

27 DIC. 1976

642648

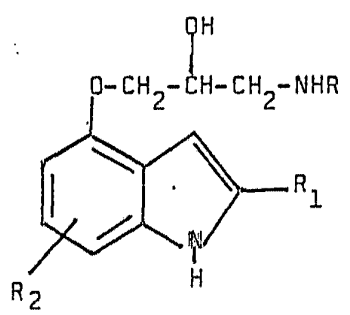
CONCEDIDA

27 DIC. 1976

MEMORIA DESCRIPTIVA  
de una Patente de Invención a nombre de:  
BOEHRINGER MANNHEIM GmbH., de nacionali-  
dad alemana, domiciliada en Mannheim-Wel-  
dhof, (Alemania); por : "PROCEDIMIENTO PA  
RA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE AMINO-  
PROPANOL".

Int. Cl.: C07D/A61K

El presente invento concierne a un procedimiento para  
la preparación de nuevos derivados de aminopropanol de la fórmu-  
la general I



(I)

en la que

5 R significa un radical alcoholo inferior, un radical cicloalco-  
hilo o un radical alcoholmercaptoalcoholo;

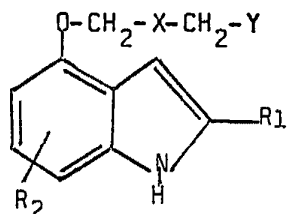
$R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo inferior, hidroxialcoholo, pivaloiloxialcoholo, alcoxialcoholo, alcocarbonilo, carboxilo o el radical  $CONR_3R_4$ , siendo  $R_3$  y  $R_4$  iguales o diferentes y representando un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior; y

$R_2$  significa un grupo alcoholo inferior, hidroxialcoholo, alcoxialcoholo, pivaloiloxialcoholo o, cuando R representa un radical alcoholmercaptoalcoholo o  $R_1$  representa un grupo pivaloiloxialcoholo, también significa un átomo de hidrógeno, así como de sus sales farmacológicamente compatibles, para preparados farmacéuticos con un contenido de compuestos de la fórmula general I.

Los nuevos compuestos así como sus sales farmacológicamente obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento compatibles producen una inhibición de  $\beta$ -receptores adrenérgicos y son apropiados por lo tanto para el tratamiento o la profilaxia en el caso de enfermedades cardíacas y circulatorias.

La preparación de los nuevos compuestos está caracterizada porque, de manera en sí conocida,

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II



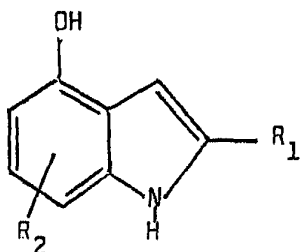
(II)

con un compuesto de la fórmula general III



(III)

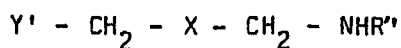
en las que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba mencionados;  
 $R'$  representa un grupo mercaptoalcohilo o tiene el mismo signi-  
ficado que  $R$ , uno de los radicales  $Y$  y  $Z$  representa un grupo  
amino y el otro representa un radical reactivo y  $X$  significa el  
5 grupo  $>C=O \text{ ó } >CH-A$ , pudiendo ser  $A$  un grupo hidroxilo o también  
conjuntamente con  $Y$  un átomo de oxígeno; o  
b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general IV



(IV)

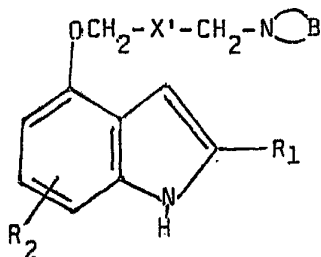
en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba mencionados,  
con un compuesto de la fórmula general V

10



(V)

en la que  $R'$  y  $X$  tienen los significados arriba mencionados e  
 $Y'$  representa un radical reactivo; o  
c) en el caso en que  $R$  signifique un grupo alcohilmercaptoalco-  
hilo, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general VI

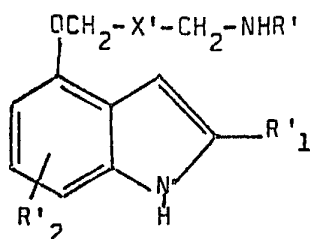


(VI)

en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba mencionados, B representa un grupo alcoholeno inferior y  $X'$  significa el grupo  $>C=O$  ó  $>CHOH$ , con compuestos de la fórmula general VII



- 5 en la que  $R_5$  significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholeno inferior; o
- d) en el caso en que  $R_1$  y/o  $R_2$  representen un radical pivaloiloxi-alcoholeno, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general VIII



