrina o epiclorhidrina.

20.

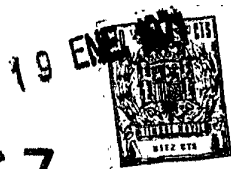
De acuerdo con un método del procedimiento, se añade de un exceso de epihalohidrina, de preferencia epiclorhidrina o epibromhidrina, al compuesto de fórmula VI en presencia de una base. La mezcla de la reacción se calienta preferentemente durante un periodo prolongado, por ejemplo 2 a 10 horas, convenientemente con agitación, por ejemplo a la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción.

25.

Entre las bases adecuadas se incluyen las aminas secundarias, de preferencia piperidina, o morfolina, piperolidina o dimetilamina, y aminas terciarias tal como trietilamina o piridina. La adición de una pequeña cantidad de base es suficiente para la obtención de buenos

30.

La adición de una pequeña cantidad de base es suficiente para la obtención de buenos

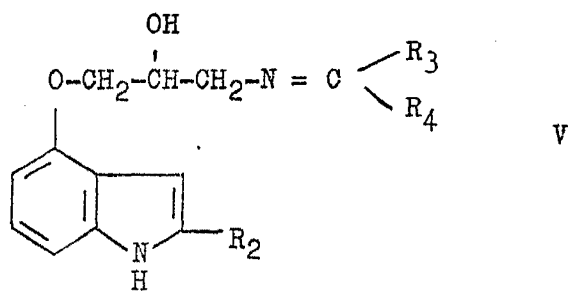


371967

rendimientos.

5. El producto puede aislarse mediante las técnicas habituales, por ejemplo separando el exceso de epihalo-hidrina mediante destilación o concentrando la mezcla de la reacción completamente mediante evaporación, facultativamente en vacío. El residuo puede emplearse en el procedimiento como tal sin purificación.

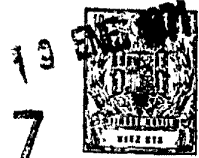
10. De acuerdo con otro método del procedimiento, el compuesto de fórmula VI puede usarse en la forma de una solución o suspensión de una sal de metal alcalino o de amonio del mismo, por ejemplo, una sal sódica. Las suspensiones o soluciones adecuadas, pueden producirse, por ejemplo, agitando a temperatura ambiente un compuesto de fórmula V,



15. en donde R₂ tiene el significado arriba indicado, y R₃ y R₄ que pueden ser iguales o diferentes significan un radical alquilo inferior, en una solución equimolar acuosa de hidróxido de metal alcalino o de amoníaco, o haciéndolo reaccionar en un disolvente orgánico que sea inerte

20. bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo un éter cíclico tal como dioxano, o un hidrocarburo aromático tal como benceno o tolueno, con una cantidad equimolar de un alcoholato, amida o hidruro de metal alcalino. Alternativamente, una solución alcohólica de una sal de me-

371967

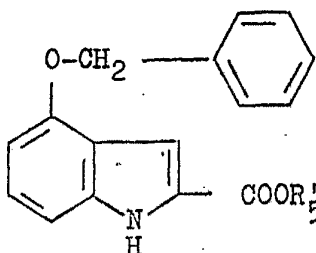


tal alcalino de un compuesto de fórmula VI puede evaporarse hasta sequedad y el residuo suspenderse en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo dimetoxietano.

- 5. Además, un compuesto de fórmula VI puede convertirse en una sal correspondiente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo un éter cíclico tal como dioxano, mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino o de amoniaco, o una solución de un alcoholato de metal alcalino en un alcohol inferior, y las sales pueden aislarse mediante filtración o evaporación de la mezcla, dependiendo de su solubilidad en el disolvente, y a continuación pueden disolverse o suspenderse en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo agua, un alcohol, benceno o éter dimetílico.

- 10. A la solución o suspensión de la sal del compuesto de fórmula VI resultante pueden añadirse 1 a 10 equivalentes de epihalohidrina a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo 50°C, y la mezcla puede seguirse agitando durante un periodo prolongado, por ejemplo 2 a 24 horas, a temperatura ambiente o a una temperatura elevada.

