



Int. Cl.: 207D/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

DE 13517/72

PATENTE DE INVENCION

EN

ESPAÑA

por veinte años

a favor de SIEGFRIED AKTIENGESELLSCHAFT

con domicilio en CH-4800 ZOFINGEN (*Suiza)

de nacionalidad Suiza.

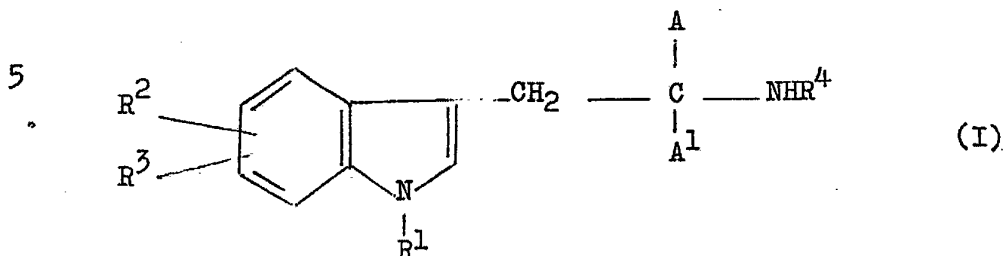
por "PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACION DE INDOLI-
LALQUILAMINA"

de la que es inventor, Dr. Ludwig Zirngibl; Dr. Rudolf Adrian
y Dr. Ulrich Jahn.

Reivindicándose prioridad de la Patente depositada
en Suiza el 15 de Septiembre de 1.972 bajo el núme-
ro 13'517/72.



La invención corresponde a un procedimiento para la elaboración de la nueva indolilalquilamina de fórmula general



10 y de sus sales, con ácidos orgánicos e inorgánicos. En esta fórmula I, A y A¹ significan residuos alquilo iguales o diferentes, presentando ambos en conjunto de 3 a 8 átomos de C. R¹ equivale a hidrógeno, a un residuo alquilo de bajo grado molecular, con hasta
15 4 átomos de C, o a un resto bencilo o benzóilo eventualmente sustituido. R² y R³ pueden ser iguales o diferentes, y significan hidrógeno, halógeno (especialmente cloro, bromo o flúor), o residuos alquilo (eventualmente halogenados) de bajo grado molecular, o grupos
20 hidrogenados (eventualmente eterificados). R⁴ indica hidrógeno, un residuo alquilo de bajo grado molecular, un grupo acilo, un residuo bencilo (eventualmente sustituido) o el grupo cianoetilo. El procedimiento de la invención consiste en hacer reaccionar
25 una gramina eventualmente sustituida por R² o R³ en el anillo de benzol, con una nitroparafina cuyo grupo nítrico se asocia a un átomo C no terminal, el 3-nitroalquil-indol constituido como producto intermedio, se condensa convenientemente para la incorporación
30 ción de un sustituyente R¹ al nitrógeno cíclico, con



un enlace de la fórmula $R^1 - X$ (en cuyo caso, X significa un residuo desdoblado en condiciones de condensación, por ejemplo, halógeno o un resto de ácido arilsulfónico), y finalmente el grupo nitro se reduce en grupo amino, introduciendo al efecto, de conveniencia, en el grupo amino, un residuo R^4 diferente de H. La amina primaria o secundaria obtenida de esta manera puede entonces, si así se desea, convertirse en las sales correspondientes, por la acción de ácidos orgánicos o inorgánicos.

Caso de que llegue a introducirse en el grupo amino primario formado como resultado de la reducción, un sustituyente R^4 distinto del hidrógeno, el método a emplear depende naturalmente de la índole del sustituyente R^4 que se desee. Si R^4 ha de ser por ejemplo, el grupo cianoetilo, se reducirá la amina primaria con acrilnitrilo, en condiciones que favorezcan una reacción de adición. Cuando el grupo R^4 sea un residuo hidrocarburo, lo más conveniente es reducir la amina primaria, con un éster susceptible de reacción, de un ácido orgánico cuyo residuo acilo dé como resultado el residuo hidrocarburo mediante hidrogenación, a cuyo efecto se hidrogena la acilamina obtenida como producto de condensación. Son ésteres de ácidos orgánicos susceptibles de reacción, que pueden utilizarse para esta finalidad, por ejemplo el formiato de fenilo o el cloruro de benzoilo. A través de su condensación con la amina primaria, por ejemplo el 3-(2'-metil-2'-aminobutil)-indol, resultan pro-



ductos intermedios cuyo grupo amino se sustituye con el residuo formilo o benzoílo. Mediante hidrogenación, preferentemente con hidruro de aluminio y litio, se obtienen los indoles 3-(2'-metil-2'-metilaminobutil)- ó 3-(2'-metil-2'-bencilaminobutil) correspondientes.