(VIII)

- 10 en la que  $R'$  y  $X'$  tienen los significados arriba mencionados y  $R'_1$  y/o  $R'_2$  representan un grupo hidroxialcoholeno, pudiendo tener uno de estos radicales  $R'_1$  o bien  $R'_2$  también los significados de  $R_1$  o de  $R_2$ ; con ácido pivalico o con un derivado del mismo que sea capaz de reaccionar; y
- 15 en el caso en que  $R'$  signifique un grupo mercaptoalcoholeno o  $R_5$  signifique un átomo de hidrógeno, se somete posteriormente a alcoholación junto al átomo de azufre, y en el caso en que  $X$  ó  $X'$  representen el grupo  $>C=O$  a continuación se somete a reducción, y en caso deseado, en los compuestos de la fórmula general

I obtenidos de este modo, se transforma posteriormente un determinado sustituyente  $R_1$ , por saponificación, esterificación, transesterificación, acilación o alcoholación, en otro sustituyente  $R_1$ .

5 Los compuestos de la fórmula general I obtenidos de acuerdo con los modos de procedimiento a) b) c) ó d) pueden ser transformados a continuación eventualmente en sus sales farmacológicamente compatibles.

10 Los radicales alcoholo en las definiciones de los sustituyentes  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y B pueden contener 1 a 6, preferiblemente 1 a 5 átomos de carbono, y pueden ser de cadena recta o ramificados, siendo preferiblemente ramificados los radicales alcoholo en las definiciones de los sustituyentes  $R$ ,  $R_5$  y B. El radical cicloalcoholo R puede contener 3 a 6 átomos de carbono.  
15 y preferiblemente 3 a 4 átomos de carbono.

Radicales reactivos Y, Z e Y' en compuestos de las fórmulas II, III y V son especialmente radicales de ácidos, por ejemplo de hidrácidos halogenados y de ácidos sulfónicos.

20 Compuestos de la fórmula general II están descritos, por ejemplo, en Helv. 54, 2418 (1971), y aminas de la fórmula general III están descritas en la DOS 2.045.905. Se obtienen compuestos de la fórmula VI, por ejemplo, por reacción de compuestos de la fórmula II con compuestos de la fórmula  $HN \text{---} B$ .

25 Los modos de procedimiento de acuerdo con el invento se llevan a cabo convenientemente en un disolvente orgánico inerte en las condiciones de reacción, por ejemplo tolueno, dioxano, etilenglicoldimetiléter, etanol, n-butanol o dimetilformamida,

eventualmente en presencia de un agente fijador de ácidos. No obstante, la reacción se puede llevar a cabo también tras haber mezclado los componentes de la reacción, dejando reposar a la temperatura ambiente o por calentamiento.

5 La reacción de los compuestos de la fórmula IV con las sustancias de la fórmula V de acuerdo con el modo de procedimiento b) se efectúa convenientemente con exclusión de oxígeno en presencia de un agente aceptador de ácidos. No obstante se puede emplear también una sal de metal alcalino del compuesto hidroxílico de la fórmula IV.

10 La introducción del radical pivaloilo en grupos hidroxialcoholo de los compuestos de la fórmula VIII según el modo de procedimiento d) se efectúa en condiciones de acilación usuales, por ejemplo por reacción de compuestos de la fórmula VIII con cloruro de pivaloilo enfriando en presencia de una base, tal como piridina.

15 La alcoholación en S - en el caso en que R' en las fórmulas III, V y VIII signifique un grupo mercaptoalcoholo o R<sub>S</sub> en la fórmula VII signifique un átomo de hidrógeno - se lleva a cabo también convenientemente en disolventes del tipo arriba mencionado con exclusión de oxígeno con agentes de alcoholación en S usuales.

20 La reducción del grupo  $>C=O$ , que se ha de llevar a cabo eventualmente, se efectúa por medio de borohidruro de sodio o mediante hidrogenación catalítica con catalizadores de metales nobles.

25 La transformación posterior de un radical R<sub>1</sub> en otro

radical  $R_1$ , que se ha de llevar a cabo en caso deseado, puede efectuarse de modo usual por saponificación, esterificación, transesterificación, acilación o alcoholación. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula general I, en la que  $R_1$  representa un grupo alcoxycarbonilo, puede ser saponificado posteriormente para formar el correspondiente ácido carboxílico de la fórmula general I, en la que  $R_1$  significa un radical carboxilo; esto se efectúa de modo usual, preferiblemente en solución diluída de un hidróxido de metal alcalino.

