

PATENTE DE INVENCION

Case 100-3118.

3700/RA/HW.

382407



SECCION TECNICA	
REGISTRACION S. P. C.	
CLASE	C 07 A 61
SUBCLAS	D K

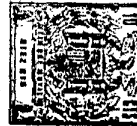
## Memoria Descriptiva

sobre:

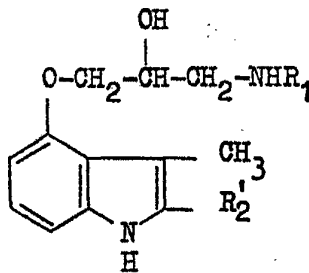
PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS  
INDOLICOS.

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

La presente invención se relaciona con un  
procedimiento para preparar nuevos derivados indólicos  
de fórmula Ia,



382407



Ia

en donde  $R_1$  es alquilo inferior, cicloalquilo de 3 ó 4 átomos de carbono, o 3-fenilpropilo, y  $R_2'$  es metilo, hidroximetilo, metoximetilo o alcóxicarbonilo.

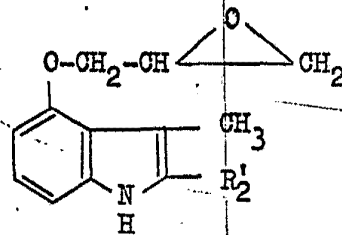
5

Los compuestos preferidos de fórmula Ia, en donde  $R_1$  es alquilo inferior, son aquellos en donde el radical alquilo es ramificado o compacto, especialmente los que tienen la ramificación en el átomo de carbono  $\alpha$ , por ejemplo el radical isopropilo, butilo sec., butilo terc., pentilo terc. o 3-pentilo.

10

De acuerdo con la invención los nuevos derivados indólicos de fórmula Ia se obtienen

reaccionando un compuesto de fórmula IIa,

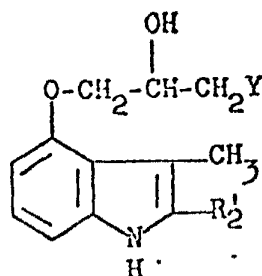


IIa

en donde  $R_2'$  tiene el significado arriba indicado.



o un compuesto de fórmula IIb,



IIb

en donde Y es halógeno, y

$R_2'$  tiene el significado arriba indicado,

o una mezcla de los compuestos de fórmulas IIa y IIb,

5 en adelante denominados compuestos de fórmula II,

con un compuesto de fórmula III,



III

en donde  $R_1$  tiene el significado arriba indicado.

Las sales o sales de adición de ácido pueden producirse en forma conocida a partir de las bases libres o ácidos y vice versa.

15 La producción de los nuevos compuestos puede efectuarse, por ejemplo, como sigue:

La reacción de los compuestos de fórmula II con 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 en un éter cíclico tal como dioxano, y tiene una duración de aprox. 2 a 24 horas. La temperatura de la reacción puede fluctuar entre 20° y 150°C; la reacción se

20

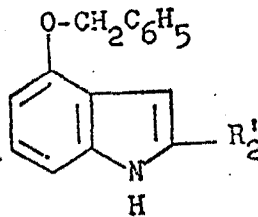




Después de separar el exceso de epihalohidrina mediante destilación o de concentrar la mezcla de la reacción completamente mediante evaporación, facultativamente en vacío, el residuo (mezcla de los compuestos de fórmulas IIa y IIb) puede usarse para la reacción siguiente sin purificación adicional.

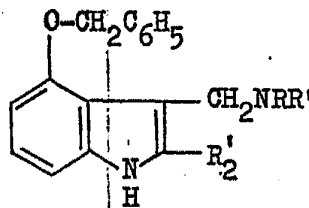
Como las moléculas de epihalohidrina tienen dos posiciones reactivas, se obtiene una mezcla de los compuestos de fórmulas IIa y IIb, la que, sin embargo, proporciona el mismo producto final cuando se usa el procedimiento. Por lo tanto, no es necesario efectuar una separación de la mezcla, aunque esto puede efectuarse fácilmente (por ejemplo mediante cromatografía).

