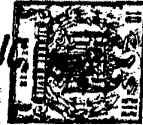


PATENTE DE INVENCION

Case 100-3116.

3700/RA/HW.

16 DIC



382074

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I.P.C.

CLASE 07 A61

SUBCLASE D K

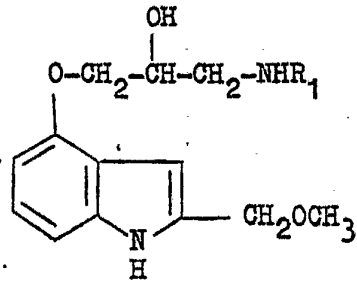
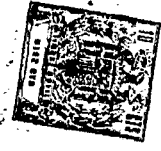
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE INDOL

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

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de indol de fórmula I,



I

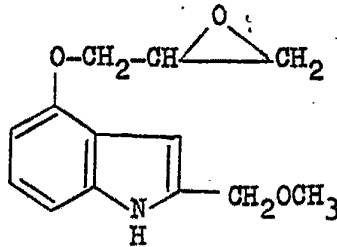
en donde R₁ es alquilo inferior, cicloalquilo de 3 ó 4 átomos de carbono, ó 3-fenilpropilo, así como con procedimientos para la producción de los mismos.

5.

Los compuestos preferidos de fórmula I, en donde R₁ es alquilo inferior, son aquellos en donde el radical alquilo es ramificado o compacto, especialmente los que son ramificados en el átomo de carbono α , por ejemplo el grupo isopropilo, butilo sec., butilo terc., 3-pentilo o pentilo terc.

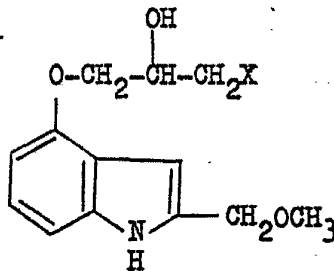
10.

De acuerdo con la invención los nuevos compuestos de fórmula I se obtienen reaccionando 4-(2,3-epoxipropoxi)-2-metoximetil-indol de fórmula IIa



IIa

o un compuesto de fórmula IIb,



IIb

15.

en donde X es halógeno, o una mezcla del compuesto de fórmula IIa y un compuesto de fórmula IIb, en adelante denominados



compuestos de fórmula II, con un compuesto de fórmula III,



III

en donde R_1 tiene el significado arriba indicado.

5. La reacción de los compuestos de fórmula II con los compuestos de fórmula III de acuerdo con el procedimiento de la invención, se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un hidrocarburo aromático tal como benceno o tolueno, o un éter cíclico tal como dioxano, y tiene una duración de aproximadamente 2 a 24 horas. La temperatura de la reacción puede fluctuar entre 20° y 150°C; la reacción se efectúa preferentemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción y al reflujo. En los compuestos de fórmula IIb X preferentemente significa cloro o bromo.

10. La mezcla de la reacción obtenida de acuerdo con el procedimiento puede seguirse elaborando, por ejemplo concentrando 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 y que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, tal como etilacetato, neutralizando la fase acuosa ácida, por ejemplo con una solución acuosa de carbonato de sodio, recogiendo los productos básicos liberados en un disolvente orgánico inerte tal como cloruro de metileno, y luego concentrando mediante evaporación la fase orgánica que ha sido separada y secada, de preferencia a presión reducida.

15. Los compuestos de fórmula II son nuevos. Estos pueden producirse, por ejemplo, reaccionando 4-hidroxi-2-metoximetil-indol con epihalohidrinas, de preferencia epiclorhidrina o epibromhidrina. El 4-hidroxi-2-metoximetil-indol se usa



convenientemente como sal de amonio o de metal alcalino, por ejemplo como sal sódica, o se reacciona con la epihalohidrina en presencia de una base tal como piperidina.

5.

Después de separar el exceso de epihalohidrina mediante destilación o de concentrar completamente la mezcla de la reacción mediante evaporación, facultativamente en vacío, el residuo (mezcla de los compuestos de fórmulas IIa y IIb) puede usarse como tal para la reacción siguiente sin mayor purificación.

10.

Como las moléculas de epihalohidrina tienen dos posiciones reactivas, se obtiene una mezcla de los compuestos de fórmulas IIa y IIb, la cual, sin embargo, proporciona el mismo producto final cuando se usa en el procedimiento. Por lo tanto, no es necesario efectuar una separación de la mezcla, aunque

15.

ésto puede efectuarse facilmente (por ejemplo mediante cromatografía).

20.

