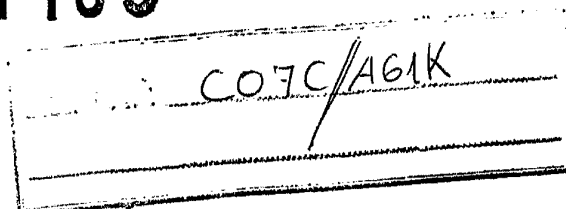


F.C.-6-10-75

421185



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 en todo el territorio nacional, a fa
vor del Patronato de Investigación Científica y Técnica "Juan de
la Cierva" del Consejo Superior de Investigaciones Científicas,
con domicilio en Calle de Serrano, 150, Madrid. (Inventores: D.
Antonio Alemany Soto y D. Eldiberto Fernández Alvarez), por un
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-(2-AMINOETIL)
INDOL", según la siguiente

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se describe en esta Memoria el desarrollo de un nuevo
procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 3-(2-ami
noetil) indol, con estructuras referibles a las formulas genera
les (II) a (VI), en las que R puede ser H o un radical alquilo,



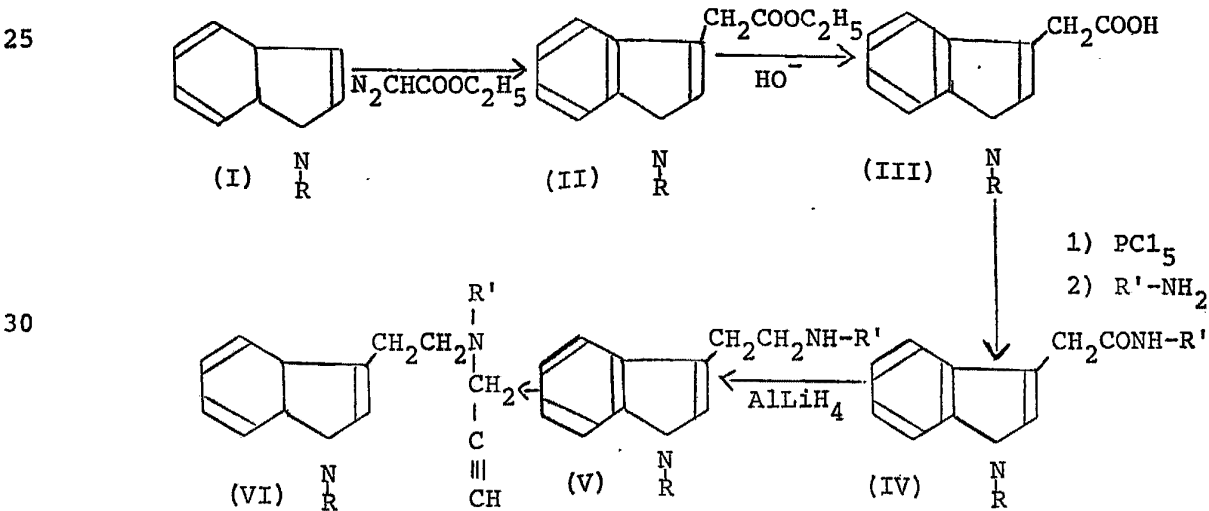
421185-

5 tales como metilo (CH_3^-) o bencilo ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^-$) y R' puede ser un radical alquilo, tales como metilo (CH_3^-), etilo (C_2H_5^-), isopropilo ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}^-$) o bencilo ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^-$).

Con ello se persigue y se desarrolla la idea de asociar en una misma molécula agrupamientos indólicos diversos con el grupo propinilamina, iniciada en la Patente Española número 407.703 (1973) a favor del Patronato de Investigación Científica y Técnica "Juan de la Cierva", para la obtención de nuevos productos potencialmente capaces de interferir procesos biológicos básicos, tales como las funciones y metabolismo de las aminas biógenas y de sustancias relacionadas y, en particular, la desaminación oxidativa de las mismas catalizada por la monoaminoxidasa.

Los compuestos a que hacen referencia las fórmulas anteriores de acuerdo con las previsiones implícitas en la idea de su preparación y estudio, son útiles como inhibidores de monoaminoxidasa, como agentes antidepresivos, antagonistas de serotonina, antiinflamatorios, analgésicos y agentes cardiovasculares.