Son ejemplos de aminas indolilalquilo, que pueden obtenerse conforme al procedimiento de la invención, con empleo del 2-nitrobutano, el 3-(2'-metil-2'-aminobutil)-indol, que también puede designarse como α -metil- α -etiltriptamina, y también el 3-(2'-metil-2'-metilaminobutil)-indol, el 3-(2'-metil-2'-aminobutil)-5-cloroindol, el 3-(2'-metil-2'-aminobutil)-5-metil-6-cloroindol, el 3-(2'-metil-2'-acetilaminobutil)-5-trifluoroindol, el 3-(2'-metil-2'-bencilaminobutil)-indol y el 3-(2'-metil-2'-metilbutil)-5-etoxi-indol. Si se reduce gramina con 2-nitropentano, se obtiene, tras de la reducción del 3-(2'-metil-2'-nitropentil)-indol primario resultante, el 3-(2'-metil-2'-aminopentil)-indol, o la α -metil- α -propiltriptamina, mientras que utilizando el 3-nitropentano, resultan el 3-(2'-etil-2'-aminobutil)-indol o la α , α -dietiltriptamina. Son ejemplos de productos que pueden obtenerse utilizando nitroparafinas de alto número de átomos de carbono, los siguientes: el 3-(2'-propil-2'-aminopentil)-indol, el 3-(2'-etil-2'-aminohexil)-indol, el 3-(2'-butil-2'-aminohexil)-indol, el 3-(2'-metil-2'-aminohexil)-indol, el 3-(2'-etil-2'-aminooctil)-indol, y el 3-(2'-metil-2'-aminononil)-indol.



Se han descrito ya en gran número, y se han estudiado las propiedades farmacodinámicas de derivados análogos de la triptamina, como los que se obtienen con el procedimiento de la invención; veáanse, especialmente, las Memorias de Patentes británicas 974.894 y 990.092, y J. Chem. Soc. 1965, 7165 y siguientes y 7171 y siguientes; Br. J. Pharmac. Chemother. (1967) 29, 70 y siguientes. El punto de mayor interés, son, sobre todo, las características estimuladoras centrales, comprobadas en una serie de indolilalquilaminas, y de derivados funcionales de las mismas. Las α -alquil triptaminas, ya han aparecido incluso en el mercado, como estimulantes y antidepresivos, si bien fueron retiradas nuevamente del mismo, debido en parte a haberse manifestado efectos secundarios inconvenientes. En las indolilalquilaminas e indolilhidroxilaminas, se han comprobado y descrito igualmente efectos anoréxicos (inhibidores del apetito), paliados sin embargo hasta tal punto por enérgicos efectos estimulantes, simpaticomiméticos, inhibidores de la monoaminooxidasa, estimuladores de la motilidad, e incluso, alucinógenos, que no cabe pensar en un empleo de tales compuestos como medicamentos estimulantes del apetido.

Sorprendentemente, se ha comprobado después, que un subgrupo, delimitado con un relativo rigor dentro de la clase de los derivados sustituidos de la triptamina, concretamente, la α , α -dial



quiltriptamina, presentan un comportamiento farmacodinámico, que difiere cualitativamente de modo sensible. Su característica más llamativa reside en que el efecto anoréxico predomina en forma sorprendente dentro de un componente activo de estimulación. Tal hecho evidentemente ha pasado desapercibido al no haberse elaborado ni descrito hasta ahora aquellos representantes del subgrupo mencionado en los que la característica se manifiesta de una manera óptima. Estos nuevos compuestos se atienen a la fórmula general reproducida al principio.