El 4-hidroxi-2-metoximetil-indol hasta ahora desconocido, usado como material inicial, puede producirse eterificando 4-benciloxi-2-hidroximetil-indol con diazometano, en presencia de trifluoruro de boro, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un éter de cadena abierta o cíclico, y desbencilando a continuación el 4-benciloxi-2-metoximetil-indol resultante, mediante hidrogenación catalítica.

25.

El 4-benciloxi-2-hidroximetil-indol puede obtenerse, por ejemplo, reduciendo ácido 4-benciloxi-indol-2-carboxílico con un hidruro complejo de un metal alcalino, tal como hidruro de litio-aluminio o dihidro-bis-(2-metoxietoxi)-aluminato de sodio, en un disolvente inerte.

30.

Se usa un éter cíclico o de cadena abierta, tal como dioxano o tetrahidrofurano, como disolvente inerte para la re-



ducción con los hidruros complejos arriba indicados; la reducción se efectúa preferentemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción.

5. En cuanto no se describa la producción de los materiales iniciales, éstos son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos conocidos, o en forma análoga al procedimiento descrito en la presente Memoria o a procedimientos conocidos.

10. Los derivados de indol de fórmula I y sus sales no han sido descritos hasta ahora en la literatura. Estos se caracterizan por propiedades farmacodinámicas interesantes y, por lo tanto, su uso está indicado como medicamentos.

15. Los compuestos exhiben una inhibición del efecto inotrópico positivo de la adrenalina en el atrio aislado y latiendo espontáneamente de cobayas, este efecto antagonístico apareciendo a una concentración del baño de 0,005 a 20 mg por litro. A una dosis a partir de 0,004 mg/kg de peso del cuerpo conducen a una fuerte inhibición de la hipotensión causada por el isoproterenol $\lceil 1-(3,4\text{-dihidroxifenil})-2\text{-isopropilamino-}$

20. $\text{etanol} \rceil$ en el gato narcotizado, y a dosis más elevadas también conducen a una inhibición del aumento de la frecuencia cardíaca causada por el isoproterenol. Por lo tanto, los compuestos ejercen un efecto bloqueador sobre los receptores β -adrenérgicos vasculares. En vista de su efecto antiarrítmico, el uso

25. de los compuestos está indicado además en el tratamiento de desordenes del ritmo cardíaco. Las dosis que se apliquen varían naturalmente, dependiendo del compuesto que se use, el modo de aplicación y la condición que se ha de tratar. Sin embargo, generalmente se obtienen resultados satisfactorios en animales

30. de ensayo con una dosis de 0,005 a 0,6 mg/kg de peso del cuer-



po. Para los mamíferos más grandes la dosificación diaria indicada es de aproximadamente 10 a 400 mg. Para aplicación oral las unidades de dosificación contienen aproximadamente 3 a 200 mg de los nuevos compuestos, aparte de diluyentes o materiales de soporte líquidos o sólidos.

5.

En los siguientes Ejemplos que ilustran la invención sin limitar su alcance en forma alguna, todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados y son sin corregir.

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

10.

Una solución de 8,3 g de 4-hidroxi-2-metoximetil-indol en 35 cc de dioxano se añade con agitación y en una atmósfera de nitrógeno a una solución de 1,92 g de hidróxido de sodio en 35 cc de agua, y a continuación se añaden 8,9 g de epiclorhidrina. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 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.

15.

20.

10,6 g del residuo aceitoso se calientan hasta ebullición durante 6 horas con 25 cc de isopropilamina en 75 cc de dioxano. A continuación la mezcla de la reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida, el residuo se sacude 3 veces entre etilacetato y una solución normal de ácido tartárico, y a las fases combinadas de ácido tartárico se les añade una solución 5 normal de hidróxido de sodio hasta que se obtiene una reacción alcalina. A continuación 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. El compuesto del título

25.

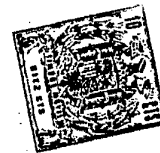
30.

- 7 382074



cristaliza de etilacetato en agujas con un P.F. de 114-116°. Reacción cromática de Keller (0,2 mg): violeta oscuro, reacción cromática de Van Urk (1 mg) : violeta.