Los compuestos se preparan a partir de los correspondientes indoles o 1-alquilindoles (I), según el procedimiento que se ilustra en el esquema siguiente:





421185-3 -

35 Los indoles de partida (I), obtenidos por métodos co-
nocidos, se hacen reaccionar mol a mol con diazoacetato de etilo
a 140°C y las mezclas de reacción se fraccionan por destilación
para dar los correspondientes 3-indolilacetatos de etilo (II).
Estos se hidrolizan por ebullición a reflujo con hidróxido de so-
dio y, al acidular las mezclas de reacción, precipitan los corres-
40 pondientes ácidos 3-indolilacéticos (III), con rendimientos del
30-60%. Los Ejemplos números 1 y 2 ilustran este proceso y los
productos obtenidos.

Para obtener las 3-indolil acetamidas N sustituidas
(IV), los ácidos 3-indolilacéticos, obtenidos como se ha comenta-
45 do anteriormente, disueltos en éter seco y manteniendo la tempe-
ratura alrededor de 0°C, se tratan con 1,1 moles de pentacloruro
de fósforo/mol de amida, y la mezcla de reacción se abandona du-
rante una noche a temperatura ambiente. Las soluciones etéreas
de los cloruros de los ácidos 3-indolilacéticos así obtenidas,
50 se tratan con las correspondientes aminas, bien directamente o
bien en solución etérea, hasta dar una reacción básica al torna-
sol. Enseguida empieza a cristalizar la correspondiente 3-indoli-
lacetamida N sustituida (IV) que, una vez neutralizada la solu-
ción con ácido clorhídrico diluido, se recupera por filtración
55 y se lava con agua y recristaliza del disolvente apropiado. El
ejemplo número 3 ilustra este proceso experimentalmente y muestra
las características de los productos obtenidos.

Las 3-indolil acetamidas N sustituidas (IV), obtenidas
como se ha comentado anteriormente, se someten a reducción con hi-
60 druro de litio y aluminio en éter (3,5-4 moles de hidruro por mol
de amida) en tetrahidrofurano a reflujo como disolvente. El tiem-
po de reacción es de 10-12 horas. Después se destruyen los comple-



421185₄ -

65 jos y el exceso de hidruro por adición de hidróxido de sodio y
la solución en tetrahidrofurano se filtra y seca sobre sulfato
de sodio anhidro. Por eliminación del disolvente se obtienen los
3-(2-alquilaminoétil) indoles (V) en forma de aceites brutos y
prácticamente puros, a partir de los cuales se preparan los co-
rrespondientes oxalatos u otras sales. Todo ello, según se ilus-
tra prácticamente en el ejemplo número 4, en el que se dan tam-
70 bién las características de los productos obtenidos.

Para obtener las aminas terciarias (VI), se parte de
las aminas secundarias (V), bien como aceites brutos antes obte-
nidos o bien en forma de sus sales, las cuales se hacen reaccionar
mol a mol con bromuro de propargilo en solución bencénica. Si se
75 parte de la amina libre, ésta se trata disuelta en benceno y en
presencia de un mol/ mol de tercbutilamina con un mol/ mol de bro-
muro de propargilo. Si se parte de alguna de las sales, éstas se
descomponen primero en suspensión bencénica con una cantidad equi-
valente de tercbutilamina, se elimina por filtración el oxalato
80 de tercbutilamina y se continúa como antes con la solución bencé-
nica de la amina libre obtenida. El tiempo óptimo de reacción
varía con el producto y es generalmente de 2-4 días, a temperatu-
ra ambiente. El producto se aísla ordinariamente por cromatogra-
fía en capa preparativa o en columna de la mezcla de reacción y
85 elución final con cloruro de metileno. Elimado finalmente éste,
se obtienen las aminas terciarias de fórmula general (VI) al esta-
do de aceites espesos, prácticamente puros y a partir de los cua-
les se han preparado varias sales, generalmente los oxalatos. El
ejemplo número 5 ilustra la preparación de estas aminas terciarias
90 (VI) y de sus respectivos oxalatos.