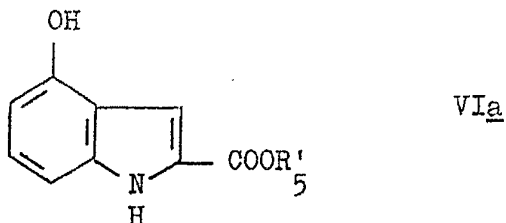
- 15. Los compuestos de fórmula VI pueden producirse
- 20. d) desbencilando un compuesto de fórmula Xi,



XI

- 9 - 371967

en donde R'_5 significa un radical alquilo inferior, para producir un compuesto de fórmula Via,



en donde R'_5 tiene el significado arriba indicado, o

5. β) reduciendo un compuesto de fórmula XI y desbencilando el 4-benciloxi-2-hidroximetil-indol resultante para producir 4-hidroxi-2-hidroximetil-indol.

10. El procedimiento α) y la etapa de desbencilación del procedimiento β) pueden efectuarse por ejemplo, mediante hidrogenación en presencia de un catalizador, preferentemente paladio. El procedimiento se efectúa convenientemente en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo acetato de etilo, o un alcohol inferior tal como metanol, y se efectúa de preferencia a temperatura ambiente y a presión normal.
15. Una vez finalizada la hidrogenación, el catalizador puede separarse mediante filtración, y el filtrado puede evaporarse hasta sequedad.

20. La etapa de reducción del procedimiento β) puede efectuarse usando un agente de reducción capaz de reducir un grupo de éster o de ácido carboxílico a un grupo hidroxialquilo. La reducción puede efectuarse por ejemplo con un hidruro de aluminio.

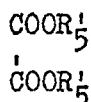
La reducción también puede efectuarse por ejemplo mediante el método de Bouveault-Blanc usando sodio en al

371967



cohol.

Los compuestos de fórmula XI son nuevos. Estos pueden prepararse g) haciendo reaccionar 2-benciloxi-6-nitrotolueno con un compuesto de fórmula XII,



XII

5. en donde R_5^1 tiene el significado arriba indicado, en presencia de un catalizador de condensación alcalino, y ciclizando reductivamente el producto de la reacción resultante, o h) esterificando ácido 4-benciloxi-indol-2-carboxílico o cloruro 4-benciloxi-indol-2-carbonílico.
10. El catalizador de condensación que se usa en el procedimiento g) puede ser, por ejemplo, un alcoholato de metal alcalino, tal como butilato terc. de potasio, o una amida o un hidruro de metal alcalino. La ciclización reductiva puede efectuarse por ejemplo con ditioni
15. to de sodio en un medio débilmente alcalino, o mediante la adición de una solución del producto de la condensación en ácido acético glacial a una suspensión hirviendo de polvo de hierro en un alcohol inferior tal como etanol.
20. El procedimiento h) puede efectuarse por ejemplo haciendo reaccionar ácido 4-benciloxi-indol-2-carboxílico o cloruro 4-benciloxi-indol-2-carbonílico con un alcohol inferior en presencia de una cantidad catalítica de ácido sulfúrico. El éster metílico también puede producirse mediante reacción de ácido 4-benciloxi-indol-2-
25. -carboxílico con diazometano en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejem-



371967

plo acetona, o un alcarol inferior tal como metanol, o una mezcla de metanol/acetona.

5. En cuanto no se describa la producción de los materiales iniciales, éstos son conocidos o pueden producirse en forma de por si conocida o en forma análoga a los procedimientos conocidos o a los procedimientos descritos en la presente Memoria.

10. La expresión "en forma de por si conocida" tal como se usa aquí significa métodos en uso actual o descritos en la literatura sobre el asunto.

15. En los compuestos de fórmula I, R_1 significa preferentemente un radical alquilo C_{1-5} , por ejemplo un radical metilo, etilo, o preferentemente un radical isopropilo, butilo sec., butilo terc., pentilo terc. ó 3-pentilo, un radical cicloalquilo C_{3-4} , un radical-3-fenilpropilo, o un radical 1-adamantilo.

