

F.C.-6-10-75

421186

Clase: COYC/AGIK



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 Cierva" del Consejo Superior de Investigaciones Científicas con domicilio en Calle de Serrano 150, Madrid. (Inventores: D. El diberto Fernández Alvarez y D. Antonio Alemany Soto), 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-aminoetil) indol, con estructuras referibles a las fórmulas generales (II) a (V), en las que R puede ser H o un radical alquilo,



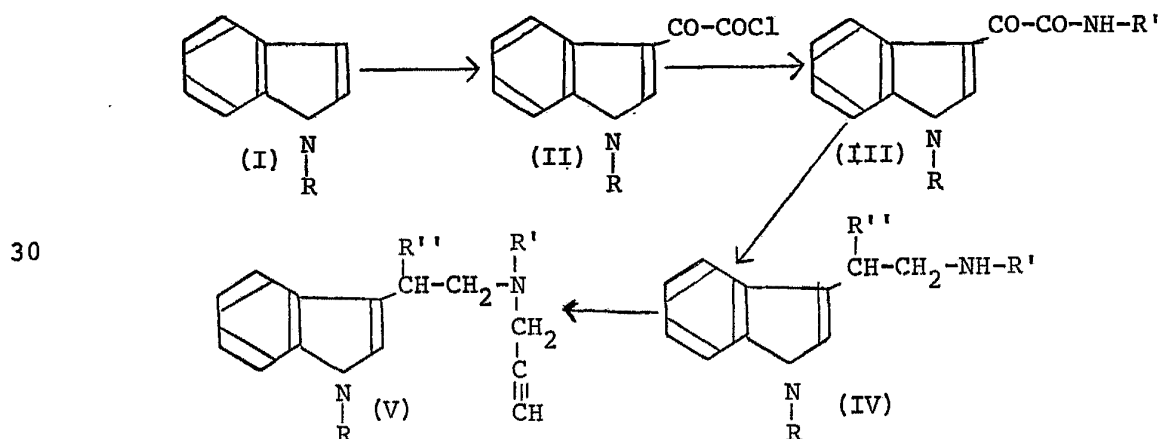
421186²

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

10 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 aminas biógenas y de sustancias relacionadas y, en particular, la desaminación oxidativa de las mismas catalizada por monoaminoxidasa.

15 Los compuestos a que se hacen referencia las fórmulas (II) a (V), de acuerdo con las previsiones implícitas en la idea de su preparación, son útiles como inhibidores de monoaminoxidasa, agentes antidepresivos, antagonistas de serotonina, antiinflamatorios, analgésicos e hipotensores, y en otros campos de aplicación terapéutica.

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





421186³ -

35

En indol o los 1-alquilindoles (I), obtenidos según métodos conocidos, disueltos en éter etílico, reaccionan con un ligero exceso de cloruro de oxalilo, mediante adición cuidadosa de éste y manteniendo la temperatura por debajo de 20°C, para dar el cloruro del correspondiente ácido 3-(indolil) glioxílico (II), tal como se ilustra en el ejemplo número 1.

40

Cuando los cloruros de los ácidos 3-(indolil) glioxílicos (II) se añaden cuidadosamente, bajo agitación y manteniendo la temperatura entre 0 y 10°C sobre un exceso de una amina líquida o en solución acuosa o en algún disolvente inerte, como éter o benceno, se obtienen las correspondientes 3-(indolil) glioxilamidas N sustituidas (III) que, generalmente, cristalizan del medio de reacción, tal como ilustra el ejemplo número 2.

45

50

Las 3-(indolil) glioxilamidas N sustituidas (III), preparadas como se ha comentado en el párrafo anterior, se reducen con hidruro de litio y aluminio en exceso (5-6 moles a 1) en solución etérea a reflujo. Puesto que las citadas glioxilamidas son poco solubles en éter, se extraen de modo continuo a la mezcla de reacción a partir de un cartucho filtrante, colocado en un aparato de Soxhlet. El tiempo necesario para la reducción varía según la estructura del compuesto, siendo necesarios de 30 horas a 9 días. Después se destruye el exceso de hidruro con tetrahidrofurano acuoso. La amina secundaria (IV) bruta formada se recupera separando la capa etérea y eliminando el disolvente.

