



P.-52.099

Ø 5963/GL
Divisional II

16768

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de NOVO TERAPEUTISK LABORATORIUM A/S

entidad danesa

establecida en 115, Fuglebakkevej, Copenhague, Dinamarca.

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE INDOL"

(Clase Internacional CO7d)

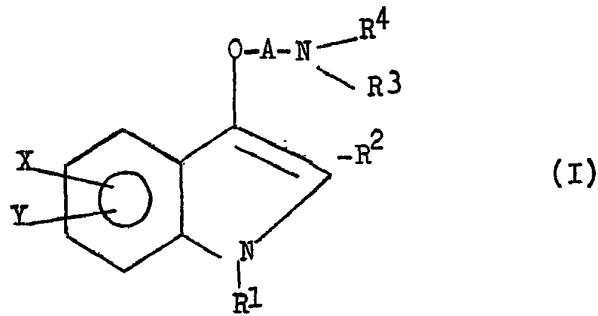
-1-

**POOR
QUALITY**



El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de indol terapéuticamente activos y a sus sales con ácidos fisiológicamente tolerables.

Los nuevos derivados de indol tienen la fórmula general I:



en donde X e Y, independientemente entre sí, representan hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior o alcoxi inferior;

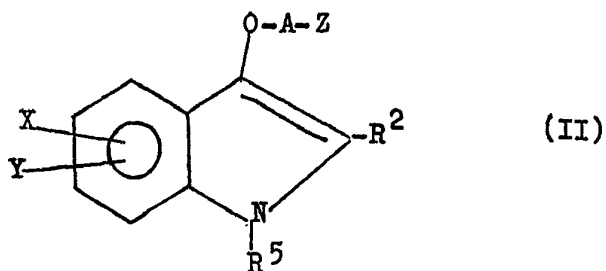
R^1 significa hidrógeno, alcoholo inferior o aralcoholo inferior; R^2 significa hidrógeno, alcoholo inferior, aralcoholo inferior o arilo; R^3 y R^4 , independientemente entre sí, representan hidrógeno, alcoholo inferior o aralcoholo inferior, o R^3 y R^4 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno unido a ellos, forman un anillo de pirrolidina o piperidina; y A es una cadena alcoholeno, recta o ramificada con 2 a 4 átomos de carbono, con la condición de que R^2 debe ser hidrógeno cuando R^1 es diferente de hidrógeno.

El procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de los anteriores compuestos de la fórmula



general I está caracterizado porque se hace reaccionar un derivado de indol de la fórmula general II

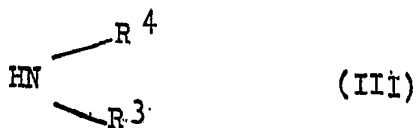
5



10

en donde X, Y, R² y A son como se han definido arriba, Z es un átomo de halógeno y R⁵ significa alcancilo inferior, alcoholo inferior o aralcoholo inferior, con la condición de que R² debe ser hidrógeno cuando R⁵ es alcoholo inferior o aralcoholo inferior, con un compuesto de la fórmula general III:

15



20

en donde R³ y R⁴ son como se han definido arriba, o con una sal por adición de ácido de éste, después de lo cual cuando se parte de un compuesto de la fórmula general II en que R⁵ es alcancilo inferior, se transforma éste en un compuesto de la fórmula general I en donde R¹ es hidrógeno.

25

La reacción de acuerdo con el invento se lleva

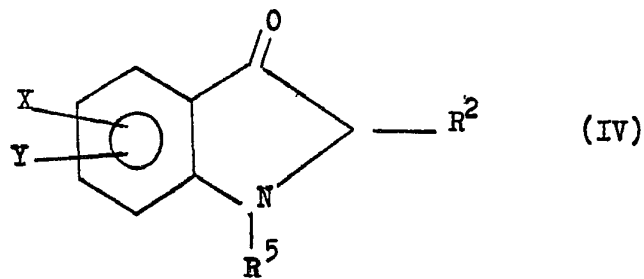


a cabo en un medio de reacción apropiado, por ejemplo dioxano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido, en presencia de un agente fijador de ácidos, por ejemplo carbonato de potasio o un exceso del compuesto III.

