

20 D



PATENTE DE INVENCIÓN

Case 100-3267/I

3700/RA/HW.

389422

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE C 07  
SUBCLASE D

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

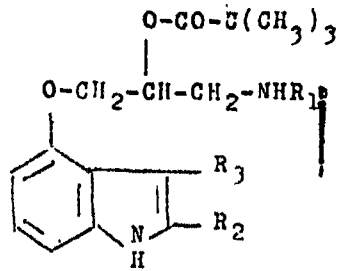
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL INDOL.

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

POOR  
QUALITY

M. 2

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar nuevos derivados de 4-(3-amino-2-pivaloiloiloxipropoxi)indol de fórmula I,



389422

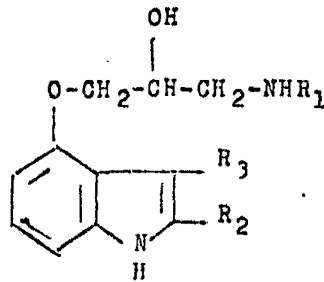
I

en donde R<sub>1</sub> es alquilo inferior, cicloalquilo de 3 ó 4 átomos de carbono o 3-fenilpropilo, y cada una de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es hidrógeno o metilo, y sales de adición de ácido de los mismos.

5 Cuando R<sub>1</sub> es alquilo inferior, entonces éste preferentemente contiene hasta 6 átomos de carbono.

10 Los compuestos de fórmula I, en donde R<sub>1</sub> es alquilo inferior, preferidos, son aquellos en donde el grupo alquilo es ramificado, especialmente en el átomo de carbono α, o compacto, p.ej. el grupo isopropilo, butilo sec., butilo terc., pentilo terc. o 3-pentilo.

De acuerdo con la invención se obtiene un compuesto de fórmula I o una sal de adición de ácido del mismo mediante acilación de un compuesto de fórmula II,



II

15 en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados arriba indicados, con anhídrido de ácido pivalico en presencia de ácido pivalico, y cuando se requiere una sal de adición de ácido, se convierte una base libre resultante en tal sal.

20 La producción de un compuesto de fórmula I o una sal de adición de ácido del mismo puede efectuarse, por ejemplo, como sigue:

389422



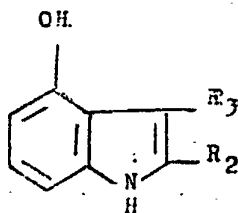
-3-

De acuerdo con este procedimiento de la invención se añade un exceso de ácido pivalico al compuesto de fórmula II, y después de la adición de un exceso de anhídrido de ácido pivalico, se agita la mezcla a temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente elevada durante varias horas.

La mezcla de la reacción puede seguirse elaborando, por ejemplo,virtiéndola sobre hielo, alcalinizándola con lejía o amoníaco, y extrayendo con un disolvente orgánico inerte, no mezclable con agua, p.ej. etilacetato, o un éster de cadena abierta o cíclico, tal como el éster dietílico. La elaboración posterior deberá efectuarse naturalmente con algo de cuidado con el fin de evitar la disociación del grupo éster pivaloiloxi.

b) La desbencilación de acuerdo con el procedimiento de la invención puede efectuarse mediante hidrogenación en presencia de un catalizador, preferentemente un catalizador de paladio, en un disolvente orgánico inerte, p.ej. etilacetato o ácido acético glacial, o un éster de cadena abierta o cíclico, tal como éster dietílico, y se efectúa convenientemente a temperatura ambiente y a presión normal. Una vez finalizada la hidrogenación, se separa el catalizador mediante filtración y se evapora el filtrado hasta sequedad.

