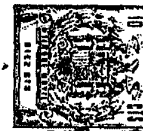


416951



20 OCT. 1975

PATENTE DE INVENCION

Case 100-3267/II

3700/RR/JL.

CLASS. C07D

416951

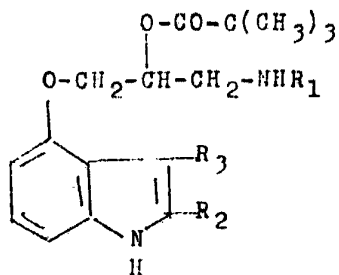
## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL INDOL.

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

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

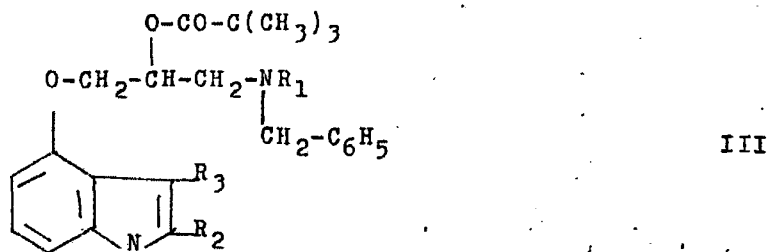


en donde R<sub>1</sub> es alquilo inferior, cicloalquilo de 3 ó 4 átomos de carbono o 3-fenilpropilo, y cada una de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es hidrógeno o metilo, y sales de adición de ácido de los mismos.

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

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.,  
 10 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 desbencilación de un compuesto de fórmula III,



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

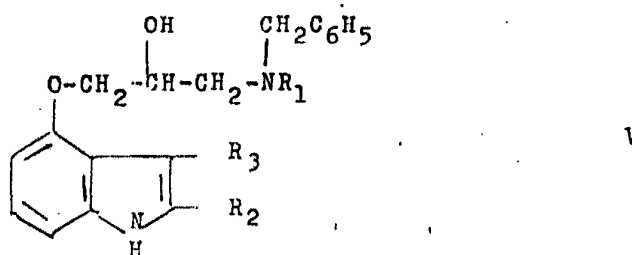
La producción de un compuesto de fórmula I o una sal de adición de ácido del mismo puede efectuarse, por ejemplo, como sigue:

20 La desbencilación de acuerdo con el procedimiento de la



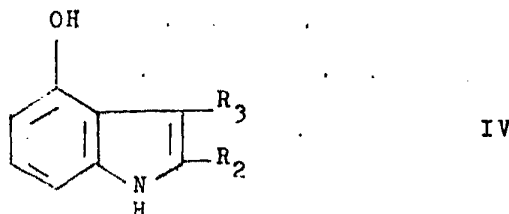
invencción puede efectuarse mediante hidrogenación en presencia de un catalizador, preferentemente un catalizador de paladio, en un disolvente orgánico inerte p.ej. etilacetato o ácido acético glacial, o un éter de cadena abierta o cíclico, tal como éter dietílico, y se efectúa convenientemente a temperatura 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 III son nuevos y pueden producirse, por ejemplo, mediante tratamiento de un compuesto de fórmula V,



en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados arriba indicados, con un exceso de anhídrido de ácido pivalico a una temperatura de aprox. 20° a 100°C.

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



en donde R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados arriba indicados, mediante reacción con epíclorhidrina o epibromhidrina en un

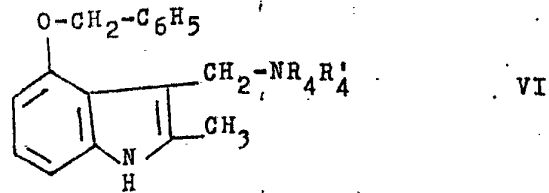


medio alcalino y en ausencia de oxígeno, y reaccionando el producto de la reacción con la bencilamina desada de fórmula Va,



5 en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados arriba indicados.