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

20. EJEMPLO 1: Ester etílico del ácido 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)indol-2-carboxílico

25. Una solución de 20 g de hidróxido de sodio en 500 cc de agua se añade a una solución de 106 g de éster etílico del ácido 4-hidroxi-indol-2-carboxílico en 200 cc de dioxano, y se añaden 120 g de epíclorhidrina a temperatura ambiente, y la mezcla se agita a 80° durante 3 horas. Después de enfriar se extrae con una mezcla de dos litros de cloróformo y 400 cc de dioxano, la fase orgánica se lava con una solución saturada de sal común, se
30. seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta sequedad.

- 12 371967

19



5. El residuo seco se disuelve en 200 cc de dioxano, se añaden 190 cc de isopropilamina, la mezcla se mantiene a una temperatura de 65-70° durante 1 hora y se evapora nuevamente hasta sequedad. La porción básica del residuo seco se separa en la forma usual y se recristaliza de isopropanol; P.F. 149-151°.

El éster etílico del ácido 4-hidroxi-indol-2-carboxílico, usado como material inicial, puede, por ejemplo, producirse como sigue:

10. Una mezcla de 0,14 kg de butilato terc. de potasio, 1,2 kg de éster dietílico del ácido oxálico y 243 g de 2-benciloxi-6-nitro-tolueno se calienta hasta 60° durante 2 horas, el butanol y el etanol se separan mediante destilación en vacío, el residuo se sacude entre ácido acético diluido y tolueno, la solución de tolueno se neutraliza con una mezcla de 110 cc de una solución al 20 % de carbonato de sodio y 550 cc de una solución saturada de sal común, y la solución de tolueno lavada se evapora hasta sequedad. Una solución del residuo seco
15. en ácido acético glacial se añade lentamente por gotas a una suspensión hirviente de 900 g de polvo de hierro en etanol, y la mezcla se mantiene al reflujo durante 1 hora. La solución enfriada se alcaliniza mediante la cuidadosa adición de una solución de soda y se filtra
20. con succión sobre Hyflo después de la adición de Standar Super Oil. Se lava con agua, el residuo del filtro se agita con cloroformo a temperatura ambiente, se filtra nuevamente con succión sobre Hyflo y se lava con cloroformo. La solución de cloroformo se lava con agua y seguidamente se concentra mediante evaporación. El éster
- 25.
- 30.



5. etílico del ácido 4-benciloxi-indol-2-carboxílico, obtenido como residuo, se recristaliza de tricloro-etileno; P.F. 168-170°C. El producto arriba obtenido proporciona éster etílico del ácido 4-hidroxi-indol-2-carboxílico (P.F. 159-160° de agua) mediante desbencilación catalítica con paladio/hidrógeno.

EJEMPLO 2: Ester etílico del ácido 4-(2-hidroxi-3-pentil amino terc.-propoxi)indol-2-carboxílico.

10. 30,5 g de éster etílico del ácido 4-hidroxi-indol-2-carboxílico, 165 g de epíclorhidrina y 2 gotas de piperidina se calientan hasta ebullición durante 4 horas y media. El exceso de epíclorhidrina se separa mediante destilación a presión reducida, y 14 g del residuo restante se recogen en 5,3 g de pentilamina terc. y 50 cc de dioxano, y la mezcla de la reacción se calienta hasta ebullición durante 1 hora y media. La solución se evapora hasta sequedad a presión reducida y el residuo se sacude a continuación entre acetato de etilo y una solución normal de ácido tartárico. Los extractos combinados de

15. ácido tartárico se alcalinizan mediante la cuidadosa adición de una solución de soda al 10 % mientras se enfría con hielo y a continuación se extraen con cloruro de metileno. Las fases de cloruro de metileno se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran mediante evaporación.

20. La cristalización del residuo de la evaporación de acetato de etilo proporciona el compuesto del título como cristales en forma de botes con un P.F. de 135-137°.