Los compuestos de fórmula X son nuevos. Estos pueden producirse, por ejemplo, mediante aminometilación de un compuesto de fórmula XVII,

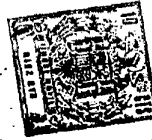


XVII

en donde  $R_2$  tiene el significado arriba indicado, y subsiguiente hidrogenación de la base de Mannich resultante de fórmula XVIII,



XVIII

**382407**

en donde R, R' y R<sub>2</sub>' tienen los significados arriba indicados.

La aminometilación puede efectuarse bajo las condiciones de una reacción de Mannich. La hidrogenación de los compuestos de fórmula XVIII puede efectuarse, por ejemplo, como sigue;

5                    los compuestos de fórmula XVIII se hidrogenan en presencia de un catalizador, preferentemente un catalizador de paladio, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo etilacetato, un éter cíclico o de cadena abierta tal como tetrahidrofurano, o un alcohol inferior tal como  
10                    metanol o etanol. La hidrogenación se efectúa preferentemente a temperatura ambiente y a presión normal. Una vez finalizada la hidrogenación, se separa el catalizador mediante filtración.

Los compuestos de fórmula XVII son nuevos con la excepción del 4-benciloxi-2-metilindol.

15                    El 4-benciloxi-2-hidroximetilindol puede producirse mediante reducción de ácido 4-benciloxi-indol-2-carboxílico, por ejemplo con hidruro de litio-aluminio o dihidro-bis-(2-metoxi-etoxi)-aluminato de sodio, en un disolvente orgánico inerte tal como dioxano o benceno.

20                    El 4-benciloxi-2-metoximetilindol puede obtenerse, por ejemplo, mediante esterificación de 4-benciloxi-2-hidroximetilindol con diazometano en presencia de trifluoruro de boro en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un éter cíclico o de cadena abierta, tal como éter dietílico.



382407

Los ésteres correspondientes se obtienen mediante esterificación de ácido 4-benciloxi-indol-2-carboxílico de acuerdo con procedimientos conocidos.

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 a los procedimientos descritos en la presente Memoria o a procedimientos conocidos.

10 Los derivados indólicos de fórmula Ia y sus sales o sales de adición de ácido, farmacológicamente toleradas, se caracterizan por propiedades farmacodinámicas interesantes y, por lo tanto, su uso está indicado como medicamentos.