421185
-5-

95 Todos los derivados de 3-(2-aminoetil) indoles que se describen han sido obtenidos, salvo indicación en sentido contrario, en forma esencialmente pura, con análisis elementales dentro de los errores admisibles y sus respectivos espectros IR y RMN confirmaron las estructuras que se les asignan.

EJEMPLOS

1.- Preparación de los ácidos 3-indolilacéticos (III) y sus ésteres etílicos (II).

100 EJEMPLO NUMERO 1: 3-(1-metilindolil) acetato de etilo (II, R = CH₃-).

En un matraz de tres bocas, provisto de agitador mecánico, refrigerante de reflujo y embudo de llave, se colocan 21,5 g (0,11 moles) de 1-metilindol y se calientan en un baño a 140°C. Gota a gota y bajo agitación se añaden 13,1 g (0,11 moles) de diazoacetato de etilo al 70%. Terminada la adición se mantienen temperatura y agitación durante 1 hora más. El producto se separa por destilación a vacío (p.e = 130-150°C/ 0,2 mm de Hg).

105

Del mismo modo se prepara:

3-(1-bencilindolil) acetato de etilo (II, R = C₆H₅CH₂-): a partir de 25 g (0,12 moles) de 1-bencilindol y 31 g (0,24 moles) de diazoacetato de etilo. Tiempo de reacción 7 horas, Rf = 0,34. El producto se separa por destilación a vacío (p.e = 130-175°C/ 0,2 mm de Hg).

110

EJEMPLO NUMERO 2: Acido 3-(1-metilindolil) acético (III, R = CH₃-)

115 A una solución de 34, 2 g de 3-(1-metilindolil) acetato de etilo obtenido como se indica en el Ejemplo número 1, en 60 ml. de etanol, se añaden 6,8 g de hidróxido de sodio, disueltos en 6 ml. de agua. La mezcla se hierve a reflujo durante 1 hora y se-



421185

- 6 -

guidamente se vierte sobre un exceso de agua y se acidula con
120 ácido clorhídrico. El sólido que precipita se recoge por filtra
ción, se lava con agua, se seca y se recristaliza de benceno-éter
de petróleo. Sólido amarillo pálido de p.f = 146-7°C. Rendimien
to 45 % sobre el 1-metilindol de partida.

Del mismo modo se prepara:

125 Acido 3-(1-bencilindolil) acético (III, R = C₆H₅CH₂-): a partir
de 31 g de 3-(1-bencilindolil) acetato de etilo. Sólido blanco
amarillento de p.f = 146-7°C (benceno-éter de petróleo). Rdt.=
35%.

2.- Preparación de 3-(indolil) acetamidas N sustituidas (IV):

130 EJEMPLO NUMERO 3: N-metil-3-(1-metilindolil) acetamida (IV, R =
R' = CH₃-):

A una solución de 4 g (0,021 moles) de ácido 3-(1-meti
lindolil) acético, disueltos en 200 ml. de éter seco, se añaden
4,82 g (- 0,023 moles) de pentacloruro de fósforo. La mezcla se
135 agita y se abandona una noche a temperatura ambiente. La solución
se neutraliza y lleva a pH alrededor de 8 por adición de metila
mina acuosa (al 40%). La suspensión formada se neutraliza con áci
do clorhídrico diluido y el sólido se filtra y lava con agua. Por
recristalización de benceno-éter de petróleo se obtienen crista
140 les blancos de p.f = 86-87°C. Rdt. = 94%.

De modo análogo se han obtenido los siguientes compuestos:

N-Etil-3-(1-metilindolil) acetamida (IV, R = CH₃-, R' = C₂H₅-): a
partir de ácido 3-(1-metilindolil) acético y etilamina acuosa al
70%. Cristales amarillo pálido, p.f = 85°C (benceno-éter de petró
145 leo). Rdt. = 93%.

N-Isopropil-3-(1-metilindolil) acetamida (IV, R = CH₃-, R' =



421185 - 7 -

(CH_3)₂CH-) a partir de ácido 3-(1-metilindolil) acético e isopropilamina acuosa al 70%. Cristales amarillo pálido (benceno-éter de petróleo), p.f. = 112-113°C. Rdt. = 94%.