25. Reacción cromática de Keller (0,2 mg): azul fuerte, Reacción cromática de Van Urk (1 mg): negativa.

30. EJEMPLO 3: Ester etílico del ácido 4-(3-ciclopropilamino-

- 14 371967



-2-hidroxi-propoxi)indol-2-carboxílico.

5. Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2, excepto que se usa ciclopropil amina en lugar de pentilamina terc. El compuesto del título cristaliza de acetato de etilo con un P.F. de 145-147°.

Reacción cromática de Keller (0,2 mg): azul verde,

Reacción cromática de Van Urk (1 mg): negativa.

10. EJEMPLO 4: Ester etílico del ácido 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)indol-2-carboxílico.

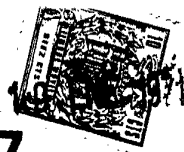
15. Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, excepto que se usa epiyodhidrina en lugar de epiclorhidrina. El compuesto del título que se obtiene es idéntico al producto producido de acuerdo con el Ejemplo 1; P.F. 149-151° después de cristalizar de isopropanol.

EJEMPLO 5: Ester etílico del ácido 4-(2-hidroxi-3-pentilamino terc.-propoxi)indol-2-carboxílico.

20. Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2, excepto que se usa epibromhidrina en lugar de epiclorhidrina. El compuesto del título que se obtiene es idéntico al producto producido de acuerdo con el Ejemplo 2. P.F. 135-137° después de cristalizar de acetato de etilo.

25. EJEMPLO 6: Ester etílico del ácido 4-(3-ciclopropilamino-2-hidroxi-propoxi)indol-2-carboxílico.

30. Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3, excepto que se usa epiyodhidrina en lugar de epiclorhidrina. El compuesto del título que se obtiene es idéntico al producto producido de acuerdo



de con el Ejemplo 3. P.F. 145-147° después de cristali-
zar de acetato de etilo.

EJEMPLO 7: 2-Hidroximetil-4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-
-propoxi)-indol.

5. Una solución de 14,7 g de hidróxido de sodio en 300 cc de agua se añade a una solución de 37,3 g de 4-hidroxi-2-hidroximetil-indol en 100 cc de dioxano en una atmósfera de nitrógeno y con agitación, y a continuación se añaden 57,5 cc de epiclorhidrina. La mezcla se agita
10. a temperatura ambiente durante 5 horas más, a continuación se extrae 4 veces con 200 cc de cloruro de metileno cada vez, y las capas orgánicas combinadas que han sido secadas sobre sulfato de magnesio se concentran mediante evaporación a presión reducida.
15. 15 g del residuo se recogen en 100 cc de dioxano y 30 cc de isopropilamina, y la mezcla se calienta hasta ebullición durante 15 horas. La solución se evapora hasta sequedad a presión reducida, el residuo se sacude 3 veces entre acetato de etilo y una solución acuosa normal
20. de ácido tartárico, y a continuación se le añade a las fases combinadas de ácido tartárico una solución de soda cáustica 2 normal, hasta que se obtiene una reacción alcalina. La solución alcalina se sacude 4 veces con 200 cc de cloruro de metileno cada vez, los extractos se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora
25. a presión reducida. El producto bruto viscoso y aceitoso se cristaliza primero de acetato de etilo y a continuación de etanol; el compuesto del título tiene un P.F. de 145-148°.
30. Reacción cromática de Keller (0,2 mg): violeta,

371967

19



Reacción cromática de Van Urk (1 mg): azul violeta.

5. El 4-hidroxi-2-hidroximetil-indol (P.F. 112-144° de benceno/acetato de etilo) se obtiene mediante desbencilación de 4-benciloxi-2-hidroximetil-indol con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio al 5 % sobre óxido de aluminio. El 4-benciloxi-2-hidroximetil-indol (P.F. 109-111° de benceno) se produce mediante reducción de ácido 4-benciloxi-indol-2-carboxílico con hidruro de litio-aluminio en dioxano hirviente.