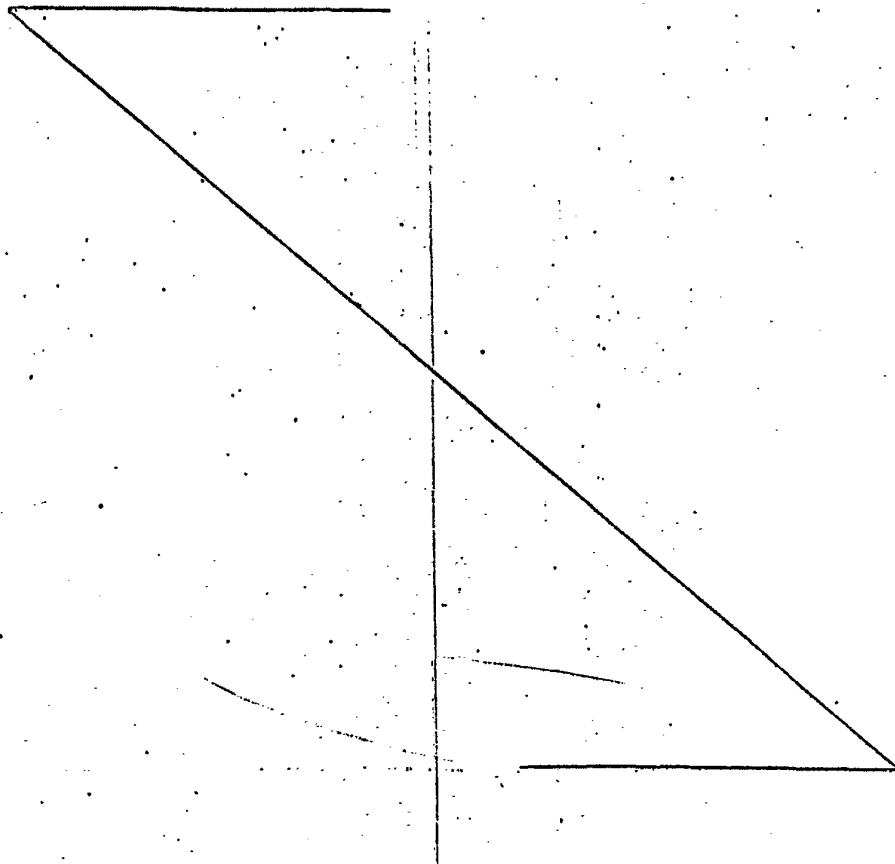
15 En el atrio de conejillos de Indias, aislado y latiendo espontáneamente, exhiben una inhibición del efecto inotrópico positivo de la adrenalina, este efecto antagonístico apareciendo a concentraciones del baño desde 0,005 a 0,6 mg por litro. En el animal narcotizado (gato) conducen a una fuerte inhibición de la hipotensión causada por el isoproterenol [ 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-isopropilamincetanol ] a una dosis de 0,004 mg/kg de peso del cuerpo, pero 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  $\beta$  adrenérgicos, vasculares. Debido a su efecto anti-  
20 arítmico, están indicados además para usarse en el tratamiento de desórdenes del ritmo cardíaco. Las dosis que se usen variarán naturalmente dependiendo del tipo de compuesto usado, el modo de  
25



**382407**

aplicación y la condición que se ha de tratar. Sin embargo, generalmente se obtienen resultados satisfactorios en animales de ensayo con una dosis de 0,004 a 0,6 mg/kg de peso del cuerpo; en caso necesario, esta dosis puede aplicarse en 2 a 3 porciones o en forma de preparación de acción prolongada. Para mamíferos más grandes, la dosificación diaria es de aprox. 5 a 100 mg. Las dosis parciales para aplicación oral contienen aprox. 1,5 a 50 mg de los nuevos compuestos aparte de diluyentes o materiales de soporte líquidos o sólidos.

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





382407

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

Una solución de 8,1 g de 2,3-dimetil-4-hidroxi-indol en 35 cc de dioxano se añade a una solución de 2,01 g de hidróxido de sodio en 35 cc de agua, en una atmósfera de nitrógeno y mientras se agita, y a continuación se añaden 9,3 g de epíclorhidrina diluida con 25 cc de dioxano/agua (1:1). 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. El residuo aceitoso resultante de 2,3-dimetil-4-(2,3-epoxipropoxi)indol, sin caracterización, se calienta hasta ebullición durante 15 horas con 30 cc de isopropilamina en 70 cc de dioxano absoluto. La mezcla de la reacción se evapora luego 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 cristaliza como maleato de etanol/etilacetato y tiene un P.F. de 151-153°.

El 2,3-dimetil-4-hidroxi-indol, requerido como material inicial, se obtiene como sigue:



382407

4-Benciloxi-2-metilgramina se cuaterniza con yoduro de metilo (P.F. 203-205°) y a continuación se reduce con hidruro de litio-aluminio en dioxano a 90° para dar 2,3-dimetil-4-benciloxi-indol (prismas de etilacetato, P.F. 125-127°). La  
5 desbencilación del 2,3-dimetil-4-benciloxi-indol con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio al 5 % sobre óxido de aluminio proporciona 2,3-dimetil-4-hidroxi-indol, el que cristaliza de benceno en prismas con un P.F. de 100-104°.