Para demostrar lo claramente que se destaca la α, α -dialquiltriptamina obtenida conforme a la invención respecto del derivado convencional de triptamina más afín al mismo (la α, α -dimetiltriptamina) en lo que respecta a la separación entre el efecto anoréxico y el tóxico, se reproducen en la Tabla I siguiente, algunos resultados de experimentos con animales, obtenidos en aplicación única de cantidades equivalentes de sustancias, disueltas en ClH. En la primera columna figuran los dos grupos alquilo correspondientes, enlazados en posición α a la α, α -dialquiltriptamina, en todo lo demás no sustituida.

TABLA 1



<u>Sustituyentes</u>	<u>Toxicidad</u>	<u>Anorexia</u>	<u>Indice terapéutico</u>
	LD 50 ratón, oral mg/kg	ED 50 rata, oral mg/kg	($\frac{LD 50}{ED 50}$)
5 metil, etil	700	15	47
etil, etil	620	> 50	< 12
metil, propil	530	ca. 50	ca. 11
propil, propil	900	>> 50	<< 18
<u>Sustancia conocida de comparación:</u>			
10 metil, metil	320	36	9

Los valores numéricos cuantitativamente comparativos de la Tabla 1, ilustran de hecho solamente un aspecto parcial de las características de los compuestos que pueden obtenerse de acuerdo con la invención. Estos difieren también cualitativamente, tanto de los compuestos químicamente afines, como de los anoréxicos actualmente conocidos, en numerosos aspectos, y tan claramente, que cabe calificarlos de estimuladores del apetito, terapéuticamente utilizables, y de nuevo tipo. Especialmente se diferencia su comportamiento farmacológico del correspondiente a los anoréxicos actualmente utilizados del grupo de la feniletilamina o anfetamina, por la ausencia de componentes activos simpaticomiméticos, cardiovasculares y motores. Apaciguan la motilidad de orientación y la actitud belicosa de los ratones, hacen descender la tensión sanguínea de gatos y perros, causan bradicardia, reducen la amplitud de contracción del corazón aislado de cobaya, hacen disminuir en la mayoría de las experiencias la presión en el ventrículo derecho del corazón y en la arteria pulmonar en gatos y



perros narcotizados, y se muestran en fin en sus efectos, contrarios totalmente a los anoréxicos de tipo anfetamina que actúan sobre la circulación en forma predominantemente simpaticomimética. Cuando al fin han podido considerarse algunos representantes aislados de esta clase de sustancias como responsables de la provocación de hipertonías pulmonares primarias en las personas, han llegado a alcanzar considerable importancia el diferente comportamiento farmacológico circulatorio de las sustancias que pueden obtenerse de acuerdo con la invención.

Ejemplo I

Se caldea a temperatura de reflujo, en atmósfera de nitrógeno y durante 8 horas, una mezcla de 34,8 g (200mM) de gramina, 242,5 ml de 2-nitrobutano y de 9 g de hidróxido sódico sólido. Después de enfriar, se aspira. El filtrado se ajusta con ácido acético al 10 % (80 ml) a un pH 4, y se lava por cinco veces con 180 ml de agua. La fase orgánica se trata con carbón activado, y se seca finalmente con sulfato sódico. Mediante evaporación, se obtienen de aquí 43,4 g de residuo, con un punto de fusión de 69-73° C. Se cromatografía el mismo con un volumen 15 veces mayor de óxido de aluminio Act. III. Evaporando el eluato conjunto de benzol, se obtienen 36,6 g de producto, con un punto de fusión de 76,5 - 78,5° C. (Rendimiento: 79 % del T.), de los cuales resultan mediante recristalización a partir de bencina, hasta el punto de fusión constante de 79-



81º C, el 3-(2'-metil-2'-nitrobutil)-indol.