150 N-Bencil-3-(1-metilindolil) acetamida (IV, R = CH_3 -, R' = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ -) a partir de ácido 3-(1-metilindolil) acético y bencilamina. Agujas blancas, p.f. = 115-116°C (etanol-éter de petróleo). Rdt. 95%.

155 N-metil-3-(1-bencilindolil) acetamida (IV, R = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ -, R' = CH_3 -) a partir de ácido 3-(1-bencilindolil) acético y metilamina acuosa al 40%. Cristales blancos, p.f. = 134-135°C (benceno-éter de petróleo). Rdt. 95%.

160 N-Etil-3-(1-bencilindolil) acetamida (IV, R = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ -, R' = C_2H_5 -) a partir de ácido 3-(1-bencilindolil) acético y etilamina acuosa al 70%. Agujas de color blanco sucio, p.f. = 111-112°C (de benceno-éter de petróleo). Rdt. = 95%.

165 N-Isopropil-3-(1-bencilindolil) acetamida (IV, R = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ -, R' = (CH_3)₂CH-) a partir de ácido 3-(1-bencilindolil) acético e isopropilamina. Polvo blanco, p.f. = 121-122°C (benceno-éter de petróleo). Rdt. = 94%.

N-Bencil-3-(1-bencilindolil) acetamida (IV, R = R' = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ -) a partir de ácido 3-(1-bencilindolil) acético y bencilamina. Cristales blanco-sucio, p.f. = 115-116°C (benceno-éter de petróleo). Rdt. 95%.

170 3.- Preparación de 3-(2-alquilaminoetil) indoles (V)

EJEMPLO NUMERO 4: 3-(2-metilaminoetil) 1-metilindol (V, R = R' = CH_3 -):

Sobre una suspensión de hidruro de litio y aluminio 1,55 g



42185₈ -

175 (0,040 moles) en 75 ml. de éter seco se añaden lentamente bajo
agitación 2,75 g (0,013 moles) de N-metil-3-(1-metilindolil) acetamida (obtenida como se detalló en el Ejemplo número 3), disuelta en unos 30 ml. de éter. La mezcla se hierve a reflujo, unas 10 horas. En la mezcla de reacción fría se descompone el exceso de hidruro de Li y Al y los complejos por adición cuidadosa de
180 8 ml. de hidróxido de sodio al 10%, seguidos de 8 ml. de agua. Se filtra y la solución en tetrahidrofurano se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Al eliminar el disolvente, queda un aceite espeso, color marrón.

Oxalato: A una solución de 2 g del aceite anterior en unos 60 ml. de éter anhidro se añade solución etérea de ácido oxálico, hasta
185 neutralidad. El sólido que se separa se recristaliza de etanol, p.f. = 168°C (d). Rdt. = 40%.

De modo análogo se han preparado los siguientes compuestos:

3-(2-Etilaminoetil) 1-metilindol, (V, R = CH₃-, R' = C₂H₅-) a partir de N-etil-3-(1-metilindolil) acetamida. Se obtiene un aceite de color marrón. Oxalato: polvo blanco sucio, p.f. = 160-6°C (d) (de etanol). Rdt. = 50%.

3-(2-Isopropilaminoetil) 1-metilindol, (V, R = CH₃-, R' = (CH₃)₂CH-) a partir de N-isopropil-3-(1-metilindolil) acetamida. Tiempo de reacción, 10 horas. Rf = 0,71. Aceite. Oxalato: polvo blanco, p.f. = 177°C (d) (de etanol-éter). Rdt. = 48%.

3-(2-bencilaminoetil) 1-metilindol, (V, R = CH₃-, R' = C₆H₅CH₂-) a partir de N-bencil-3-(1-metilindolil) acetamida. Tiempo de reacción, 12 horas. Rf = 0,78. Aceite. Oxalato: polvo blanco sucio, p.f. = 172°C (d) (de etanol). Rdt. = 50%.

