

407703

Int. Cl.: C07D//A61K



P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para todo el territorio nacional, a favor del Patronato de Investigación Científica y Técnica "Juan de la Cier va", del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, con domicilio en la Calle de Serrano, número 150, Madrid. (Inventores: D. Antonio Alemany Soto, D. Eldiberto Fernández Alvarez y D. Jesús María Martínez López) por un "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-AMINOMETILINDOLES", según la siguiente

MEMORIA DESCRIPTIVA

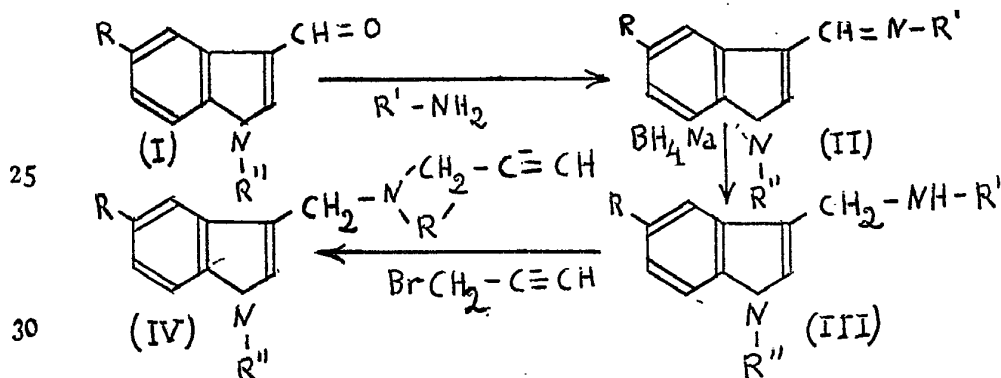
Se describe en esta Memoria el desarrollo de un nuevo método para la preparación de nuevos derivados de 3-aminoindoles de estructuras referibles a las fórmulas generales (II), (III) y (IV), en las que R puede ser H o un radical alcoxi-, tales como metoxi- ($\text{CH}_3\text{O}-$) o benci
5 loxi- ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}-$); R' puede ser un radical alquilo o arilo, tales como metilo (CH_3-), etilo C_2H_5- isopropilo ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$) o bencilo ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$) y R'' puede ser H, metilo o bencilo.



10 Con ello se persigue y se desarrolla la idea de asociar en una misma molécula agrupamientos indólicos diversos con el grupo - propargilamina, para la obtención de nuevos productos potencialmente capaces de interferir procesos biológicos básicos, tales como la biosíntesis, el metabolismo o las funciones de las aminas biógenas y de otras sustancias que intervienen en la regulación de las funciones psíquicas de animales superiores.

15 Los compuestos a que hacen referencia las fórmulas generales (II) a (IV), de acuerdo con las previsiones implícitas en la idea de su preparación, son útiles como agentes terapéuticos; tales como inhibidores de monoaminoxidasa, antidrepsivos, antagonistas de la serotonina, analgésicos, antiinflamatorios e hipotensores, y también en otros campos de aplicación.

20 Los compuestos se preparan a partir de los correspondientes indol-3-aldehidos (I), según el procedimiento que se ilustra en el esquema siguiente:



35 Para la obtención de los 3-iminometilénindoles de fórmula general(II) se parte de los correspondientes indol-3-áldehidos, obtenidos según métodos conocidos, y éstos se condensan con una amina apropiada. La reacción se efectúa, según los casos, en medio acuoso o en benceno, etanol, dimetilformamida o la propia amina reaccionante como disolven



40

tes, con adición de un agente deshidratante, como sulfatos de sodio o de magnesio anhidros, o de un tamiz molecular de tamaño de poro - adecuado y capaz de retener específicamente el agua formada en la reacción. Esta se efectúa a temperatura ambiente o bajo ligera calefacción. Los productos se aislan del medio de reacción como aceites o sólidos y en este caso se recristalizan a punto de fusión constante del disolvente apropiado.