Preparación para $C_{13}H_{16}N_2O_2$ (232,3): 13,77 % 0

5 Obtenido $C_{12,8}H_{15,4}N_2$ 13,75 % 0

Reducción: Se hidrogena una mezcla de 35,5 g
(152,4 mM) de 3-(2'-metil-2'-nitrobutil)-indol con
3,55 g de platino sobre carbón activo (al 5 %) y
10 400 ml de etanol, inicialmente a temperatura de
recinto y una presión inicial H_2 de 100 atm. ca-
lentando después durante otra hora a 100º C. Des-
pués de filtrar la mezcla, se evapora el filtrado,
15 y se obtienen aproximadamente 31 g. de producto,
con un punto de fusión de 80 - 84º C, que después
de doble recristalización a partir de xilol, pro-
porciona 18,45 g de 3-(2'-amino-2'-metilbutil)-
indol con un punto de fusión de 111,5 - 112,5º C,
en forma de agujas finas, planas e incoloras. (Ren-
20 dimiento: 60 % de T.)

Preparación para $C_{13}H_{18}N_2$ (202,3): 0 % 0

Obtenido $C_{12,95}H_{17,4}N_2$

25 Ejemplo 2

Si en lugar de la gramina no sustituida, se
utiliza el volumen equivalente de 5-metoxigramina,
se obtiene, siguiendo un proceso idéntico en todo
lo demás al del ejemplo 1, como producto intermedio,
30 inicialmente el 3-(2'-metil-2'-nitrobutil)-5-metoxi-



indol, en forma de agujas, con un punto de fusión de 125° C (a partir del ciclohexano).

Preparación para

5 $C_{14}H_{18}N_2O_3$ (262,3): 64,12 C, 6,92 H, 10,67 N, 18,29 O

Obtenido 64,41 C, 7,01 H, 10,71 N, 17,87 O

Mediante reducción, se obtiene de aquí la amina correspondiente (punto de fusión impreciso); punto de fusión de la sal de hidrocioruro, 222-225° C (de acetato de etilo); punto de fusión del succinato 157° C (insoluble en éter).

Ejemplo 3

15 En un matraz de tres bocas de 500 ml con embudo de decantación, tubo de desecación, termómetro interior y agitador, se disuelven 2,5 g de sodio en 200 ml de etanol absoluto, y se añaden 11,3 g (110 mM) de 2-nitrobutano, y 17,4 g (110 mM) de gramina. A una temperatura interior de 30-35° C, se añaden a gotas, 20 en el transcurso de 40 minutos, una solución de 19,2 ml (202 mM) de sulfato de dimetilo, a 50 ml de etanol absoluto, prosiguiéndose después la agitación a la misma temperatura, durante otras tres horas. Se vierte después la mezcla de reacción en 800 ml de solución de sulfato sódico al 5 %, y se filtra el precipitado, que tras de secarse al vacío, proporciona 25 21,0 g de producto en forma cristalizada con un punto de fusión de 71,5 - 73,5 (Rendimiento: 90 % de T). Mediante recristalización a partir de bencina, se ob- 30 tiene como producto intermedio 3-(2'-metil-2'-nitro



butil)-indol en forma de agujas incoloras y filamentosas. El punto de fusión de la mezcla es de 79,5- 80° C.

Reducción: Se dispone en autoclave, a 25 atm. de hidrógeno, una mezcla de 90,0 g (388 mM) del producto nítrico intermedio y 9,0 g de catalizador de paladio (5 % en carbón) con 1000 ml de etanol absoluto, se calienta después a 70°C, y se continúa agitando durante 7 horas a esta temperatura. Después de la filtración, evaporación en vacío, recristalización a partir de xilol, y elaboración del agua madre, se obtienen 74,7 g de 3-(2'-amino-2'-metilbutil)-indol, (Rendimiento: 95 % de T.).

Salificación: Por la acción del ácido clorhídrico etéreo, se forma a partir de la amina el hidrocloruro, que tras de la recristalización a partir de acetona/metanol o de cloroformo/metanol, precipita en forma de agujas blancas, con un punto de fusión de 225,5 - 228° C, y es extraordinariamente soluble en alcoholes comunes y también en agua.