3-(2-Metilaminoetil) 1-bencilindol, (V, R = C₆H₅CH₂-, R' = CH₃-)



421185

- 9 -

- a partir de N-metil-3-(1-bencilindolil) acetamida. Tiempo de reacción, 10 horas. Rf = 0,71. Aceite. Oxalato: polvo blanco sucio, p.f. = 174°C (d) (de etanol). Rdt. = 34%.
- 205 3-(2-Etilaminoetil) 1-bencilindol, (V, R = C₆H₅CH₂-, R' = C₂H₅-) a partir de N-etil-3-(1-bencilindolil) acetamida. Tiempo de reacción, 10 horas. Rf = 0,92. Aceite. Oxalato: polvo blanco sucio, p.f. = 176°C (d) (de etanol). Rdt. 35%.
- 210 3-(2-Isopropilaminoetil) 1-bencilindol, (V, R = C₆H₅CH₂-, R' = (CH₃)₂CH-) a partir de N-isopropil-3-(1-bencilindolil) acetamida. Tiempo de reacción 10 horas. Rf = 0,94. Aceite. Oxalato: agujas blancas, p.f. = 182°C (d) (de etanol). Rdt. = 65%.
- 215 3-(2-bencilaminoetil) 1-bencilindol, (V, R = R' = C₆H₅CH₂-) a partir de N-bencil-3-(1-bencilindolil) acetamida. Tiempo de reacción 12 horas. Rf = 0,96. Aceite. Oxalato: polvo blanco sucio, p.f. = 219°C (d) (de etanol). Rdt. = 65%.
- 4.- Preparación de 3-(2-(N-alkuil-N-(2-propinil) aminoetil) indoles (VI).
- 220 EJEMPLO NUMERO 5: 3-(2-(N-metil-N-(2-propinil)) aminoetil) 1-metil indol, (VI, R = R' = CH₃-).
- 225 A una suspensión de 0,7 g (0,0031 moles) de oxalato de 3-(2-metilaminoetil) 1-metilindol, preparado como se ha descrito en el Ejemplo número, 4, con unos 20 ml. de benceno se añaden 0,47 ml. de tercbutilamina y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se filtra el precipitado de oxalato de tercbutilamina y a la solución bencénica se añaden 0,24 ml. de bromuro de propargilo. La reacción es completa en unas 60 horas. Se filtra y se evapora el disolvente, para dar un aceite que se purifica por cromatografía en placa preparativa y el producto se



421105

- 230 eluye con cloruro de metileno. Evaporado éste, queda un aceite de la amina terciaria prácticamente pura.
- Oxalato: 0,3 g del aceite anterior se disuelven en unos 25 ml. de éter seco y la solución se neutraliza con solución etérea de ácido oxálico. El precipitado formado se recristaliza de etanol,
- 235 p.f. = 132°C. Polvo blanco. Rdt. = 75%.
- Del mismo modo se han preparado los siguientes compuestos:
- 3-(2-(N-Etil-N-(2-propinil)) aminoetil) 1-metilindol, (VI, R = CH₃-, R' = C₂H₅-) a partir de oxalato de 3-(2-etilaminoetil) 1-metilindol. Tiempo de reacción, 60 horas. Rf = 0,32. Aceite amarillo. Oxalato: agujas blancas, p.f. = 115°C (d) (etanol-éter de petróleo). Rdt. = 52%.
- 240 3-(2-(N-isopropil-N-(2-propinil)) aminoetil) 1-metilindol, (VI, R = CH₃-, R' = (CH₃)₂CH-) a partir de oxalato de 3-(2-isopropil-aminoetil) 1-metilindol. Tiempo de reacción, 4 días. Rf = 0,34.
- 245 Aceite amarillo. Oxalato: polvo blanco, p.f. = 114°C (d) (de etanol-éter de petróleo). Rdt. = 74%.
- 3-(2-(N-bencil-N-(2-propinil)) aminoetil) 1-metilindol, (VI, R = CH₃-, R' = C₆H₅CH₂-) a partir de oxalato de 3-(2-bencilaminoetil) 1-metilindol. Tiempo de reacción, 4 días. Rf = 0,30. Aceite amarillo. Oxalato: cristales blancos, p.f. = 166°C (d) (etanol).
- 250 Rdt. = 69%.
- 3-(2-(N-metil-N-(2-propinil)) aminoetil) 1-bencilindol, (VI, R = C₆H₅CH₂-, R' = CH₃-) a partir de oxalato de 3-(2-metilaminoetil) 1-bencilindol. Tiempo de reacción, 60 horas. Rf = 0,32. Aceite amarillo. Oxalato: polvo blanco, p.f. = 139-140°C (d) (etanol).
- 255 Rdt. = 93%.
- 3-(2-(N-Etil-N-(2-propinil)) aminoetil) 1-bencilindol, (VI, R =