55

60

Bajo estas condiciones, las 3-(indolil) glioxilamidas N sustituidas (III), no sustituidas en el átomo de N indólico (R=H), se reducen a las correspondientes aminas secundarias (IV) con R'' = H, y por lo tanto con cadena lateral en posición 3 del



4211864 -

núcleo indólico del tipo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{R}'$. Estas aminas se obtienen en forma bruta como aceites, que por destilación a vacío o por
65 cristalización de un disolvente apropiado dan sólidos cristalinos.

Por adición, hasta neutralización, de una solución seca de ácido bromhídrico en éter a una solución etérea de la amina, se obtiene el correspondiente hidrobromuro. Todos son sólidos
70 cristalinos, frecuentemente higroscópicos. De modo análogo se preparan otras sales de aminas, tales como oxalatos (en etanol), picratos (en etanol o benceno), maleatos (en etanol) e hidroclo-
ruros (en éter), tal como se ilustra en el ejemplo número 3.

En el caso de las 3-(indolil) glioxilamidas N sustituidas (III) con el átomo de N indólico alquilado ($\text{R} = \text{CH}_3-$, C_6H_5
75 CH_2-), la reducción con hidruro de litio y aluminio, tal como se ha comentado anteriormente, conduce en todos los casos a las correspondientes aminas secundarias (IV) con $\text{R}'' = -\text{OH}$, y por lo
tanto con cadena lateral en posición 3 del núcleo indólico del tipo
80 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}-\text{R}'$. Estas aminas se obtienen en estado bruto como sólidos o semisólidos y se purifican por cristalización del disolvente apropiado en cada caso. A partir de las aminas brutas o purificadas se preparan diversas sales, de modo análogo a como
85 se ha comentado para casos anteriores.

Las aminas secundarias, representadas por la fórmula general (IV) bien como tales o partiendo de cualquiera de sus sales, se transforman en las correspondientes aminas terciarias de
fórmula general (V) por reacción con bromuro de propargilo. Si se
90 parte de la amina libre, ésta se trata disuelta en benceno y en



421186 5 -

95 presencia de un mol de tercbutilamina con un mol de bromuro de propargilo. Si se parte de una de las sales de la amina, ésta se descompone primero en suspensión bencénica con una cantidad equi-
valente de tercbutilamina, y se continúa como antes con la solu-
ción bencénica de la amina libre. El tiempo óptimo de reacción
varia en cada caso con la estructura del producto entre unas ho-
ras y varios días. El producto se aísla generalmente de la mez-
cla de reacción por cromatografía en capa preparativa o en colum-
na y elución, generalmente, con cloruro de metileno. Las aminas
100 terciarias (V) se obtienen así puras, en forma de aceites o de sólidos cristalinos y, a partir de ellas, tal como se ha comen-
tado en casos anteriores, se preparan diversas sales. Las sales,
especialmente hidroccloruros e hidrobromuros, son higroscópicas
y poco estables a temperatura ambiente. Los ejemplos números 4 y
105 5 ilustran la preparación de esta aminas terciarias y de algu-
nas de sus sales.

Los ejemplos que se detallan a continuación ilustran
las diferentes fases y métodos para la preparación de derivados
de 3-(2-aminoetil) indol, de fórmulas generales (II) a (V), así
110 como de sus sales y que se reivindican en esta Memoria como nuevo
procedimiento para la preparación de derivados de 3-(2-aminoe-
til) indol.

Todos los compuestos que se describen han sido obteni-
dos en forma esencialmente pura, con análisis elementales dentro
115 de los errores científicamente admisibles y sus respectivos es-
pectros IR y RMN han confirmado las estructuras que se les asig-
nan.



421186 6 -

EJEMPLOS

120 1.- Preparación de cloruros de los ácidos 3-(indolil) glioxílicos, (II).