Preparación para

$C_{13}H_{18}N_2 \cdot HCl$ (238,8) 65,40 C, 8,02 H, 11,73 N, 14,85 Cl

Obtenido 65,28 C, 8,14 H, 11,93 N, 14,69 Cl

Desdoblamiento de racematos: Mediante transformación de la amina obtenida como producto de reducción con 1/2 equivalente (-) - ácido mandélico en etanol y recristalización del producto intermedio a partir de etanol insoluble en éter, se obtiene la sal del



ácido mandélico con un punto de fusión de 128 - 128,5^o
C/α // $\frac{20}{D}$ = -69,6^o

Preparación para C₂₁H₂₆N₂O₃ (354,4) 71,33 C, 7,40 H

5 Obtenido 71,15 C, 7,75 H

Esta sal se descompone con amoniaco; la base se mezcla en éter, y se precipita con ácido clorhídrico etéreo. La recristalización a partir de acetona/metanol, proporciona el hidrocloruro de un punto de fusión de 225,5 - 226^o C, /α/ $\frac{20}{D}$ = -56^oC (c = 0,97)

15 encontrado 65,35 C, 8,22 H, 11,60 N, 14,82 Cl

De la misma manera, se obtiene también el hidrócloruro dextrógiro.

Ejemplo 4

Mediante reducción del producto nítrico intermedio obtenido conforme al ejemplo 1 o el 3 con éster metílico del ácido p-toluolsulfónico y carbonato potásico anhidro en xilol hirviente, se obtiene tras de la recristalización a partir de bencina, el 1-metil-3-(2'-metil-2'-nitrobutil)-indol en forma de agujas incoloras con un punto de fusión de 75,5 - 76^o C, en las que no comparece la acusada banda IR del material de partida en 3500 cm⁻¹ (1-NH).

Preparación para

30 C₁₄H₁₈N₂O₂ (246,3) 68,27 C, 7,37 H, 11,37 N, 12,99 O



Obtenido 68,14 C 7,31 H 11,43 N 13,14 O

5 Mediante reducción de acuerdo con el proceso descrito en los ejemplos 1 o 3, se obtiene de aquí el 1-metil-3-(2'-aminobutil)-indol (punto de fusión impreciso). Una sal, obtenida mediante reducción de esta amina con ácido málico, funde a 184-185° C.

Preparación para

10 $C_{14}H_{20}N_2 \cdot \frac{1}{2} C_4H_6O_5$ (175,2)
67,87 C 8,19 H 9,89 N 14,12 O
Obtenido 67,72 C 8,32 H 10,01 N 13,96 O

15 Una sal del ácido málico prosiblemente isomorfa funde a 215-220° C (a partir de cloroformo/etanol).

encontrado 67,80 C 8,35 H 9,64 N 14,19 O

Ejemplo 5

20 A partir de la 5-fluorgramina y del 2-nitrobutano, se obtiene conforme al procedimiento descrito en el ejemplo 3, como producto intermedio, el 3-(2'-metil-2'-nitrobutil)-5-fluor-indol; punto de fusión 71-72° C (a partir de bencina). Mediante reducción catalítica,
25 se obtiene de aquí, el 3-(2'-metil-2'-aminobutil)-5-fluor-indol; punto de fusión de la sal hidroclicónica 248-250° C (a partir de isopropanol).

Ejemplo 6

30 Si se metila el 3-(2'-metil-2'-nitrobutil)-5-



metoxi-indol obtenido como producto intermedio en el ejemplo 2, de acuerdo con el proceso descrito en el ejemplo 4 (o se transforma con hidru-
ro sódico y yoduro de metilo en triamida del áci-
do hexametilfosfórico), resulta 1-metil-3-(2'-
5 metil-2'-nitrobutil)-5-metoxi-indol, que después de cristalización a partir de acetona/agua, y des-
tilación, funde a 95-96° C. A través de reducción catalítica, se obtiene de aquí 1-metil-3-(2'-metil-
10 2'-aminobutil)-5-metoxi-indol. Punto de fusión de la sal del ácido benzóico, 179,5 - 184° C (in-
soluble en éter).