10. Esta reducción también puede efectuarse como sigue: 1200 g de una solución al 70 % de dihidro-bis(2-metoxi-etoxi)-aluminato de sodio en benceno se añaden por gotas con agitación y en una atmósfera de nitrógeno a una suspensión hirviente de 534 g de ácido 4-benciloxi-indol-2-carboxílico y 4 litros de benceno absoluto, y la mezcla se mantiene a ebullición durante 1 hora más.

15. La mezcla de la reacción se descompone seguidamente a 15-25° mediante la adición por gotas de 3 litros de ácido clorhídrico 2 normal. La mezcla se filtra hasta que quede clara y la fase orgánica se separa. La fase orgánica se lava 2 veces con 800 cc de una solución 2 normal de soda cáustica cada vez, se seca luego sobre sulfato de magnesio y se concentra mediante evaporación a presión reducida.

20. EJEMPLO 8: 2-Hidroximetil-4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-indol.

30. Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 7, excepto que se usa epibromhidrina en lugar de epiclorhidrina. El producto es idéntico al compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 7.

371967

19



EJEMPLO 9: 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-2-hidroxi-metil-indol.

5. 16,3 g de 4-hidroxi-2-hidroxi-metil-indol y 110 g de epiclorhidrina se calientan hasta ebullición durante 3 horas después de la adición de 2 gotas de piperidina. El exceso de epiclorhidrina se separa mediante destilación.

10. 15 g del residuo se recogen en 100 cc de dioxano y 30 cc de isopropilamina, y la mezcla se calienta hasta ebullición durante 15 horas. La solución se evapora hasta sequedad a presión reducida, el residuo se sacude 3 veces entre acetato de etilo y una solución acuosa normal de ácido tartárico, y seguidamente se le añade a las fases combinadas de ácido tartárico una solución 15. 2 normal de soda cáustica hasta que se obtiene una reacción alcalina. La solución alcalina se sacude 4 veces con 200 cc de cloruro de metileno cada vez, los extractos se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se 20. evapora a presión reducida. El producto bruto, viscoso y aceitoso, se cristaliza primero de acetato de etilo y seguidamente de etanol; el compuesto del título tiene un P.F. de 145-148°.

Reacción cromática de Keller (0,2 mg): violeta,
Reacción cromática de Van Urk (1 mg): azul violeta.

25. EJEMPLO 10: 4-(3-butilamino terc.-2-hidroxi-propoxi)-2-hidroxi-metil-indol.

30. Una solución de 14,7 g de hidróxido de sodio en 300 cc de agua se añade con agitación en una atmósfera de nitrógeno a una solución de 37,3 g de 4-hidroxi-2-hidroxi-metil-indol en 100 cc de dioxano, y a continuación

-18
371967



1978

se añaden 57,5 cc de epiclorhidrina. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas más, se extrae 4 veces con cloruro de metileno, y las capas orgánicas combinadas que han sido secadas sobre sulfato de magnesio se concentran mediante evaporación a presión reducida.

5.

22,5 g del residuo se recogen en 100 cc de dioxano y 35 cc de butilamina terc., y la mezcla se calienta hasta ebullición durante 18 horas. La solución se evapora hasta sequedad a presión reducida, el residuo se

10.

sacude 3 veces entre acetato de etilo y una solución normal de ácido tartárico, y a continuación se le añade a las fases combinadas de ácido tartárico una solución 2 normal de soda cáustica, hasta que se obtiene una reacción alcalina. La solución alcalina se sacude luego 4

15.

veces con 200 cc de cloruro de metileno cada vez, los extractos se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida. El producto bruto,

20.

aceitoso y viscoso, se cristaliza de acetato de etilo y a continuación se recrystaliza del mismo disolvente. El compuesto del título se obtiene como producto cristalino, arenoso, con un P.F. de 124-126°.

Reacción cromática de Keller (0,2 mg): azul violeta,
Reacción cromática de Van Urk (1 mg): violeta.

25.