5. El 4-hidroxi-2-metoximetil-indol (aceitoso), usado como material inicial, se obtiene mediante desbencilación de 4-benciloxi-2-metoximetil-indol (P.F. 84-86° de éter) con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio al 5 % sobre óxido de aluminio. El 4-benciloxi-2-metoximetil-indol se produce mediante eterificación de 4-benciloxi-2-hidroximetil-indol (P.f. 109-111° de benceno) con diazometano en presencia de eterato de trifluoruro de boro en solución etérea. El 4-benciloxi-2-hidroximetil-indol se obtiene mediante reducción de ácido 4-benciloxi-indol-2-carboxílico con hidruro de litio-aluminio en dioxano hirviente.
- 10.
15. EJEMPLO 2: 4-(2-Hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-2-metoximetil-indol.
- Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, excepto que se usa epifluorhidrina en lugar de epiclorhidrina. Se obtiene el compuesto del título
20. que es idéntico al producto producido de acuerdo con el Ejemplo 1. P.F. 114-116° después de cristalizar de etilacetato.
- EJEMPLO 3: 4-(2-Hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-2-metoximetil-indol.
- Este compuesto se obtiene en forma análoga a la
25. descrita en el Ejemplo 1, excepto que se usa epiyodhidrina en lugar de epiclorhidrina. Se obtiene el compuesto del título que es idéntico al producto producido de acuerdo con el Ejemplo 1. P.F. 114-116° después de cristalizar de etilacetato.
- EJEMPLO 4: 4-(2-Hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-2-metoximetil-indol.
- 30.



20 g de 4-hidroxi-2-metoximetil-indol, 150 cc de epiclorhidrina y 3 gotas de piperidina se calientan hasta ebullición durante 5 horas. El exceso de epiclorhidrina se separa mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se reacciona con isopropilamina tal como se describe en el Ejemplo 1. Se obtiene el compuesto del título que es idéntico al producto producido de acuerdo con el Ejemplo 1. P.F. 114-116° después de cristalizar de etilacetato.

5.

EJEMPLO 5: 4-(2-Hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-2-metoximetil-indol.

10.

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4, excepto que se usa epibromhidrina en lugar de epiclorhidrina. Se obtiene el compuesto del título que es idéntico al producto producido de acuerdo con el Ejemplo 1. P.f. 114-116° después de cristalizar de etilacetato.

15.

Se repiten los métodos de producción descritos en los Ejemplos 1 a 5, excepto que se usa como material inicial en cada caso el compuesto correspondiente de fórmula II y compuesto de fórmula III, con lo cual se obtienen los siguientes compuestos de fórmula I:

20.

Compuesto de fórmula I	R ₁	P.F.	Disolvente de recrystalización
Ejemplo 6	butilo terc.	106-107°	etilacetato
Ejemplo 7	ciclopropilo	95-97°	éter/éter de petróleo
Ejemplo 8	3-pentilo (oxalato)	152-154°	etanol/etilacetato

25.

N O T A

=====

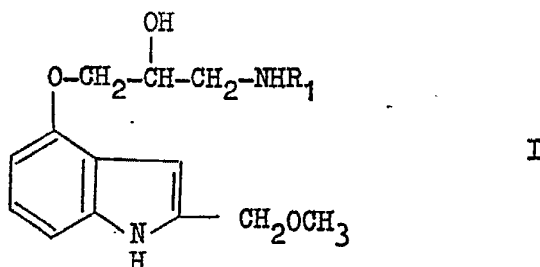
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse

30.

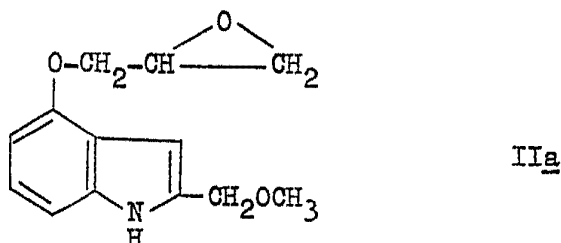


- constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de patente presentadas en Suiza
5. con los nos. y fechas: 11.365/69 de 25 de julio de 1.969 y 7.795/70 de 26 de mayo de 1.970, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en
10. España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE INDOL; caracterizándose por lo siguiente:

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



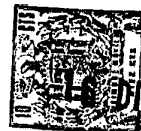
15. en donde R_1 es alquilo inferior, cicloalquilo de 3 ó 4 átomos de carbono, ó 3-fenilpropilo, caracterizado porque se reacciona 4-(2,3-epoxipropoxi)-2-metoximetil-indol de fórmula IIa,



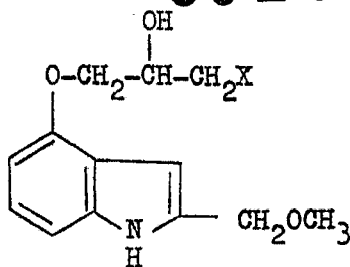
o un compuesto de fórmula IIb,

ky.

382074



16 DIC. 1972



IIb

en donde X es halógeno, o una mezcla del compuesto de fórmula IIa y un compuesto de fórmula IIb, con un compuesto de fórmula III,

5.



III

en donde R₁ tiene el significado arriba indicado.

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

10.

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

Madrid,

16 DIC. 1972

SANDOZ A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEX

Pr. p. Firmado: L. Goeta Fernández

[Handwritten signature]

[Handwritten mark]