5

Los derivados de indol (II) pueden ser preparados, cuando R^5 es alcancilo inferior, por reacción de un derivado de indol de la fórmula general IV.

10

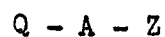


15

en donde X, Y y R^2 son como se han definido arriba y R^5 significa un grupo alcancilo inferior, con un compuesto de la fórmula general V

(V)

20



en donde A y Z son como se han definido arriba y Q significa un átomo de halógeno o un grupo arilsulfoniloxi.

25

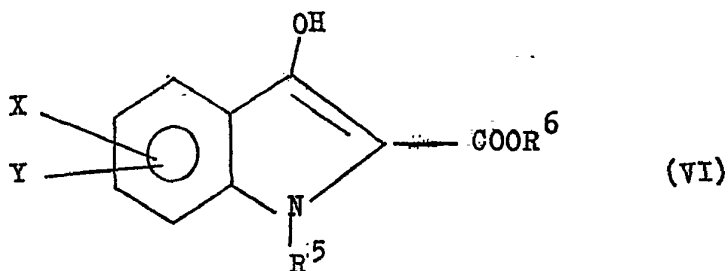
La reacción se lleva a cabo en un medio de reac-



ción tal como dimetilsulfóxido y en presencia de un agente fijador de ácidos, por ejemplo carbonato de potasio.

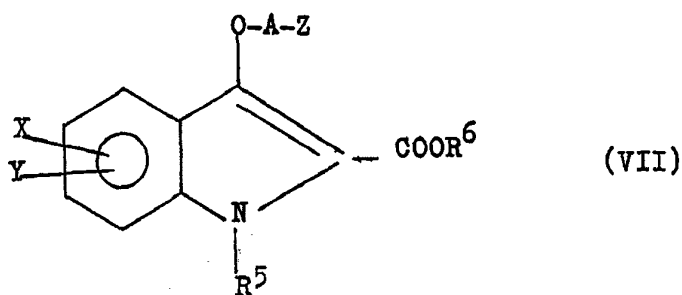
Los derivados de indol (II) pueden ser preparados, cuando R^5 es alcoholo inferior o aralcoholo inferior y R^6 es hidrógeno, del siguiente modo:

Un derivado de indol de la fórmula general VI



en donde X e Y son como se han definido arriba, R^5 significa alcoholo inferior o aralcoholo inferior y R^6 significa alcoholo inferior, es sometido a alcoholación con un compuesto de la fórmula general V en un medio de reacción apropiado, por ejemplo dimetilsulfóxido, en presencia, por ejemplo, de carbonato de potasio en calidad de agente fijador de ácidos.

El producto formado tiene la fórmula general VII:





16

1972

en donde X, Y, R⁵, R⁶, A y Z son como se han definido arriba; este producto es saponificado de manera de por sí conocida y el ácido carboxílico producido de este modo es descarboxilado por calentamiento a 150-200°C.

5 Los nuevos derivados de indol de la fórmula general I así como sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles poseen valiosas propiedades farmacológicas y por consiguiente tienen utilidad potencial para terapia humana, especialmente como agentes analgésicos e inhibidores
10 de la inflamación. Además, compuestos cuya preparación cae dentro del marco del presente invento y que poseen actividad sedante o estimulante pueden ser valiosos para el tratamiento de perturbaciones psíquicas.

Ejemplo 1.

15 Clorhidrato de 3-(2-isopentilaminoetoxi)-indol.

Una mezcla de 2,5 g de 1-acetil-3-(2-cloroetoxi)-indol y 4,6 g de isopentilamina en 25 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) fue agitada a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue vertida en 100 ml de agua-hielo y la emulsión resultante fue extraída dos veces cada vez con 50 ml
20 de acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo fue lavado con agua y secado. A partir de esta solución se evaporaron en vacío acetato de etilo e isopentilamina en exceso. El residuo fue disuelto en isopropanol y mezclado
25 a 25°C con una solución de cloruro de hidrógeno en isopro-



panol. Después de enfriamiento a 0-5°C se obtuvo clorhidrato de 3-(2-isopentilaminoetoxi)-indol, que después de recristalización en etanol tenía un p. de f. de 181-182°C. El rendimiento fue de 2,0 g (70%).