EJEMPLO 11: 4-(3-butilamino terc.-2-hidroxi-propoxi)-2-hidroximetil-indol.

Una solución de 14,7 g de hidróxido de sodio en 300 cc de agua se añade con agitación y en una atmósfera de nitrógeno a una solución de 37,3 g de 4-hidroxi-2-hidroximetil-indol en 100 cc de dioxano, y a continuación

30.

371967



5. se añaden 55,3 g de epifluorhidrina. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas más, se extrae 4 veces con cloruro de metileno, y las capas orgánicas combinadas que han sido secadas sobre sulfato de magnesio se concentran mediante evaporación a presión reducida.

10. 22,5 g del residuo se recogen en 100 cc de dioxano y 35 cc de butilamina terc., y la mezcla se calienta hasta ebullición durante 18 horas. La solución se evapora hasta sequedad a presión reducida, el residuo se sacude 3 veces entre acetato de etilo y una solución normal de ácido tartárico, y seguidamente se le añade a las fases combinadas de ácido tartárico una solución 2 normal de hidróxido de sodio, hasta que se obtiene una 15. reacción alcalina. La solución alcalina se sacude luego 4 veces con 200 cc de cloruro de metileno cada vez, los extractos se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida. El producto bruto, aceitoso y viscoso, se cristaliza de acetato de etilo y 20. seguidamente se recrystaliza del mismo disolvente. El compuesto del título se obtiene como producto cristalino, arenoso, con un P.F. de 124-126°.

EJEMPLO 12: 4-(3-butilamino sec.-2-hidroxi-propoxi)-2-hidroximetil-indol.

25. Una solución de 14,7 g de hidróxido de sodio en 300 cc de agua se añade con agitación y en una atmósfera de nitrógeno a una solución de 37,3 g de 4-hidroxi-2-hidroximetil-indol en 100 cc de dioxano, y a continuación se añaden 57,5 cc de epiclorhidrina. La mezcla de la 30. reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas



más, se extrae 4 veces con cloruro de metileno, y las capas orgánicas combinadas que han sido secadas sobre sulfato de magnesio se concentran mediante evaporación a presión reducida.

- 5. 12,9 g del residuo se recogen en 45 cc de dioxano y 20 cc de butilamina sec., y la mezcla se calienta hasta ebullición durante 20 horas. La solución se evapora hasta sequedad a presión reducida, el residuo se sacude 3 veces entre acetato de etilo y una solución normal de ácido tartárico, y las fases combinadas de ácido tartárico se alcalinizan con hidróxido de sodio 5 normal. La mezcla de la reacción se extrae con cloruro de metileno, los extractos se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida. Después de
- 10. recrystalizar el residuo de la evaporación de acetato de etilo/éter se obtiene el compuesto del título con un P.F. de 110-111°.
- 15.

Reacción cromática de Keller (0,2 mg): azul violeta.

Reacción cromática de Van Urk (1 mg): violeta.

- 20. EJEMPLO 13: 4-(3-butilamino sec.-2-hidroxi-propoxi)-2-hidroximetil-indol.

- 25. Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 12, excepto que se usa epibromhidrina en lugar de epiclorhidrina. El compuesto del título que se obtiene es idéntico al producto producido de acuerdo con el Ejemplo 12. P.F. 110-111° después de cristalizar de acetato de etilo/éter.

- EJEMPLO 14: 4-(3-butilamino sec.-2-hidroxi-propoxi)-2-hidroximetil-indol.

- 30. Este compuesto se obtiene en forma análoga a la

371967



5. descrita en el Ejemplo 12, excepto que se usa epiyodhidrina en lugar de epiclorhidrina. El compuesto del título que se obtiene es idéntico al producto producido de acuerdo con el Ejemplo 12, P.F. 110-111° después de cristalizar de acetato de etilo/éter.

EJEMPLO 15: 4-(3-butilamino sec.-2-hidroxi-propoxi)-2-hidroximetil-indol.

10. Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 12, excepto que se usa epifluorhidrina en lugar de epiclorhidrina. El compuesto del título que se obtiene es idéntico al producto producido de acuerdo con el Ejemplo 12. P.F. 110-111° después de cristalizar de acetato de etilo/éter.

EJEMPLO 16: 4-(3-ciclopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-hidroximetil-indol.

15. Una solución de 14,7 g de hidróxido de sodio en 300 cc de agua se añade con agitación y en una atmósfera de nitrógeno a una solución de 37,3 g de 4-hidroxi-2-hidroximetil-indol en 100 cc de dioxano, y seguidamente se añaden 57,5 cc de epiclorhidrina. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas más, se extrae 4 veces con cloruro de metileno, y las capas orgánicas combinadas que han sido secadas sobre sulfato de magnesio se concentran mediante evaporación a presión reducida.
- 20.
- 25.

30. 12,9 g del residuo se recogen en 45 cc de dioxano y 20 cc de ciclopropilamina, y la mezcla se calienta hasta ebullición durante 20 horas. La solución se evapora hasta sequedad a presión reducida, el residuo se sacude 3 veces entre acetato de etilo y una solución normal



371967

- de ácido tartárico, y las fases combinadas de ácido tartárico se alcalinizan con hidróxido de sodio 5 normal. La mezcla de la reacción se extrae luego con cloruro de metileno, los extractos se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida. Se obtiene el compuesto del título con un P.F. de 137-140° mediante recristalización del residuo de la evaporación de acetato de etilo.
5. Reacción cromática de Keller (0,2 mg): azul violeta oscuro.
10. Reacción cromática de Van Urk (1 mg): violeta opaco.
- EJEMPLO 17: 4-(2-hidroxi-3-pentilamino terc.-propoxi)-2-hidroximetil-indol.
- Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 16, excepto que se usa pentilamina terc. en lugar de ciclopropilamina. El hidrogenmaleato del compuesto del título cristaliza de etanol/acetona/acetato de etilo en cristales con un P.F. de 123-129°.
15. Reacción cromática de Keller (0,2 mg): pardo violeta.
20. Reacción cromática de Van Urk (1 mg): violeta.
- EJEMPLO 18: 4-[2-hidroxi-3-(3-pentilamino)propoxi]-2-hidroximetil-indol.
- Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 16, excepto que se usa 3-pentilamina en lugar de ciclopropilamina. El compuesto del título cristaliza de acetato de etilo: P.F. 126-127°.
25. Reacción cromática de Keller (0,2 mg): pardo,
- Reacción cromática de Van Urk (1 mg): violeta claro.
- EJEMPLO 19: 4-[3-(1-adamantilamino)-2-hidroxi-propoxi]-2-hidroximetil-indol.
- 30.



Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 16, excepto que se usa 1-adamantilamina en lugar de ciclopropilamina. El compuesto del título cristaliza de etanol; P.F. 199-201°.

- 5. Reacción cromática de Keller (0,2 mg): violeta, Reacción cromática de Van Urk (1 mg): violeta-azul oscuro.

EJEMPLO 20: 4-(3-ciclopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-hidroximetil-indol.

- 10. Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 16, excepto que se usa epiyodhidrina en lugar de epiclorhidrina. El compuesto del título que se obtiene es idéntico al producto producido de acuerdo con el Ejemplo 16. P.F. 137-140° después de cristalizar de acetato de etilo.

EJEMPLO 21: 4-(2-Hidroxi-3-pentilamino terc.-propoxi)-2-hidroximetil-indol.

- 20. Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 17, excepto que se usa epibromhidrina en lugar de epiclorhidrina. El compuesto que se obtiene es idéntico al producto producido de acuerdo con el Ejemplo 17, P.F. 123-129° después de cristalizar de etanol/acetona/acetato de etilo.

EJEMPLO 22: 4-[2-hidroxi-3-(3-pentilamino)propoxi]-2-hidroximetil-indol.

- 25. Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 18, excepto que se usa epifluorhidrina en lugar de epiclorhidrina. El compuesto del título que se obtiene es idéntico al producto producido de acuerdo con el Ejemplo 18. P.F. 126-127° después de cris
- 30.