EJEMPLO NUMERO 1: Cloruro del ácido 3-(1-metilindolil) glioxílico, (II, R = CH₃-):

125 A 140 g de 1-metilindol, disueltos en 2.700 ml. de éter se añaden gota a gota 120 ml. de cloruro de oxalilo, se agita, y se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 20°C. Al cabo de unas 3 horas, la reacción y la precipitación del cloruro del ácido 3-(1-metilindolil) glioxílico son completas. Se filtra el sólido de color marrón claro, se lava con éter y se seca. Se obtienen 220 g (92%) con p.f. = 91-2°C.

130 De modo similar se obtienen:

Cloruro del ácido 3-(indolil) glioxílico, (II, R = H): A partir de indol (10 g), 250 ml. de éter y 10 ml. de cloruro de oxalilo. Tiempo de reacción, 2 horas. Se obtienen 17,5 g (98%). Sólido amarillo cobrizo brillante con p.f. = 123-4°C.

135 Cloruro del ácido 3-(1-bencilindolil) glioxílico, (II, R = C₆H₅CH₂-): A partir de 1-bencilindol (120 g), 2.700 ml. de éter y 120 ml. de cloruro de oxalilo. Tiempo de reacción, 3 horas. Se obtienen 128 g (76%) de sólido color marrón claro de p.f. = 95-6°C.

140 2.- Preparación de N-alkuil-3-(indolil) glioxilamidas, (III).

EJEMPLO NUMERO 2: N-metil-3-(indolil) glioxilamida (III, R = H, R' = CH₃-):

145 Sobre una solución de metilamina acuosa al 40% (50 ml.) se añaden, en pequeñas porciones, bajo agitación y manteniendo la temperatura entre 0 y 10°C, 10 g de cloruro del ácido 3-(indo-



421186

- 7 -

- lil) glioxílico. Después de 1 hora se filtra el precipitado formado y se lava con agua. El sólido se recristaliza de etanol. Rdt. = 89% en agujas blancas de p.f. = 222-3°C.
- De modo similar y a partir de las correspondientes aminas y cloruros de ácido se han obtenido los siguientes compuestos:
- 150 N-Etil-3-(indolil) glioxilamida (III, R = H, R' = C₂H₅-): a partir de etilamina y cloruro del ácido 3-(indolil) glioxílico. Tiempo de reacción, 1 hora. Recristaliza de cloroformo en láminas amarillas brillantes de p.f. = 200-1°C. Rdt. = 98%.
- 155 N-Isopropil-3-(indolil) glioxilamida (III, R = H, R' = (CH₃)₂CH-): a partir de isopropilamina y cloruro del ácido 3-(indolil) glioxílico. Tiempo de reacción, 1 hora. Recristaliza de cloroformo en láminas amarillas brillantes de p.f. = 194-5°C. Rdt. = 85%.
- 160 N-Bencil-3-(indolil) glioxilamida (III, R = H, R' = C₆H₅CH₂-): a partir de bencilamina y cloruro del ácido 3-(indolil) glioxílico. Tiempo de reacción, 1 hora. Recristaliza de etanol en agujas blancas de p.f. = 178-9°C. Rdt. = 98%.
- 165 N-Metil-3-(1-metilindolil-) glioxilamida (III, R = CH₃-, R' = CH₃-): a partir de metilamina y cloruro del ácido 3-(1-metilindolil-) glioxílico. Tiempo de reacción, 3 horas. Recristaliza de etanol como polvo blanco de p.f. = 197-8°C. Rdt. = 98%.
- 170 N-Etil-3-(1-metilindolil-) glioxilamida (III, R = CH₃-, R' = C₂H₅-): a partir de etilamina y cloruro del ácido 3-(1-metilindolil) glioxílico. Tiempo de reacción, 4 horas. Recristaliza de etanol en forma de polvo blanco de p.f. = 108-9°C. Rdt. = 99%.
- N-Isopropil-3-(1-metilindolil-) glioxilamida (III, R = CH₃-, R' = (CH₃)₂CH-): a partir de isopropilamina y cloruro del ácido 3-(1-