45

Los 3-aminometilénindoles (II), disueltos en etanol, se reducen por adición cuidadosa de un exceso de un hidruro metálico, tal como borohidruro de sodio, a temperatura comprendida entre 0° y 50° C. Terminada la reacción y destruido el exceso de reactivo con ácido acético diluido, se hace alcalina la mezcla de reacción y se extrae el correspondiente 3-aminometilindol (III) con éter u otro disolvente -

50

apropiado. Por eliminación del disolvente de la solución seca se obtienen las bases libres y por adición a una solución etérea seca de la base de una solución etérea seca de un ácido cristalizan las correspondientes sales, tales como hidroclozuros, hidrobromuros, oxalatos o picratos.

55

Para la obtención de los 3-aminometilindoles de fórmula general (IV) se parte de los 3-aminometilindoles de fórmula general (III), ya en forma de bases libres o de alguna de sus sales. En este caso, la sal del 3-aminometilindol se descompone con una base, tal como trietilamina, terc-butilamina o solución acuosa de carbonatos sódico o potásico o hidróxidos de sodio o potasio. La amina se extrae con benceno y la solución seca, ya directamente o en presencia de terc-butilamina, se trata con bromuro de propargilo. Cuando la reacción es completa, se filtra y los 3-aminometilindoles (IV) se aislan como bases libres por eliminación del disolvente del filtrado. La obtención de productos puros exige generalmente una purificación cromatográfica sobre gel de sílice, como se detalla en los oportunos ejemplos. Las sales

60

65



se preparan como se indicó anteriormente con los 3-aminometilindoles (III), a partir de soluciones etéreas de la base y del ácido correspondientes.

70

Los ejemplos que se detallan a continuación ilustran las distintas fases y métodos para la preparación de 3-aminometilindoles de fórmulas generales (II) a (IV) y que se reivindican en esta Memoria como nuevo procedimiento para la preparación de este nuevo tipo de compuestos.

75

EJEMPLOS

1.- Preparación de 3-iminometilénindoles (II).

EJEMPLO NUMERO 1: 1-Bencil-3-(etiliminometilén)-indol (II, R = H, R' = C₂H₅-, R'' = C₆H₅CH₂-):

80 Se suspenden 2,29 g (0,01 mol.) de 1-bencil-indol-3-aldehído en 10 ml (0,158 mol.) de una solución acuosa de etilamina al 70%. A los 10 minutos la disolución de productos es completa y pronto se inicia la separación del producto en forma de cristales blancos. Cuando la reacción es completa, se filtra el sólido y se lava con solución
85 muy fría de etilamina al 70%. Se obtienen 2,43 g (93%), p.f. = 96°C (benceno-éter de petróleo).

EJEMPLO NUMERO 2: 5-Metoxi-3-(benciliminometilén)-indol (II), R = CH₃O-, R' = C₆H₅CH₂-, R'' = H):

90 Se mezclan 0,875 g (0,005 mol) de 5-metoxi-indol-3-aldehído con 9,7 g (10 ml, 0,10 mol) de bencilamina seca. La reacción se sigue por cromatografía de capa fina sobre placas de gel de sílice GF₂₅₄ (Merck) con cloroformo/trietilamina 4:1 (v/v) como disolvente. Cuando la reacción es completa (unas 3 horas), se añade éter de petróleo para precipitar el producto y eliminar la bencilamina sobrante. El sólido se ex



95 trae con benceno para eliminar el 5-metoxi-indol-3-aldehido insoluble que no ha reaccionado y el producto se precipita nuevamente por adición de éter de petróleo, para dar 1,06 g de sólido blanco (80%), - p.f = 172-3°C.

EJEMPLO NUMERO 3: 1-Metil-5-benciloxi-3-(isopropiliminometilén)-indol:

100 (II, R = C₆H₅CH₂O-, R'=(CH₃)₂CH-, R''= CH₃-):

En 20 ml de benceno seco se disuelven 1,33 g (0,005 mol) de 1-metil-5-benciloxi-indol-3-aldehido y a la solución se le añaden 4,25 ml, (0,05 mol) de isopropilamina y 0,65 g de tamiz molecular (Union Carbide, Typ 3A). La reacción se sigue por cromatografía en capa fina de gel 105 de sílice GF₂₅₄ (Merck) con cloroformo/trietilamina 4:1 (v/v) como disolvente y cuando es completa (unos 3 días) se filtra y se evapora el disolvente. El aceite residual se tritura con éter de petróleo, para dar 0,83 g (54%) de un sólido marrón, p.f ≈ 54°C.