Ejemplo 7

15 Mediante reducción del 3-(2'-metil-2'-nitrobu-
til)-indol obtenido como producto intermedio se-
gún los ejemplos 1 ó 3, con cloruro de bencilo e hi-
druro sódico, en dimetilformamida, se llega al 1-
bencil-3-(2'-metil-2'-nitrobutil)-indol, con un pun-
20 to de fusión de 110° C/0,06 mm Hg. Mediante reduc-
ción, se obtiene de aquí, el 1-bencil-3-(2'-metil-
2'-aminobutil)-indol. Las sales formadas por re-
ducción de esta amina con ácido málico, tienen los
puntos de fusión siguientes:

25 Punto de fusión 263,5 - 265,5° C (a partir de etanol)

Preparación para $C_{20}H_{24}N_2 \cdot C_4H_6O_5$ (426,5)

67,58 C 7,04 H 6,57 N 18,76 O

30 Obtenido 68,06 C 7,30 H 6,47 N 18,17 O



Punto de fusión 181 - 183° C (a partir de etanol/éter)

Preparación para $C_{20}H_{24}N_2 \cdot \frac{1}{2} C_4H_6O_5$ (359,5)

73,50 C 7,57 H 7,79 N 11,13 O

5 Obtenido 73,59 C 7,58 H 7,75 N 11,07 O

Ejemplo 8

Mediante reacción del 3-(2'-metil-2'-aminobu-
til)-indol obtenido como producto de reducción se-
gún los ejemplos 1 ó 3, se llega al 3-(2'-metil-
2'-formilaminobutil)-indol; punto de fusión 121,5
- 124,5° C (a partir de éter). Mediante reducción
con $LiAlH_4$ resulta de aquí el 3-(2'-metil-2'-meti-
laminobutil)-indol, con un punto de fusión de 100-
103° C (a partir del ciclohexano).

Ejemplo 9

, El producto de reducción obtenido según el
ejemplo 1 o el 3, se caldea a temperatura de re-
flujo con cloruro de benzoílo en piridina duran-
te una hora, De aquí resulta el 3-(2'-metil-2'-
benzoilaminobutil)-indol, con un punto de fusión
de 118,5 - 119,5° C (a partir de xilol). Median-
te reducción con $LiAlH_4$ resulta de aquí el 3-(2'-
metil-2'-bencilaminobutil)-indol; punto de fusión
de la sal de hidrocioruro, 231 - 232° C (a partir
del cloroformo).

Ejemplo 10

30 Con el mismo proceso del ejemplo 9 se obtie-



ne, utilizando cloruro de p-clorobenzofilo en lugar de cloruro de benzofilo, el 3-(2'-metil-2'-p-clorobenzoilaminobutil)-indol con punto de fusión en 158-160^o C (a partir del benzol). La reducción del mismo conduce al 3-(2'-metil-2'-p-clorobenci
5 laminobutil)-indol; punto de fusión de la sal de hidrocioruro, 250-251^o C (a partir de isopropanol).

Ejemplo 11

10 El producto de reducción obtenido según los ejemplos 1 o 3, se calienta a temperatura de reflujo con acrilnitrilo durante 72 horas, y el producto será el 3-(2'-metil-2'- β -cianoetilaminobutil)-indol. Punto de fusión de la sal hidrocioruro,
15 167-170^o C (a partir de butanol).

Ejemplo 12

Si en el proceso contemplado en el ejemplo 1, se sustituye el 2-nitrobutano por una cantidad equi-
20 valente de 2-nitropentano, se obtiene como producto intermedio el 3-(2'-metil-2'-nitropentil)-indol; punto de fusión 78-80^o C (a partir de éter de petróleo). Tras de la reducción, se llega al 3-(2'-metil-2'-aminopentil)-indol, que recristalizado a
25 partir de éter de petróleo forma cristales aciculares con un punto de fusión de 73,5 - 74,5^o C.

Ejemplo 13

Si en el proceso descrito en el ejemplo 3, se
30 utiliza, en lugar del 2-nitrobutano, la cantidad



equivalente de 3-nitropentano, se obtendrá en principio el 3-(2'etil-2'-nitrobutil)-indol, con un punto de fusión de 92-94º C (a partir de bencina). La reducción, proporciona el 3-(2'-etil-
5 2'-aminobutil)-indol, con un punto de fusión de 130,5-131,5º C (a partir de CCl₄).