421186-8-

- 175 metilindolil-) glioxílico. Tiempo de reacción, 4 horas. Recristaliza de benceno-éter de petróleo en forma de cristales blancos de p.f. = 94-5°C. Rdt. = 98%.
- N-Bencil-3-(1-metilindolil-) glioxilamida (III, R = CH₃-, R' = C₆H₅CH₂-): a partir de bencilamina y cloruro del ácido 3-(1-metilindolil-) glioxílico. Tiempo de reacción, 4 horas. Recristaliza de etanol en cristales blancos de p.f. = 139-40°C. Rdt. = 98%.
- 180
- N-Metil-3-(1-bencilindolil) glioxilamida (III, R = C₆H₅CH₂-, R' = CH₃-): a partir de metilamina y cloruro del ácido 3-(1-bencilindolil) glioxílico. Tiempo de reacción, 3 horas. Recristaliza de etanol en polvo blanco de p.f. 205-6°C. Rdt. 99%.
- 185
- N-Etil-3-(1-bencilindolil) glioxilamida (III, R = C₆H₅CH₂-, R' = C₂H₅-): a partir de etilamina y cloruro del ácido 3-(1-bencilindolil) glioxílico. Tiempo de reacción, 4 horas. Recristaliza de etanol en forma de polvo blanco de p.f. = 127-8°C. Rdt. = 98%.
- 190
- N-Isopropil-3-(1-bencilindolil) glioxilamida (III, R = C₆H₅CH₂-, R' = (CH₃)₂CH-): a partir de isopropilamina y cloruro del ácido 3-(1-bencilindolil) glioxílico. Tiempo de reacción, 7 horas. Recristaliza de etanol en forma de polvo blanco de p.f. = 140-1°C. Rdt. = 99%.
- 195
- N-Bencil-3-(1-bencilindolil) glioxilamida (III, R = R' = C₆H₅CH₂-): a partir de bencilamina y cloruro del ácido 3-(1-bencilindolil) glioxílico. Tiempo de reacción, 5 horas. Recristaliza de etanol en forma de cristales blancos de p.f. = 126-7°C. Rdt. = 98%.
- 200
- 3.- Preparación de 3-(2-alkilaminoetil) indoles (IV)
- EJEMPLO NUMERO 3: 3-(2-Metilaminoetil) indol (IV, R = H, R' =



421186 - 9 -

CH_3- , $\text{R}'' = \text{H}-$):

- 205 En un matraz de fondo redondo se colocan 10 g de hidruro de litio y aluminio (0,26 moles) y 850 ml. de éter seco sobre sodio. Sobre la boca del matraz se coloca un extractor de Soxhlet, provisto de un cartucho filtrante de celulosa, cargado con 10 g de N-metil-3-(indolil) glioxilamida (0,05 moles), preparada según el Ejemplo número 2. Sobre el extractor se coloca un refrigerante de reflujo y éste se termina con un tubo de cloruro de calcio anhidro. La mezcla se calienta a reflujo y éste se mantiene hasta que toda la glioxilamida ha sido extraída a la mezcla de reacción. Se necesitan unos 6 días, al cabo de los cuales la mezcla de reacción se enfría y se destruye el exceso de hidruro con tetrahidrofurano acuoso (al 80%), primero, y después con agua.
- 210 Se separa la capa etérea, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el éter. Queda un aceite que se destila a vacío (p. e 150-5°C/ 0,2 mm de Hg). El destilado cuaja a un sólido, que se recristaliza de benceno-éter de petróleo, p.f. = 93-4°C. Rdt. = 64%.
- 215 Hidrobromuro: A una solución de la amina anterior en éter seco se añade solución seca de BrH en éter, hasta neutralidad. Precipita un sólido, que se recristaliza de acetonitrilo; p.f. = 160-1°C. Rdt. = 98%.
- 220 De modo similar y a partir de la correspondiente glioxilamida (III) se han preparado los siguientes compuestos:
- 225 3-(2-Etilaminoetil) indol (IV, $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5-$, $\text{R}'' = \text{H}-$): a partir de N-etil-3-(indolil) glioxilamida. Tiempo de reacción, 6 días. Rf = 0,26. Aceite (p.e = 140-65°C/ 0,2 mm de Hg). Agujas blancas de p.f. = 89-90°C (éter-éter de petróleo). Rdt. = 50%.
- 230 Hidrobromuro: p.f. = 138-9°C (de acetonitrilo), polvo blanco.