371967

talizar de acetato de etilo.

Mediante un procedimiento análogo a aquellos descritos en los Ejemplos precedentes, pueden elaborarse los siguientes compuestos:

5. Ester metílico del ácido 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)indol-2-carboxílico.

Ester etílico del ácido 4-(3-butilamino terc.-2-hidroxi-propoxi)indol-2-carboxílico.

10. 4-(3-metilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-hidroximetil-indol.

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

Ester isopropílico del ácido 4-(2-hidroxi-2-isopropilamino-propoxi)indol-2-carboxílico.

15. Ester isopropílico del ácido 4-(3-butilamino terc.-2-hidroxi-propoxi)indol-2-carboxílico.

EJEMPLO 23: Preparación galénica: tabletas.

Ester etílico del ácido 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)indol-2-carboxílico.....	0,0200	g
Estearato de magnesio.....	0,0010	g
Polivinil-pirrolidona.....	0,0040	g
Talco.....	0,0080	g
Almidón de maíz.....	0,0100	g
Lactosa.....	0,1535	g
Aceite de dimetilsilicona.....	0,0005	g
Glicol polietilénico 6000	0,0030	g
Para una tableta de -----	0,2000	g

20. El 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-2-hidroximetil-indol también puede usarse, por ejemplo, como material activo en lugar del éster etílico del ácido 4-(2-

- 371967



-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)indol-2-carboxílico, en cuyo caso se usan las mismas proporciones por volumen.

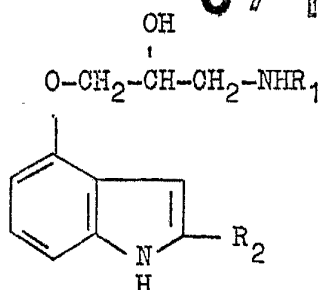
- N O T A -

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 unas Solicitudes de Patente, presentadas en Suiza, bajo los números y fechas siguientes: 30 de septiembre de 1968, nº 14591/68; 19 de marzo de 1969, nº 4131/69; 8 de julio de 1969, nº 10401/69; 9 de julio de 1969, nº 10465/69; 15. 16 de julio de 1969, nº 10837/69; 22 de julio de 1969, nº 11179/69; 23 de julio de 1969, nº 11264/69; 23 de julio de 1969, nº 11265/69; 23 de julio de 1969, nº 11266/69; 31 de julio de 1969, nº 11655/69; 4 de agosto de 1969, nº 11778/69; 4 de agosto de 1969, nº 11779/69; 5 de agosto de 1969, nº 11844/69, y, 11 de agosto de 1969, nº 12411/69, 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, 20. sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE INDOL, caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de indol, de fórmula I:

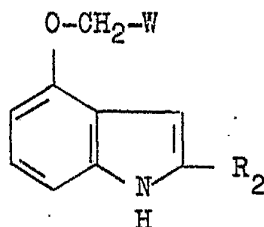


371967



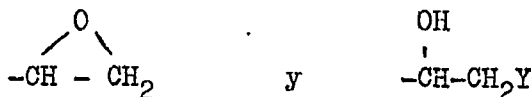
I

en donde R_1 significa un miembro del grupo formado por un radical alquilo inferior, un radical fenilalquilo de 8 a 10 átomos de carbono y un radical 1-adamantilo, y R_2 significa un miembro del grupo integrado por radicales hidroximetilo y alcóxicarbonilo inferior, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,



II

en donde R_2 tiene el significado anterior, y W significa un miembro del grupo formado por los grupos



10. en donde Y significa un átomo de halógeno, con un compuesto de fórmula III,



en donde R_1 tiene el significado arriba indicado, para obtener un compuesto de fórmula I.



2ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de indol, tal y como queda sustanciálmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 27 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

19 ENE. 1971

SANDOZ, A. G.,

GÓMEZ ACEBO Y MODESTO
a/o. Firmado: F. Hernández Ruiz