5 El material de partida, 1-acetil-3-(2-cloroetoxi)-indol, fue preparado del siguiente modo:

146 g de para-toluensulfonato de 2-cloroetilo fueron añadidos en el transcurso de 30 minutos a una solución agitada de 87,6 g de 1-acetilindoxilo de 156 g de carbonato de potasio en 550 ml de DMSO a 40°C. La mezcla de reacción fue agitada durante 24 horas más a 40°C, fue enfriada a 20-30°C y añadida a 3,5 litros de hielo-agua. La emulsión resultante fue extraída tres veces acada vez con 1,2 litros de acetato de etilo; el extracto en acetato de etilo fue secado, tratado con carbón vegetal y concentrado por evaporación en vacío. El residuo fue triturado con isopropanol a 10°C, obteniéndose 62 g (52%) de 1-acetil-3-(2-cloroetoxi)-indol de p. de f. 80-85°C.

20 De manera análoga se prepararon los siguientes compuestos.

Ejemplo 2.

Clorhidrato de 3-(2-bencilaminoetoxi)-indol de p. de f. 180-181°C con un rendimiento de 51%.

Ejemplo 3.

25 Clorhidrato de 3-(2-n-butylaminoetoxi)-indol.



de p. de f. 171-173°C con un rendimiento de 71%.

Ejemplo 4:

Clorhidrato de 3-(2-metilaminoetoxi)-indol.

5,0 g de 1-acetil-3-(2-cloroetoxi)-indol y 7,0 g de metilamina fueron disueltos en 50 ml de DMSO. Después de añadirse 0,1 g de yoduro de potasio la mezcla de reacción fué agitada en un frasco a presión durante 16 horas a 50°C. La mezcla de reacción fue tratada tal como se describe en el Ejemplo 1. Después de recristalización en isopropanol se obtuvieron 2,5 g (53%) de clorhidrato de 3-(2-metilaminoetoxi)-indol de p. de f. 142-143°C.

10

Ejemplo 5.

Clorhidrato de 3-(2-isopropilaminoetoxi)-indol

Una solución de 2,5 g de 1-acetil-3-(2-cloroetoxi)-indol y 3,1 g. de isopropilamina en 25 ml de DMSO fue agitada a 110°C durante 24 horas en un frasco a presión. La mezcla de reacción fue tratada tal como se describe en el Ejemplo 1, obteniéndose 1,8 g (71%) de clorhidrato de 3-(2-isopropilaminoetoxi)-indol de p. de f. 189-190°C.

15

20

Ejemplo 6.

Clorhidrato de 3-(2-ciclohexilaminoetoxi)-indol

Una solución de 2,5 g de 1-acetil-3-(2-cloroetoxi)-indol y 5,2 g de ciclohexilamina en 25 ml de DMSO fue mezclada con 0,1 g de yoduro de potasio y la mezcla de reac-

25



ción fue agitada a 110°C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue tratada del modo usual, obteniéndose 2,0 g (65%) de clorhidrato de 3-(2-ciclohexilaminoetoxi)-indol, de p. de f. 228-229°C.

Ejemplo 7.

Clorhidrato de 3-(2-ciclohexilaminoetoxi)-indol.

El clorhidrato de 3-(2-ciclohexilaminoetoxi)-indol de p. de f. 227-229°C fue preparado de acuerdo con un modo de procedimiento que era análogo al del Ejemplo precedente con la excepción de que la reacción se llevó a cabo en dioxano a reflujo durante 45 horas. El rendimiento fue de 32%.

Ejemplo 8.

Clorhidrato de 3-(2-isopropilaminoetoxi)-4-metoxiindol

15

De manera similar a como se describe en el Ejemplo 5 se obtuvo clorhidrato de 3-(2-isopropilaminoetoxi)-4-metoxiindol de p. de f. 214-216°C con un rendimiento de 23%.