421186¹⁰ -

Rdt. = 98%.

235 3-(2-Bencilaminoetil) indol (IV, R = H, R' = C₆H₅CH₂-, R'' = H-): a partir de N-bencil-3-(indolil) glioxilamida. Tiempo de reacción, 7 días. Rf = 0,38. Aceite. Hidrobromuro: p.f. 214-5°C (de etanol-éter), cristales de color blanco sucio. Rdt. = 57%. Picrato: cristales color rojo naranja, p.f. = 181-2°C (de etanol). Rdt. 59%.

240 3-(1-Hidroxi-2-metilaminoetil) 1-metilindol (IV, R = CH₃-, R' = C₂H₅-, R'' = -OH): a partir de N-metil-3-(1-metilindolil) glioxilamida. Tiempo de reacción, 40 horas. Rf = 0,11. Aceite que disgregado con éter da un sólido que recristaliza de benceno, p.f. 122-3°C. Polvo blanco. Rdt. = 64%. Hidrobromuro: p.f. = 218°C (d), cristales amarillos. Rdt. = 22%. Oxalato: agujas blancas, p.f. = 155°C (d) (de etanol). Rdt. = 96%.

245 3-(1-Hidroxi-2-etilaminoetil) 1-metilindol (IV, R = CH₃-, R' = C₂H₅-, R'' = -OH): a partir de N-etil-3-(1-metilindolil) glioxilamida. Tiempo de reacción, 30 horas. Rf = 0,13. Sólido de p.f. 118-9°C (de benceno-éter de petróleo). Polvo blanco sucio. Rdt. = 65%. Hidrobromuro: polvo blanco sucio, p.f. 250-1°C. (de acetonitrilo). Rdt. = 24%. Oxalato: sólido blanco sucio, p.f. = 142-3°C (de acetonitrilo). Rdt. = 70%.

255 3-(1-Hidroxi-2-isopropilaminoetil) 1-metilindol (IV, R = CH₃-, R' = (CH₃)₂CH-, R'' = -OH): a partir de N-isopropil-3-(1-metilindolil) glioxilamida. Tiempo de reacción, 65 horas. Rf = 0,20. Polvo blanco (de benceno). Rdt. = 68%. Hidrobromuro: polvo violáceo de p.f. = 148-9°C (de acetonitrilo). Rdt. = 25%. Oxalato: polvo blanco sucio, p.f. = 159°C (d) (de etanol-éter). Rdt. = 70%.