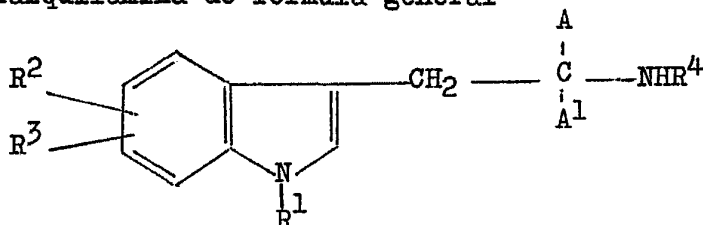
Ejemplo 14

Si en el proceso descrito en el ejemplo 3
10 se utiliza, en lugar del 2-nitrobutano, la cantidad equivalente de 4-nitroheptano, se obtiene en principio el 3-(2'-~~propil~~-2'-nitropentil)-indol; punto de fusión 87 - 89º C (a partir de bencina). Mediante reducción se obtiene de aquí el 3-(2'-
15 propil-2'-aminopentil)-indol; punto de fusión de la sal hidrocioruro, 215- 217º C (a partir de acetona).

N O T A

20 Se reivindican como propios y nuevos para que sean objeto de una patente de ^AInvencción, en España, por veinte años, reivindicándose la prioridad de la Patente depositada en Suiza el 15 de Septiembre de 1.972, bajo el nº 13'517/72, los pun-
25 tos siguientes:

1.- Procedimiento para la elaboración de indolilalquilamina de fórmula general



MCE 30



y de sus sales, con ácidos orgánicos o inorgánicos, donde significan:

- 5 A y A¹, residuos alquilo iguales o diferentes, presentando ambos en conjunto, un total de 3 a 8 átomos C,
- R¹, hidrógeno, un residuo alquilo de bajo grado molecular con hasta 4 átomos C, o un residuo bencilo o benzofilo eventualmente sustituido,
- 10 R² y R³, que pueden ser iguales o diferentes, hidrógeno, halógeno, residuos alquilo de bajo grado molecular (eventualmente halogenados) o grupos hidroxilo (eventualmente eterificados), y
- 15 R⁴ hidrógeno, un residuo alquilo de bajo grado molecular, un grupo acilo, un resto bencilo (eventualmente sustituido) o el grupo cianoetilo

20 caracterizado porque una gramina, eventualmente sustituida por R² y/o R³ en el anillo bencénico, se hace reaccionar con una nitroparafina cuyo grupo nítrico aparece asociado a un átomo C no terminal, el 3-nitroalquil-indol constituido como producto intermedio se condensa de conveniencia, a efectos de

25 la introducción de un sustituyente R¹ en el nitrógeno cíclico, con un enlace de fórmula R¹ - X (donde X equivale a un residuo de desdoblamiento en condiciones de condensación), y finalmente el grupo nitro se reduce en grupo amino, tras de lo cual

30 se incorpora convenientemente al grupo amino un re-

ME



síduo R^4 diferente de H, para transformar debidamente el producto en una sal, bajo la acción de un ácido orgánico o inorgánico.

5 2.- Procedimiento para la elaboración de indolilalquilamina, según la reivindicación 1, caracterizado porque la gramina se cuaterniza in situ, en presencia de la nitroparafina, para facilitar la reacción, mediante reducción con un medio de metilación.

10 3.- Procedimiento para la elaboración de indolilalquilamina, según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la amina obtenida se transforma en sal bajo la acción de un ácido.

15 4.- Procedimiento para la elaboración de indolilalquilamina, según la reivindicación 1 o 2, caracterizado, porque a partir de la amina obtenida se consiguen sus isómeros ópticos mediante transformación con ácidos ópticamente activos y desdoblamiento de las sales así formadas.

20 5.- Procedimiento para la elaboración de indolilalquilamina, según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la amina primaria obtenida se hace reaccionar, a efectos de introducir en el grupo amino un sustituyente R^4 diferente de H,
25 con un éster susceptible de reacción, de un ácido orgánico, hidrogenándose de conveniencia el enlace acilamino de aquí resultante.

6.- PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACION DE INDOLILALQUILAMINA.

30 Todo conforme se describe en la Memoria que

MCE



antecede y se reivindica en su NOTA.

Esta Memoria consta de veinte hojas foliadas
y escritas a máquina por una sola cara y una hoja
con la representación gráfica del desarrollo de las
5 reacciones según la invención.

Madrid, 13 de Septiembre de 1.973

SIEGFRIED AKTIENGESELLSCHAFT

P. A.

ME