La 4-benciloxi-2-metilgramina, requerida como material  
10 inicial, se obtiene como sigue:

Dimetilamida de ácido 4-benciloxi-indol-2-carboxílico se reduce en tetrahidrofurano hirviendo con hidruro de litio-aluminio para dar 4-benciloxi-2-dimetilaminometilindol (P.F. 116-118°). La cuaternización de este compuesto con yoduro de  
15 metilo y la subsiguiente desaminación con hidruro de litio-aluminio en dioxano hirviendo proporciona 4-benciloxi-2-metilindol (prismas de éter/éter de petróleo, P.F. 88-90°), el que se convierte con solución de formaldehído y dimetilamina en alcohol/ácido acético glacial, en la 4-benciloxi-2-metilgramina, cuyo  
20 clorhidrato tiene un P.F. de 185-187° después de cristalizar de etanol.

EJEMPLO 2: 2,3-Dimetil-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)indol

10 g de 2,3-dimetil-4-hidroxi-indol y 75 cc de epíclorhidrina se calientan hasta ebullición durante 5 horas después  
25 de la adición de 2 gotas de piperidina. El exceso de epíclorhidrina

382407



se separa mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se reacciona con isopropilamina en la forma descrita en el Ejemplo 1.

5 EJEMPLO 3: Ester etílico del ácido 4-[2-hidroxi-3-(3-pentilamino)-pronoxi]-3-metilindol-2-carboxílico

El compuesto del título se obtiene como aceite viscoso en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 ó 2, a partir del éster etílico del ácido 4-hidroxi-3-metilindol-2-carboxílico, usando 3-pentilamina en lugar de isopropilamina; el hidrogenmaleato del compuesto del título cristaliza de etanol/éter en cubos con un P.F. de 153-155°.

El éster etílico del ácido 4-hidroxi-3-metilindol-2-carboxílico, usado como material inicial, se produce como sigue:

15 La esterificación del ácido 4-benciloxi-indol-2-carboxílico con etanol proporciona el éster etílico correspondiente (P.F. 168-170°). El éster etílico del ácido 4-benciloxi-indol-2-carboxílico se convierte con formaldehído, dimetilamina y ácido acético glacial en solución etanólica, en el éster etílico del ácido 4-benciloxi-3-dimetilaminometilindol-2-carboxílico  
20 (P.F. 115-117° de benceno/éter de petróleo, P.F. del clorhidrato 205-207° de etanol), y el éster etílico del ácido 4-hidroxi-3-metilindol-2-carboxílico se produce ya sea directamente con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio (5 % de Pd sobre carbón vegetal), o el metyoduro de la base de Mannich  
25 arriba indicada se reduce en solución etanólica con borohidruro



382407

de sodio para dar éster etílico del ácido 4-benciloxi-3-metil-  
indol-2-carboxílico (P.F. 149-150° en cubos de benceno), y éste  
se desbencila a continuación con hidrógeno en presencia de un  
catalizador de paladio (5 % de Pd sobre carbón vegetal), para dar  
5 éster etílico del ácido 4-hidroxi-3-metilindol-2-carboxílico  
(P.F. 160-162° de etanol).

EJEMPLO 4: Ester etílico del ácido 4-[2-hidroxi-3-(3-ventilamino)-  
propoxi]-3-metilindol-2-carboxílico

10 El compuesto del título (P.F. 153-155°) se produce en  
forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 5: Ester etílico del ácido 4-(3-ciclopropilamino-2-  
hidroxipropoxi)-3-metilindol-2-carboxílico

Este compuesto (P.F. del chlorhidrato 228-231°) se  
produce en forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

15 EJEMPLO 6: Ester metílico del ácido 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-  
propoxi)-3-metilindol-2-carboxílico

Este compuesto (P.F. 122-124°) se produce en forma análoga  
al procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

20 EJEMPLO 7: Ester etílico del ácido 4-(3-butilamino terc.-2-  
hidroxipropoxi)-3-metilindol-2-carboxílico

Este compuesto (P.F. del maleato de hidrógeno 96-100°)  
se produce en forma análoga al procedimiento descrita en el  
Ejemplo 1.

382407



EJEMPLO 8: 4-(2-Hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-  
2-hidroximetil-3-metilindol [procedimiento a)]

El compuesto del título, con un P.F. de 150-152°, se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 a partir de  
5 4-hidroxi-2-hidroximetil-3-metilindol.