Asimismo, utilizando alguno de los métodos que ilustran los ejemplos anteriores, se han preparado los compuestos siguientes, para los 110 que se dan su estado, color, p.f. y rendimientos.

- 3- (Metiliminometilén)-indol, sólido blanco, p.f = 113-4°C. Muy bueno.
- 3- (Etiliminometilén)-indol, sólido anaranjado, p.f = 77-8°C. Bueno.
- 3- (Isopropiliminometilén)-indol, sólido rosáceo, p.f = 139-40 °C. Muy 115 bueno.
- 3- (Benciliminometilén)-indol, sólido anaranjado, p.f = 121-2°C. Bueno.
- 1- Metil-3-(metiliminometilén) -indol, sólido blanco, p.f = 54-5°C. Muy bueno.
- 1- Metil-3-(etiliminometilén)-indol, sólido blanco, p.f = 63°C. Bueno.
- 120 1- Metil-3-(isopropiliminometilén)-indol, sólido amarillo, p.f. = 65°C. bueno.
- 1- Metil-3-(benciliminometilén)-indol, sólido blanco, p.f. = 57°C. Muy bueno.



407703

- 125 1-Bencil-3-(metiliminometilén)-indol, sólido blanco, p.f. =69-70°C. Muy bueno.
- 1-Bencil-3-(isopropiliminometilén)-indol, sólido blanco, p.f = 115°C. bueno.
- 1- Bencil-3-(benciliminometilén)-indol, sólido blanco, p.f = 103-4°C. bueno.
- 130 5- Metoxi-3-(metiliminometilén)-indol, sólido blanco, p.f = 160-1°C. Muy bueno.
- 5-Metoxi-3-(etiliminometilén)-indol, aceite.
- 5-Metoxi-3-(isopropiliminometilén)-indol, sólido marrón, p.f. = 154-5°C. bueno.
- 135 1-Metil-5-metoxi-3-(metiliminometilén)-indol, sólido marrón, p.f. = 94-5°C. bueno.
- 1-Metil-5-metoxi-3-(etiliminometilén)-indol, aceite.
- 1-Metil-5-metoxi-3-(isopropiliminometilén)-indol, aceite.
- 1-Metil-5-metoxi-3 (benciliminometilén)-indol, sólido amarillo, p.f = = 76-7°C. Bueno.
- 140 5-Benciloxi-3-(metiliminometilén)-indol, sólido marrón, p.f.= 127-8°C. Muy bueno.
- 5-Benciloxi-3-(etiliminometilén)-indol, sólido rojo, p.f = 145-6°C. Bueno.
- 5-Benciloxi-3-(isopropiliminometilén)-indol, sólido blanco, p.f = 88-9°C. Medio.
- 145 5-Benciloxi-3-(benciliminometilén)-indol, sólido blanco, p.f = 140-1°C. Bueno.
- 1-Metil-5-benciloxi-3-(metiliminometilén)-indol, sólido marrón, p.f = = 127-8°C. Muy bueno.
- 150 1-Metil-5-benciloxi-3-(etiliminometilén)-indol, aceite.
- 1-Metil-5-benciloxi-3-(benciliminometilén)-indol, sólido marrón, p.f.= = 122-3°C. Muy bueno.

407703



II.- Preparación de 3-(N-alquil (o aril) iminometil)-indoles (III):

155 EJEMPLO NUMERO 4: 1-Metil-3-(etilaminometil)-indol (III, R=H, R¹ = C₂H₅-, R¹¹ = CH₃-):

160 1 g de 1-metil-3- (etiliminometilén)-indol se disuelve en 15-30 ml de etanol y se reduce por adición lenta, bajo agitación, de 1 g de borohidruro de sodio. Cuando la reacción ha terminado, se destruye el exceso de hidruro por adición hasta reacción ácida de ácido acético diluido y seguidamente la solución se hace alcalina con hidróxido de sodio. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo se extrae con éter. Sobre la solución etérea seca se añade solución etérea de ácido bromhídrico, con lo que cristalizan 1,12 g (77%) del hidrobromuro, p.g = 135-6°C (etanol-éter). Sólido blanco.