3-(1-Hidroxi-2-bencilaminoetil) 1-metilindol (IV, R = CH₃-, R' =



421186¹¹ -

- 260 $C_6H_5CH_2-$, $R'' = -OH$): a partir de N-bencil-3-(1-metilindolil) glioxilamida. Tiempo de reacción, 80 horas, $R_f = 0,40$. Polvo blanco, p.f. = $98-9^\circ C$ (de benceno). Rdt. = 70%. Oxalato: polvo blanco sucio de p.f. = $165-6^\circ C$ (de etanol). Rdt. = 98%.
- 265 3-(1-Hidroxi-2-metilaminoetil) 1-bencilindol (IV, $R = C_6H_5CH_2-$, $R' = CH_3-$, $R'' = -OH$): a partir de N-metil-3-(1-bencilindolil) glioxilamida. Tiempo de reacción, 9 días. $R_f = 0,18$. Aceite que disgregado con éter da un sólido que cristaliza de benceno en forma de polvo blanco de p.f. = $67-8^\circ C$. Rdt. 69%. Maleato: cristales blancos de p.f. = $100-1^\circ C$ (de acetonitrilo-éter). Rdt. = 70%. Oxalato: polvo blanco de p.f. = $131^\circ C$ (d) (de etanol). Rdt. = 85%.
- 270 3-(1-Hidroxi-2-etilaminoetil) 1-bencilindol (IV, $R = C_6H_5CH_2-$, $R' = C_2H_5-$, $R'' = -OH$): a partir de N-etil-3-(1-bencilindolil) glioxilamida. Tiempo de reacción, 4 días, $R_f = 0,21$. Agujas blancas de p.f. = $97-8^\circ C$ (de benceno-éter de petróleo). Rdt. = 85%.
- 275 3-(1-Hidroxi-2-isopropilaminoetil) 1-bencilindol (IV, $R = C_6H_5CH_2-$, $R' = (CH_3)_2CH-$, $R'' = -OH$): a partir de N-isopropil-3-(1-bencilindolil) glioxilamida. Tiempo de reacción, 4 días. $R_f = 0,25$. Aceite que pasa a sólido al disgregarlo con éter y que recrystaliza de cloroformo-éter de petróleo en cristales blancos, p.f. = $67-8^\circ C$. Rdt. = 75%. Maleato: cristales blancos, p.f. = $108-9^\circ C$ (de acetonitrilo-éter). Rdt. = 81%.
- 280 3-(1-Hidroxi-2-bencilaminoetil) 1-bencilindol (IV, $R = C_6H_5CH_2-$, $R' = C_6H_5CH_2-$, $R'' = -OH$): a partir de N-bencil-3-(1-bencilindolil) glioxilamida. Tiempo de reacción, 7 días. $R_f = 0,51$. Polvo blanco de p.f. = $65-6^\circ C$ (de benceno-éter de petróleo). Rdt. = 81%. Oxalato: polvo blanco, p.f. = $185-6^\circ C$ (d) (etanol). Rdt. =



421186

81%.

4.- Preparación de 3-(2-(N-alquil-N-(2-propinil)) aminoetil) indoles (V)

290 EJEMPLO NUMERO 4: 3-(2-(N-metil-N-(2-propinil)) aminoetil) indol:
(V, R = R' = H, R' = CH₃-):

Se disuelven 2 g de 3-(2-metilaminoetil) indol, preparado según el ejemplo número 3, en unos 15 ml. de benceno seco y se añaden 1,15 ml. de tercbutilamina seca. A la solución se añaden, poco a poco y bajo agitación, 0,82 ml. de bromuro de propargilo. Terminada la reacción (unas 6 horas), se filtra el hidrobromuro de tercbutilamina, que se separa en forma de agujas transparentes, y se elimina el disolvente a vacío. El aceite residual se fracciona por cromatografía en capa preparativa y la mancha del producto se eluye con cloruro de metileno. Evaporado el disolvente, se obtiene la amina prácticamente pura, en forma de aceite.

295

300 Hidrobromuro: Una solución del aceite anterior en éter seco se neutraliza con solución seca de BrH en éter. Se separa un sólido higroscópico que se mantiene 24 horas en un desecador sobre P₂O₅ a vacío, y después se recristaliza de acetonitrilo-éter. Cristales blancos, p.f. = 118-9°C. Rdt. = 50%.

305

Picrato: se prepara en benceno como disolvente, de modo análogo a como se indica para el hidrobromuro. Cristales rojo-naranja de p.f. = 167-8°C (etanol). Rdt. = 56%.

310 EJEMPLO NUMERO 5 : 3-(1-hidroxi-2-(N-metil-N-(2-propinil)) aminoetil) indol (V, R = R' = CH₃-, R'' = -OH):

En unos 20 ml de benceno seco se suspenden 1,0 g de oxalato de 3-(1-hidroxi-2-metilaminoetil) 1-metilindol (IV, R = R' = CH₃-, R'' = -OH). Se añaden 0,80 ml. de tercbutilamina y, después de una hora de agitación, se separa por filtración el oxalato de