El 4-hidroxi-2-hidroximetil-3-metilindol, usado como material inicial, puede producirse, por ejemplo, como sigue:

El 4-benciloxi-2-hidroximetilindol se convierte con formaldehído, dimetilamina y ácido acético glacial en solución  
10 etanólica, en la 4-benciloxi-2-hidroximetilgramina (P.F. 127-129°, cristalización de etanol) y a continuación se reduce con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio (5 % de Pd sobre carbón vegetal), para dar el 4-hidroxi-2-hidroximetil-3-metilindol con un  
P.F. de 135-136° de etilacetato.

15 El 4-hidroxi-2-hidroximetil-3-metilindol también puede obtenerse convirtiendo éster etílico del ácido 4-benciloxi-indol-2-carboxílico de acuerdo con el procedimiento de Mannich arriba indicado en éster del ácido 4-benciloxi-3-dimetilaminometilindol-2-carboxílico (P.F. del clorhidrato 205-207°, cristalización de  
20 etanol), cuaternizando el éster resultante con yoduro de metilo para dar el metyoduro, reduciendo éste con hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano para dar el 4-benciloxi-2-hidroximetil-3-metilindol (P.F. 129-131° de cloruro de metileno) y desbencilando finalmente con hidrógeno en presencia de un catali-  
25 zador de paladio (5 % de Pd sobre óxido de aluminio).



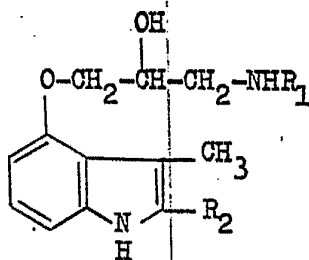
382407

NOTA

5 Describa suficientemente la naturaleza del inven-  
to, así como la manera de realizars en la práctica, debe  
hacerse constar que las disposiciones anteriormente indica-  
das son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto  
no alteren su principio fundamental. También se hace cons-  
tar que el invento corresponde a dos solicitudes de patente  
presentadas en Suiza con los nos. y fechas: 11918/69 de  
5 de agosto de 1969 y 9536/70 de 24 de junio de 1970, aco-  
10 giéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Con-  
venios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye  
la esencia del referido invento por lo que se solicita Pa-  
tente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIE-  
NTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS INDOLICOS; caracterizán-  
dose por lo siguiente:

15

1.- Procedimiento para la producción de derivados  
indólicos, de fórmula Ia,

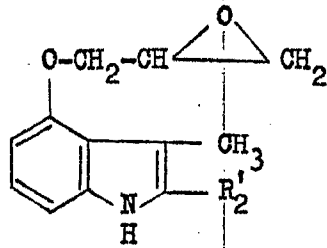


20

en donde  $R_1$  es alquilo inferior, cicloalquilo de 3 ó 4 áto-  
mos de carbono, o 3-fenilpropilo, y  $R_2$  es metilo, hidroximetilo,  
metoximetilo o alcóxicarbonilo; caracterizado porque  
se hace reaccionar un compuesto elegido entre un compuesto  
de fórmula IIa

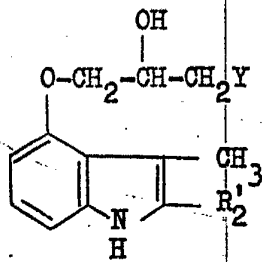


382407



IIa

en donde  $R_2'$  tiene el significado arriba indicado,  
un compuesto de fórmula IIb,



IIb

en donde Y es halógeno, y  $R_2'$  tiene el significado arriba  
indicado, y una mezcla de los compuestos de fórmulas IIa  
y IIb, con un compuesto de fórmula III,

5



III

en donde  $R_1$  tiene el significado arriba indicado.

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

10

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máqui-  
na por una sola cara.

Madrid,

29 DIC. 1972

SANDOZ A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET  
P. R. Elmstedt L. Costa Fernández