165 EJEMPLO NUMERO 5: 5 Benciloxi-3-(bencilaminometil)-indol (III, R =
= C₆H₅CH₂O-, R¹ = C₆H₅CH₂-, R¹¹ = H):

170 1,52 g de 5-benciloxi-3-(benciliminometilén)-indol se reducen en etanol con 0,7 g de borohidruro de sodio, como en el EJEMPLO NUMERO 4. Se obtienen 1,2 g del hidrobromuro (78%), p.f = 104-5°C (etanol-éter). Sólido blanco.

EJEMPLO NUMERO 6: 1-Metil-5-metoxi-3-(metilaminometil)-indol: (III, R =
= CH₃O-, R¹ = CH₃, R¹¹ = CH₃-):

175 0,3 g de 1-metil-5-metoxi-3-(metiliminometil)-indol se reducen en etanol con 0,3 g de borohidruro de sodio, como en el EJEMPLO NUMERO 4. Se obtienen 0,4 g (94%) del hidrobromuro, p.f = 167-8°C (etanol-éter). Sólido blanco sucio.

De modo análogo al descrito en los tres últimos ejemplos se han preparado los siguientes compuestos:



- 180 3-(Metilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido blanco, p.f = 145-6°C.
Bueno.
- 3-(Etilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido color rosa, p.f = 146-7°C.
Bueno.
- 3-(Isopropilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido blanco, p.f = 163-4°C.
Malo.
- 185 3-(Bencilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido blanco, p.f = 135-6°C.
Muy bueno.
- 1-Metil-3-(metilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido blanco, p.f =
= 162-3°C. Bueno.
- 1-Metil-3-(bencilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido blanco, p.f =
190 = 153°C. Medio.
- 1-Bencil-3-(metilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido blanco, p.f =
= 181°C. Bueno.
- 1-Bencil-3-(etilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido blanco, p.f =
= 180°C. Bueno.
- 195 1-Bencil-3-(isopropilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido color rosa,
p.f = 164-5°C. Malo.
- 1-Bencil-3-(bencilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido color rosa,
p.f = 145-6 °C. Bueno.
- 5-Metoxi-3-(metilaminometil)-indol, base libre, sólido marrón claro,
200 p.f 110-1°C . Muy bueno.
- 5-Metoxi-3-(etilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido color rosa, p.f =
156-7°C. Bueno.
- 5-Metoxi-3-(isopropilaminometil)-indol, picrato, sólido amarillo, p.f =
= 144-5°C. Bueno.
- 205 5-Metoxi-3-(bencilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido blanco, p.f. =
136-7°C. Malo.
- 1-Metil-5-metoxi-3-(etilaminometil)indol, hidrobromuro, sólido blanco,
p.f = 160-1°C. Medio.



407703

- 210 1-Metil-5-metoxi-3-(isopropilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido blanco, p.f = 151-2°C. Bueno.
- 1-Metil-5-metoxi-3-(bencilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido blanco, p.f = 149-50°C. Bueno.
- 5-Benciloxi-3-(metilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido marrón claro, p.f = 164-5°C. Bueno.
- 215 5-Benciloxi-3-(etilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido blanco, p.f = 172-3°C. Medio.
- 5-Benciloxi-3-(isopropilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido rojo, p.f = 161-2°C. Bueno.
- 1-Metil-5-benciloxi-3-(metilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido rosáceo, p.f = 180-1°C. Bueno.
- 220 1-Metil-5-benciloxi-3-(etilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido marrón, p.f = 153-4°C. Malo.
- 1-Metil-5-benciloxi-3-(isopropilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido marrón, p.f = 157-8°C. Muy bueno.
- 225 1-Metil-5-benciloxi-3-(bencilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido marrón, p.f = 125-6°C. Medio.