315



1494196
13 -

- tercbutilamina. A la solución bencénica se le añaden 0,35 ml. de bromuro de propargilo y se continúa lo mismo que en el ejemplo número 4. Tiempo de reacción, 30 horas. Cromatografía desarrollada con cloroformo-trietilamina 4:1 (v/v), $R_f = 0,80$. Se obtiene un aceite amarillo de la amina prácticamente pura.
- 320 De modo similar y a partir de la correspondiente amina secundaria (IV) se han obtenido los siguientes compuestos (V):
- 3-(2-(N-Etil-N-(2-propinil)) aminoetil) indol (V, $R = R'' = H$, $R' = C_2H_5^-$): a partir de 3-(etilaminoetil) indol. Tiempo de reacción, 3 días. Se obtiene un aceite, que representa el producto prácticamente puro: Hidrobromuro: p.f. = $122-3^\circ C$ (acetonitrilo-éter) en cristales color blanco sucio, Rdt. = 79%. Picrato: polvo amarillo-naranja, p.f. = $148-9^\circ C$ (etanol). Rdt. = 83%.
- 325 3-(2-(N-isopropil-N-(2-propinil)) aminoetil) indol (V, $R = R'' = H$, $R' = (CH_3)_2CH^-$): a partir de 3-(2-isopropilaminoetil) indol. Tiempo de reacción, 5 días. Se obtiene un aceite que representa el producto prácticamente puro. Picrato: cristales rojos de p.f. = $161-2^\circ C$ (etanol). Rdt. = 52%. Maleato: cristales blancos, p.f. = $102-3^\circ C$ (acetonitrilo-éter). Rdt. = 45%.
- 330 3-(2-(N-bencil-N-(2-propinil)) aminoetil) indol (V, $R = R'' = H$, $R' = C_6H_5CH_2^-$): a partir de 3-(2-bencilaminoetil) indol. Tiempo de reacción, 5 días. Se obtiene un aceite. Hidrobromuro: cristales marrón claro, p.f. = $194-5^\circ C$ (nitrometano). Rdt. = 95%.
- 335 3-(1-Hidroxi-2-(N-etil-N-(2-propinil)) aminoetil) 1-metilindol (V, $R = CH_3^-$, $R' = C_2H_5^-$, $R'' = -OH$): a partir de 3-(1-hidroxi-2-etilaminoetil) 1-metilindol. Tiempo de reacción, 24 horas. Se obtiene un aceite amarillo que representa el producto prácticamente puro.
- 340



345 3-(1-Hidroxi-2-(N-isopropil-N-(2-propinil)) aminoetil) 1-metilindol
(V, R = CH₃-, R' = (CH₃)₂CH-, R'' = -OH): a partir de 3-(1-hidroxi-2-(N-isopropilaminoetil) 1-metilindol. Tiempo de reacción, 72 horas. Aceite amarillo que representa el producto prácticamente puro.

350 3-(1-Hidroxi-2-(N-bencil-N-(2-propinil)) aminoetil) 1-metilindol
(V, R = CH₃-, R' = C₆H₅CH₂-, R'' = -OH): a partir de 3-(1-hidroxi-2-bencilaminoetil) 1-metilindol. Tiempo de reacción, 36 horas. Aceite amarillo, prácticamente puro.

355 3-(1-Hidroxi-2-(N-metil-N-(2-propinil)) aminoetil) 1-bencilindol
(V, R = C₆H₅CH₂-, R' = CH₃-, R'' = -OH): a partir de 3-(1-hidroxi-2-metilaminoetil) 1-bencilindol. Tiempo de reacción, 24 horas. Cromatografía desarrollada con cloroformo-trietilamina 4:1 (v/v), R_f = 0,70. Aceite amarillo, prácticamente puro.

360 3-(1-Hidroxi-2-(N-etil-N-(2-propinil)) aminoetil) 1-bencilindol
(V, R = C₆H₅CH₂-, R' = C₂H₅-, R'' = -OH): a partir de 3-(1-hidroxi-2-etilaminoetil) 1-bencilindol. Tiempo de reacción, 30 horas. Sólido amarillo, que representa el producto prácticamente puro. Rdt. 95%.

365 3-(1-Hidroxi-2-(N-bencil-N-(2-propinil)) aminoetil) 1-bencilindol
(V, R = C₆H₅CH₂-, R' = C₆H₅CH₂-, R'' = -OH): a partir de 3-(1-hidroxi-2-bencilaminoetil) 1-bencilindol. Tiempo de reacción, 48 horas. Aceite amarillo, prácticamente puro.