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<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> 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  $\angle$  1-(3,4-dihidroxifenil)-2-isopropilaminoetanol $\_7$ . Por lo tanto, los compuestos ejercen un efecto bloqueador prolongado sobre los receptores  $\beta$  - 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 cardíaco. Las propiedades arriba indicadas son especialmente pronunciadas inter alia en el caso de 4-(3-isopropilamino-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 en 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 o sólidos.

En el siguiente ejemplo no limitativo todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir.

**EJEMPLO**      4-(3-Isopropilamino-2-pivaloiloxipropoxi)indol.

5 g de 4-(3-bencilisopropilamino-2-pivaloiloxipropoxi)-indol se sacuden en 100 cc de ácido acético glacial y en presencia de 1 g de un catalizador de paladio (5 % de



paladio sobre carbón vegetal) con hidrógeno hasta que cesa

la absorción de hidrógeno. El catalizador se separa mediante filtración y el ácido acético glacial se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en agua y la solución se alcaliniza con amoníaco acuoso concentrado mientras se enfría con hielo. Se extrae con éter, los extractos se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran mediante evaporación a presión reducida.

El hidrogenmaleato del compuesto del título cristaliza de acetona y tiene un P.F. de 123-126°.

El 4-(3-bencilisopropilamino-2-pivaloiloxipropoxi)indol, requerido como material inicial, se obtiene como una resina viscosa reaccionando 4-(3-bencilisopropilamino-2-hidroxipropoxi)indol con anhídrido de ácido pivalico en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, o en dioxano como disolvente.

Los compuestos siguientes se producen en forma análoga a la descrita en el Ejemplo

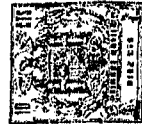
Hidrogenmalonato de 4-(3-isopropilamino-2-pivaloiloxipropoxi)-2-metilindol con un P.F. de 132-134°.

Hidrogenmaleato de 4-(3-butilamino terc.-2-pivaloiloxipropoxi)indol con un P.F. de 155-157°.

Oxalato de 4- $\int$ 3-(3-fenilpropilamino)-2-pivaloiloxipropoxi $\int$ indol con un P.F. de 183-185°.

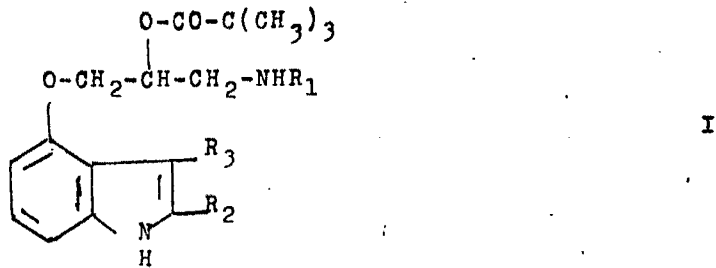
NOTA :-

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, también se hace constar que el

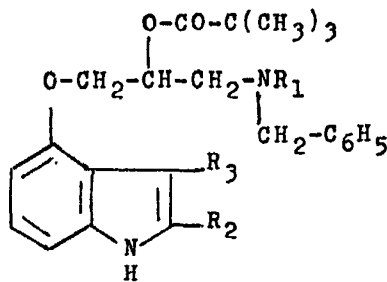


invento corresponde a una solicitud de patente presenta en Suiza, nº 4379/70, de fecha de 24 de marzo de 1970, acogiendo se por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y, por lo que se solicita Patente de In-  
 5 vención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL INDOL"; caracterizándose por lo si-  
 guiente:

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



en donde R<sub>1</sub> está seleccionada entre alquilo inferior, cicloal-  
 quilo de 3 ó 4 átomos de carbono y 3-fenilpropilo, y cada una  
 de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> está seleccionada entre hidrógeno y metilo, carac-  
 terizado porque se desbencila un compuesto de fórmula III,



15 en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados arriba indicados.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados  
 del indol; tal y como queda substancialmente descrito en la  
 presente Memoria e ilustrado.

416951



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

Madrid, 29 OCT. 1975  
SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEJ  
p. p. Firmado: L. García Fernández