III.- Preparación de 3-(N-alquil (o aril)- propargilaminometil)-indoles
(IV):

EJEMPLO NUMERO 7: 1-Bencil-3-(N-isopropil-propargilaminometil)-indol
(IV, R = H, R' = (CH₃)₂CH-, R'' = C₆H₅CH₂-)

- 230 1,79 g (0,005 mol) del hidrobromuro de 1-bencil-3-(isopropilaminometil)-indol se agitan con 1,3 ml (0,012 mol) de terc-butilamina en 10 ml de benceno. A los 15 minutos se filtra y a la solución se añaden 0,47 ml (0,0051 mol) de bromuro de propargilo. y la solución se mantiene
- 235 bajo agitación durante 22 horas. Se filtra, se evapora el disolvente y

407703



se añade éter de petróleo. Si filtra la solución y se fracciona por cromatografía en capa preparativa utilizando gel de sílice GF₂₅₄ (Merck) como soporte y acetonitrilo/ trietilamina 20:1 (v/v) como disolvente. El producto se extrae de la gel de sílice con cloruro de metileno y se prepara el hidrobromuro en éter. Se obtiene un sólido blanco (40%), p.f = 129-30°C (acetonitrilo-éter).

240

EJEMPLO NUMERO 8: 5-Metoxi-3-(N-metil-propargilaminometil)-indol (IV, R = CH₃O-, R' = CH₃-, R'' = H):

0,38 g (0,002 mol) de 5-metoxi-3-(metilaminometil)-indol, disueltos en 20 ml de benceno, se tratan con 0,2 ml de terc-butilamina y 0,2 ml de bromuro de propargilo. La mezcla se agita durante una hora, se filtra, se evapora el disolvente y el residuo se disuelve en éter y se prepara el hidrocloreuro por adición de solución etérea del ácido. Se obtienen 0,32 g (60%) de un sólido blanco rosáceo de p.f = 141-2 °C (acetonitrilo-éter).

245

250

EJEMPLO NUMERO 9: 1-Metil-5-benciloxi-3-(N-bencil-propargilaminometil)-indol (IV, R = C₆H₅CH₂O-, R' = C₆H₅CH₂-, R'' = CH₃-)

0,35 g (0,0008 mol) de hidrobromuro de 1-metil-5-benciloxi-3-(bencilaminometil)-indol, disueltos en 10 ml de benceno, se agitan con 0,21 ml de terc-butilamina. A los 15 minutos se filtra y a la solución se añaden 0,08 ml de bromuro de propargilo y la mezcla se agita durante 22 horas. Se filtra, se evapora el disolvente, se extrae el residuo con éter y se prepara el hidrocloreuro por adición de solución etérea del ácido. Se obtiene un sólido de color blanco-marrón (81%), p.f = 134-5°C (acetonitrilo-éter).

255

260

De modo análogo a como se ha descrito en los tres últimos ejemplos se han preparado los siguientes compuestos:



- 3-(N-Metil-propargilaminometil)-indol, hidrocioruro, sólido blanco, p.f = 128-9 °C . Bueno.
- 265 3-(N-Etil-propargilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido blanco, p.f = 129-30°C. Malo.
- 3-(N-Isopropil-propargilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido blanco, p.f = 123-4°C. Medio
- 3-(N-Bencil-propargilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido rosaceo, p.f = 113-4°C. Medio
- 270 1-Metil-3-(N-metil-propargilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido blanco, p.f = 130-1°C. Bueno.
- 1-Metil-3-(N-etil-propargilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido blanco, p.f. = 140-1°C. Malo
- 1-Metil-3-(N-isopropil-propargilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido rosa, p.f = 132-3 °C. Medio.
- 275 1-Metil-3-(N-bencil-propargilaminometil)indol, hidrobromuro, sólido blanco, p.f = 120°C. Malo.
- 1-Bencil-3-(N-metil-propargilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido blanco, p.f = 147-8°C . Medio.
- 280 1-Bencil-3-(N-etil-propargilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido blanco, p.f = 147-8°C. Medio.
- 1-Bencil-3-(N-bencil-propargilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido blanco, p.f = 133-4°C. Malo
- 5-Metoxi-3-(N-etil-propargilaminometil)indol, hidrocioruro, sólido marrón + claro, p.f = 134-5°C. Medio.
- 285 5-Metoxi-3-(N-bencil-propargilaminometil)-indol, hidrocioruro, sólido marrón claro, p.f = 104-5°C. Muy bueno
- 1-Metil-5-metoxi-3-(N-metil-propargilaminometil)-indol, hidrocioruro, sólido marrón, p.f = 146-7 °C. Medio
- 290 1-Metil-5-metoxi-3-(N-etil-propargilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido marrón, p.f = 136-7°C. Medio.