Los compuestos de fórmula II son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos conocidos a partir de compuestos de fórmula IV,



IV

en donde  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba indicados, mediante reacción en un medio alcalino y en ausencia de oxígeno con epiclorhidrina o epibromhidrina, y reaccionando el producto de la reacción con la amina deseada de fórmula IVa

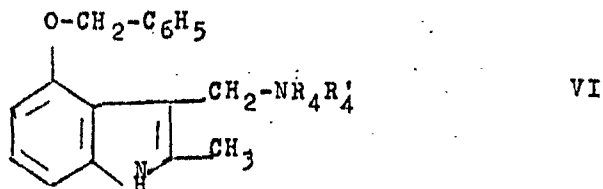
5



en donde  $R_1$  tiene el significado arriba indicado.

De los compuestos de fórmula IV, el 4-hidroxi-2,3-dimetil-indol es nuevo. Este puede producirse aminometilando 4-benciloxi-2-metilindol bajo las condiciones de una reacción de Mannich, para obtener un compuesto de fórmula VI,

10



en donde  $R_4$  y  $R'_4$  son alquilo inferior, y sometiendo el compuesto resultante de fórmula VI a la hidrogenación catalítica, por ejemplo en presencia de un catalizador de paladio en un alcohol inferior.

15

En cuanto no se describa particularmente la producción de los materiales iniciales, éstos son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos conocidos o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

20

Los compuestos de fórmula I y sales de adición de ácido de los mismos no han sido descritos hasta ahora en la literatura. Estos exhiben propiedades farmacodinámicas interesantes en ensayos con animales y, por lo tanto, su uso está indicado como medicamentos.

25

En el atrio aislado y latiendo espontáneamente




del conejillo de indias, los compuestos exhiben una inhibición del efecto inotrópico positivo de la adrenalina, este efecto antagonístico apareciendo con concentraciones del baño de 0,03 a 1 mg/litro. En el animal narcotizado (gato, perro) conducen a una inhibición fuerte y prolongada de la taquicardia e hipotensión causadas por el isoproterenol  $\gamma$  1-(3,4-dihidroxifenil)-2-isopropilaminoetanol $\gamma$ . Por lo tanto, los compuestos ejercen un efecto bloqueador prolongado sobre los receptores  $\beta_3$  adrenérgicos y su uso está especialmente indicado en el tratamiento de la Angina pectoris. Debido a su efecto antiaritmico, su uso está además indicado en el tratamiento de desórdenes del ritmo cardiaco. Las propiedades arriba indicadas son especialmente pronunciadas inter alia en el caso de 4-(3-isopropil-amino-2-pivaloiloxipropoxi)indol. Las dosis que se usen variarán naturalmente dependiendo del compuesto usado, el modo de aplicación y la condición se va a tratar. Sin embargo, generalmente se obtienen resultados satisfactorios de animales de ensayo con una dosis de 0,1 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 los mamíferos más grandes la dosificación diaria es de aprox. 10 a 500 mg. Las dosis únicas para aplicación oral contienen aprox. 3 a 250 mg de los nuevos compuestos, aparte de diluyentes o materiales de soporte líquidos ó sólidos.

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

EJEMPLO 1: 4-(3-Isopropilamino-2-pivaloiloxipropoxi)indol.

12,4 g de 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)

1389422 

indol se suspenden en 100 cc de ácido pivalico, y después de la adición de 10 cc de anhídrido de ácido pivalico, se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de la reacción se vierte sobre 250 g de hielo y se alcaliniza con amoniaco acuoso concentrado mientras se enfría. La mezcla de la reacción se extrae con éter, los extractos combinados de éter se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran mediante evaporación a presión reducida.

5

10

El maleato de hidrógeno del compuesto del título cristaliza de acetona en forma de cristales blancos con un P.F. de 123-126°.

EJEMPLO 2: 4-(3-Isopropilamino-2-pivaloiloxipropoxi)-2-metilindol.