421185
- 11 -

260 $C_6H_5CH_2-$, $R' = C_2H_5-$) a partir de oxalato de 3-(2-etilaminoetil) 1-bencilindol. Tiempo de reacción, 60 horas. $R_f = 0,29$. Aceite amarillo. Oxalato: cristales blancos, p.f. = $160^\circ C$ (d) (etanol-éter de petróleo). Rdt. = 78%.

265 3-(2-(N-isopropil-N-(2-propinil)) aminoetil) 1-bencilindol, (VI, $R = C_6H_5CH_2-$, $R' = (CH_3)_2CH-$) a partir de oxalato de 3-(2-isopropilaminoetil) 1-bencilindol. Tiempo de reacción, 4 días. $R_f = 0,35$. Aceite amarillo. Oxalato: cristales blancos, p.f. = $148^\circ C$ (d) (de etanol-éter de petróleo). Rdt. = 60%.

270 3-(2-(N-bencil-N-(2-propinil)) aminoetil) 1-bencilindol, (VI, $R = R' = C_6H_5CH_2-$) a partir de 3-(2-bencilaminoetil) 1-bencilindol. Tiempo de reacción, 4 días. $R_f = 0,74$. Aceite amarillo. Oxalato: cristales blanco sucio, p.f. = $143^\circ C$ (d) (etanol-éter de petróleo). Rdt. = 65%.

REIVINDICACIONES

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

280 1) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-(2-AMINOETIL) INDOL" tales como 3-(2-(N-alquil-N-(2-propinil)) aminoetil) indoles, que se desarrolla esencialmente en cuatro pa
285 sos, a partir de los correspondientes indoles. En el primero de estos pasos, los indoles se hacen reaccionar con diazoacetato de etilo sin disolvente o en presencia de un disolvente inerte, a temperatura de alrededor de $140^\circ C$, para dar los esteres etílicos de los ácidos 3-(indolil) acéticos correspondientes y éstos se hidrolizan con hidróxido de sodio en agua o etanol acuoso, para



421185 -

dar los ácidos 3-(indolil) acéticos.

290 2) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
3-(2-AMINOETIL) INDOL", que se caracteriza porque en un segundo
paso, los ácidos 3-(indolil) acéticos, obtenidos según la rei-
vindicación número, 1, se transforman en los correspondientes
cloruros de ácido por reacción con pentacloruro de fósforo en
solución etérea a 0°C y los cloruros de ácido, sin aislarlos, se
hacen reaccionar con aminas para dar las correspondientes 3-(in-
dolil) acetamidas N sustituidas.

295 3) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
3-(2-AMINOETIL) INDOL", que se caracteriza porque en un tercer
paso, las 3-(indolil) acetamidas N sustituidas, obtenidas tal co
mo se indica en la reivindicación número 2, se someten a reduc-
ción con hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano como di
300 solvente a temperatura de reflujo, para dar los correspondientes
3-(2-alquilaminoetil) indoles, los cuales se aislan como tales o
en forma de sus sales, principalmente de oxalatos.

305 4) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
3-(2-AMINOETIL) INDOL", que se caracteriza porque en un cuarto y
último paso, los 3-(2-alquilaminoetil) indoles o sus sales, ob-
tenidas según la reivindicación número 3, se hacen reaccionar a
temperatura ambiente con bromuro de propargilo, en benceno u otro
disolvente inerte y en presencia de tercbutilamina, para dar
los correspondientes 3-(2-(N-alquil-N-(2-propinil)) aminoetil)
310 indoles, que se purifican por cromatografía y se aislan como
bases libres y en forma de sales, particularmente de oxalatos.

5) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
3-(2-AMINOETIL) INDOL", tal y como se describe en el cuerpo de
esta memoria y reivindicaciones que consta de 13 páginas escribi





421185₁₃ -

315

tas por una sola cara.

Madrid, 5 de Diciembre 1.973

Luis Arce