407703



- 295 1-Metil-5-metoxi-3-(N-isopropil-propargilaminometil)-indol, hidrocloreuro, sólido blanco, p.f = 164-5°C. Bueno.
- 5-Benciloxi-3-(N-metil-propargilaminometil)-indol, hidrocloreuro, sólido color rosa, p.f = 141-2°C. Medio.
- 5-Benciloxi-3-(N-etil-propargilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido marrón, p.f = 131-2°C. Malo.
- 5-Benciloxi-3-(N-isopropil-propargilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido marrón, p.f = 120-1°C. Medio.
- 300 5-Benciloxi-3-(N-bencil-propargilaminometil)-indol, hidrobromuro, sólido blanco, p.f = 123-4°C. Medio.
- 1-Metil-5-benciloxi-3-(N-metil-propargilaminometil)-indol, hidrocloreuro, sólido color rosa, p.f = 139-40°C. Medio.
- 305 1-Metil-5-benciloxi-3-(N-etil-propargilaminometil)-indol, hidrocloreuro, sólido blanco, p.f = 136-7°C. Malo.

REIVINDICACIONES

Se reivindica como de nueva y propia invención la propiedad y explotación exclusiva de:

- 310 1) Un "Procedimiento para la preparación de derivados de 3-aminometilindoles", tales como 3-iminometilindoles, que se caracteriza porque los compuestos se obtienen condensando indol-3-aldehidos con sustituyentes variables sobre el esqueleto indólico con aminas primarias diversas. Las reacciones se efectúan ocasionalmente en medio acuoso y generalmente en benceno, demetilformamida o la propia amina reactivo como disolventes, empleando o no simultaneamente deshidratantes, tales como los sulfatos de sodio o de magnesio anhidros, o un tamiz molecular, para eliminar el agua que se produce en la reacción. Los productos se aíslan como aceites o como sólidos del medio de reacción y generalmente se cristalizan de etanol o de benceno-éter de petróleo.
- 315



407703

- 320 2) Un "Procedimiento para la preparación de derivados de 3-ami
nometilindoles", tales como 3-(N-alkuil(o aril)-aminometil)-indoles,
que se caracteriza porque los productos se obtienen por reducción con
hidruros metálicos, tales como borohidruro de sodio en etanol, de los
correspondientes 3-iminometilindoles, obtenidos según la reivindicación
325 número 1. Los derivados se aislan como bases libres o como sales di-
versas, tales como hidrocioruros, hidrobromuros, oxalatos o picratos.
- 330 3) Un "Procedimiento para la preparación de derivados de 3-ami
nometilindoles", tales como 3-(N-alkuil (o aril)-propargil-aminometil)-
indoles, que se caracteriza porque los productos se obtienen por reacción
de 3-(N-alkuil(o aril)-aminometil)-indoles, ya directamente o liberando
previamente la base de alguna de las sales indicadas en la reivindicación
número 2, con bromuro de propargilo en benceno, y en presencia de una ba
se, tal como terc-butilamina. Los compuestos se aislan como bases li-
bres y a partir de ellas se preparan diversas sales, tales como hidroclo
335 ruros, hidrobromuros, oxalatos o picratos.
- 4) Un "Procedimiento para la preparación de derivados de 3-amino
metilindoles" tal como se describe en el cuerpo de esta Memoria, que cons
ta de trece páginas, escritas por una sola cara.

Madrid a 17 de Octubre de 1.972.

Luis Tuelo Pérez