20

Para la preparación del material de partida se agitó una mezcla de 4,1 g de 1-acetil-4-metoxiindoxilo, 9,4 g de para-toluensulfonato de 2-cloroetilo y 8,4 g de carbonato de potasio en 50-ml. de DMSO durante 18 horas a 45°C. La mezcla de reacción fue vertida en 200 ml de hielo-agua y la emulsión resultante fue extraída con acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo fue secado y concen-

25



trado por evaporación en vacío. El residuo fue triturado con una mezcla de 40 ml de isopropanol y 8 ml de acetato de etilo, obteniéndose 2,1 g (39%) de 1-acetil-3-(2-cloroetoxi)-4-metoxi-indol de p. de f. 98-100°C.

Ejemplo 9

Clorhidrato de 5-cloro-3-(2-isopropilaminoetoxi)-indol

De manera análoga se preparó clorhidrato de 5-cloro-3-(2-isopropilaminoetoxi)-indol de p. de f. 199-201°C con un rendimiento de 39%.

El 5-cloro-3-(2-cloroetoxi)-indol de p. de f. 108-111°C fue sinterizado de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1.

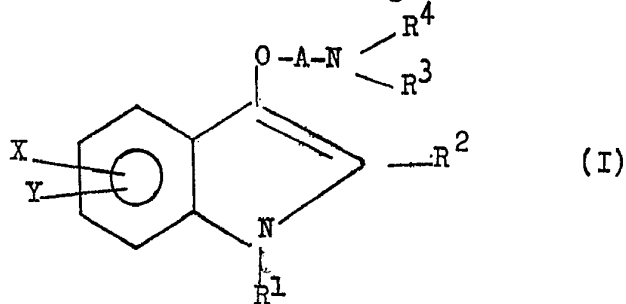
Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 27 de Mayo de 1969, bajo el número 26683/69 (prov.) se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de Propiedad Industrial.

-REIVINDICACIONES-

Los puntos de Invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de

Invención en España por VEINTE años son los siguientes:

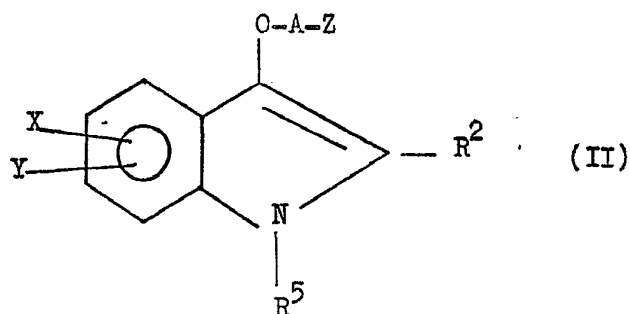
1.-Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de indol de la fórmula general I.



10 en donde X e Y, independientemente entre sí representan hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior o alcoxi inferior; R¹ significa hidrógeno, alcoholo inferior o aralcoholo inferior; R² significa hidrógeno, alcoholo inferior, aralcoholo inferior o arilo; R³ y R⁴, independientemente entre sí, representan hidrógeno, alcoholo inferior o aralcoholo inferior, o R³ y R⁴ conjuntamente con el átomo de nitrógeno unido a ellos, forman un anillo de pirrolidina o piperidina,; y A es una cadena alcoholeno recta o ramificada con 2 a 4 átomos de carbono, con la condición de

20 que R² debe ser hidrógeno cuando R¹ es diferente de hidrógeno, y de sales por adición de ácido de estos compuestos con ácidos fisiológicamente tolerables, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado de indol de la fórmula general II.

16 SET 1972



en donde X, Y, R² y A son como se han definido arriba, Z significa un átomo de halógeno y R⁵ significa alcancilo inferior, alcoholo inferior o aralcoholo inferior, con la condición de que R² debe ser hidrógeno cuando R⁵ es alcoholo inferior o aralcoholo inferior, con un compuesto de la fórmula general III



20

en donde R³ y R⁴ son como se han definido arriba, o con una sal por adición de ácido de los mismos, en donde cuando se parte de un compuesto de la fórmula general II en que R⁵ es alcancilo inferior, se transforma éste en un compuesto de la fórmula general I en donde R¹ es hidrógeno.

2.-PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE INDOL.

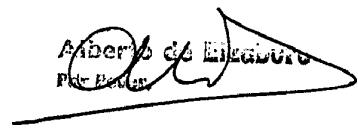
16
16 SET 1972

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

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

5

Madrid, 16 SET, 1972
P.A.


Aldemaro de Escobedo
P.A. B. 1972