15

20

25

Una mezcla de 50 g de 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-2-metilindol, 350 cc de ácido pivalico y 37,2 g de anhídrido de ácido pivalico se agita a temperatura ambiente hasta que el material se disuelve completamente, y a continuación se deja reposar durante 16 horas. La mezcla de la reacción se vierte sobre aprox. 500 g de hielo, se añaden aprox. 300 cc de éter, y a continuación se alcaliniza la mezcla con una solución acuosa de amoniaco al 10 % mientras se agita y se añade continuamente una cantidad adicional de hielo. La fase etérea se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra mediante evaporación a presión reducida. El compuesto del título aceitoso resultante se convierte luego en su malonato de hidrógeno y éste se recrystaliza de etanol/etilacetato; drusas con un P.F. de 132-134°.

EJEMPLO 3: 4-(3-Butilamino terc.-2-pivaloiloxipropoxi)indol.

30

2 g de 4-(3-butilamino terc.-2-hidroxipropoxi) indol se disuelven en 13,5 g de ácido pivalico, y después de

-7- | 389422



la adición de 1,5 g de anhídrido de ácido pivalico, la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 horas. La mezcla se vierte sobre hielo, se alcaliniza con amoníaco acuoso concentrado y se extrae con éter. Los extractos etéreos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran mediante evaporación a presión reducida.

El maleato de hidrógeno del compuesto del título cristaliza de etanol/etilacetato en forma de drusas con un P.F. de 155-157°.

El 4-(3-butilamino terc.-2-hidroxi-propoxi)indol, requerido como material inicial, se obtiene reaccionando 4-hidroxi-indol con epiclorhidrina para obtener 4-(2,3-epoxi-propoxi)indol (P.F. 65-67°, de benceno) y reaccionando este último con butilamina terc. en dioxano para obtener 4-(3-butilamino terc.-2-hidroxi-terc. en dioxano para obtener 4-(3-butilamino terc.-2-hidroxi-propoxi)indol (P.F. 170-171°, de etanol).

EJEMPLO 4: 4-(3-(3-Fenilpropilamino)-2-pivaloiloxi-propoxi)indol

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3, excepto que se usa el 4-(2-hidroxi-3-(3-fenilpropilamino)propoxi)indol correspondiente en lugar de 4-(3-butilamino terc.-2-hidroxi-propoxi)indol.

El oxalato del compuesto del título cristaliza de etanol/etilacetato y tiene un P.F. de 183-185°.

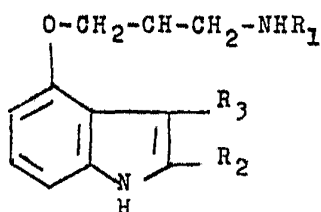
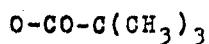
NOTA .-

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente citadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada



en Suiza nº 4379/70, de fecha de 24 de marzo de 1970, acogién-  
dose 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 Inven-  
5 ción por 20 años en España, sobre: " PROCEDIMIENTO PARA LA OB-  
TENCION DE DERIVADOS DEL INDOL "; caracterizándose por lo si-  
guiente:

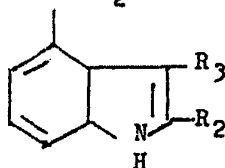
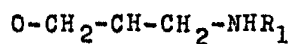
1.- Procedimiento para la obtención de derivados  
del indol, de fórmula I,



I

10 en donde  $R_1$  es alquilo inferior, cicloalquilo de 3 ó 4 átomos  
de carbono o 3-fenilpropilo, y cada una de  $R_2$  y  $R_3$  es hidrógeno  
o metilo, caracterizado porque se acila un compuesto de fórmula  
II,

OH



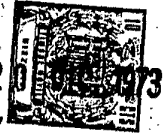
II

15 en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba indicados,  
con anhídrido de ácido píválico en presencia de ácido píválico,

2.- Procedimiento para la obtención de deriva-  
dos del indol, tal y como queda sustancialmente descrito en la  
presente Memoria e ilustrado.

-9-

389422



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

Madrid 20 DIC. 1973

SANDOZ. A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET

P. P. Firmado: L. Gaeta Fernández