370 3-(1-Hidroxi-2-(N-isopropil-N-(2-propinil)) aminoetil) 1-bencilindol
(V, R = C₆H₅CH₂-, R' = (CH₃)₂CH-, R'' = -OH): a partir de 3-(1-hidroxi-2-isopropilaminoetil) 1-bencilindol. Tiempo de reacción 65 horas. R_f = 0,78. Aceite amarillo, prácticamente puro.



421186¹⁵ -

REIVINDICACIONES

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

375 1) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-(2-AMINOETIL) INDOL", tales como cloruros de los ácidos 3-(indolil) glioxílicos; N-alquil-3-(indolil) glioxilamidas; 3-(2-alquilaminoetil) indoles y 3-(2-(N-alquil-N-(2-propinil)) aminoetil) indoles, que se caracteriza porque se parte de indol o de 1-alquilindoles, los cuales se hacen reaccionar a temperatura inferior a 20°, bien directamente o disueltos en un disolvente inerte, como éter seco, con cloruro de oxalilo, para dar los correspondientes cloruros de los ácidos 3-(indolil) glioxílicos, los cuales se utilizan como productos de partida para el paso siguiente.

385 2) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-(2-AMINOETIL) INDOL", tales como N-alquil-3-(indolil) glioxilamidas, 3-(2-aminoetil) indoles y 3-(2-(N-alquil-N-(2-propinil)) aminoetil) indoles, que se caracteriza porque se parte de los cloruros de los ácidos 3-(indolil) glioxílicos, obtenidos según la reivindicación número 1, los cuales se hacen reaccionar con 390 aminas, ya directamente, ya en solución acuosa o bien en un disolvente inerte, a temperatura que varía entre 0° y 10°C para dar las correspondientes N-alquil-3-(indolil) glioxilamidas.

395 3) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-(2-AMINOETIL) INDOL", tales como 3-(2-alquilaminoetil) indoles y 3-(2-(N-alquil-N-(2-propinil)) aminoetil) indoles, que se caracteriza porque se parte de N-alquil-3-(indolil) glioxilamidas,





421186-

400 las cuales se reducen, disueltas en éter seco u otro disolvente
inerte, con hidruro de litio y aluminio, para dar los correspon-
dientes 3-(2-alquilaminoetil) indoles.

405 4) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
3-(2-AMINOETIL) INDOL", tales como sales de 3-(2-alquilaminoetil)
indoles, incluyendo hidroc loruros, hidrobromuros, oxalatos, pi-
cratos, maleatos y otras sales de preparación similar, que se
caracteriza porque las a minas, obtenidas según la reivindicación
número 3, se tratan en un disolvente inerte y seco, tal como
éter, benceno, etanol o mezclas de ellos, con una solución seca
del ácido correspondiente, para cristalizar las sales de dichas
aminas.

410 5) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
3-(2-AMINOETIL) INDOL", tales como 3-(2-(N-alquil-N-(2-propinil))
aminoetil) indoles, que se caracteriza porque se parte de 3-(2-
aminoetil) indoles, obtenidos según la reivindicación número 3,
o de cualquiera de sus sales, obtenidas según la reivindicación
415 número 4, y en presencia de la cantidad adecuada en cada caso de
tercbutilamina, se tratan con bromuro de propargilo, para dar los
correspondientes 3-(2-(N-alquil-N-(2-propinil)) aminoetil) indo-
les.

420 6) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
3-(2-AMINOETIL) INDOL", tales como sales de 3-(2-(N-alquil-N-
(2-propinil)) aminoetil) indoles, incluyendo hidroc loruros, hidro
bromuros, oxalatos, maleatos, picratos y otras sales de prepara-
ción similar, que se caracteriza porque se parte de las a minas,
obtenidas según la reivindicación número 5, se tratan en un di-
425 solvente inerte, tal como éter, benceno, etanol o mezclas de ellos,



421186 - 17 -

secos, con una solución seca del ácido correspondiente, para cristalizar las sales de la aminas.

7) "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 17 páginas escritas por una sola cara.

430

Madrid, 5 de Diciembre 1.973

José Ruiz

AB