Para la transformación de los compuestos de la fórmula general I en sus sales farmacológicamente inocuas, se hacen reaccionar éstos, preferiblemente en un disolvente orgánico, con la cantidad equivalente de un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico o ácido benzoico.

Para la preparación de medicamentos, las sustancias I son mezcladas de manera en sí conocida con sustancias excipientes aromáticas, saporíferas y colorantes farmacéuticas apropiadas, y, por ejemplo, son moldeadas a la forma de tabletas o grageas o son suspendidas o disueltas, con adición eventual de sustancias auxiliares adecuadas, en agua o en aceite, por ejemplo en aceite de oliva.

Las nuevas sustancias I de acuerdo con el invento y sus sales pueden ser administradas en forma líquida o en forma sólida, por vía enteral o parenteral. Como medio para inyección entra en utilización preferiblemente agua, que contiene los adi-

tivos usuales en el caso de soluciones para inyección tales como agentes estabilizadores, agentes inductores de la disolución, o agentes de tamponamiento. Tales aditivos son, por ejemplo, agentes de tamponamiento de tartrato y citrato, etanol, agentes formadores de complejos (tales como ácido etilendiaminotetraacético y las sales no tóxicas del mismo), polímeros de elevado peso molecular (tales como poli(óxido de etileno) líquido) con el fin de efectuar la regulación de la viscosidad. Sustancias excipientes sólidas son, por ejemplo, almidón, lactosa, mannita, metilcelulosa, talco, ácidos silícicos altamente dispersos, ácidos grasos de elevado peso molecular (tales como ácido esteárico), gelatinas, agar-agar, fosfato de calcio, estearato de magnesio, grasas animales y vegetales, y polímeros sólidos de elevado peso molecular (tales como polietilenglicoles); preparados apropiados para administración por vía oral pueden contener en caso deseado sustancias saporíferas y edulcorantes.

Preferiblemente, dentro del sentido de la presente solicitud, aparte de los compuestos mencionados en los siguientes ejemplos son apropiados los siguientes:

- 20 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-propilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$   
-indol;
- 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -indol;
- 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metilmercapto-2-metil-propilamino)-propoxi $\sqrt{7}$   
-indol;
- 25 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -2-metil  
-indol;
- 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -2-hidrox:  
-metil-indol;

- 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -2-etoxi  
-carbonil-indol;
- 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -2-carba-  
moil-indol;
- 5 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -2-dimetil  
-aminocarbonil-indol;
- 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -2-carboxi  
-indol;
- 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -2-metoxi-  
10 metil-indol;
- 4-(2-hidroxi-3-sec.-butilamino-propoxi)-2-pivaloiloximetil-indol;
- 4-(2-hidroxi-3-ciclobutilamino-propoxi)-2-pivaloiloximetil-indol;
- 4-(2-hidroxi-3-ter.-pentilamino-propoxi)-2-pivaloiloximetil-indol;
- 4-(2-hidroxi-3-sec.-butilamino-propoxi)-6-hidroximetil-indol;
- 15 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -6-hidroxi  
metil-indol;
- 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$   
-6-hidroximetil-indol;
- 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-etilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$   
20 -6-hidroximetil-indol;
- 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-isopropilmercapto-2-metil-isopropilamino)-  
-propoxi $\sqrt{7}$ -6-hidroximetil-indol;
- 4-(2-hidroxi-3-sec.-butilamino-propoxi)-6-metil-indol;
- 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -6-metil  
25 -indol;
- 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-etilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$   
-6-metil-indol;

- 4-2-hidroxi-3-(1-isopropilmercapto-2-metil-isopropilamino)-  
propoxi7-6-metil-indol;
- 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-6-pivaloiloximetil-indol;
- 4-(2-hidroxi-3-sec,-butilamino-propoxi)-6-pivaloiloximetil-indol;
- 5 4-2-hidroxi-3-(1-metilmercapto-isopropilamino)-propoxi7-6-  
pivaloiloximetil-indol;
- 4-2-hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi7  
-6-pivaloiloximetil-indol;
- 4-2-hidroxi-3-(1-etilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi7  
10 -6-pivaloiloximetil-indol;
- 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-6-metoximetil-indol.

El invento es explicado con mayor detalle con ayuda de los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1.

- 15 4-2-hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino-propoxi7-indol

Variante I

- Una mezcla de 5,7 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-indol y 7,1 g de 1-metilmercapto-2-metilpropilamina-2 es agitada a la  
20 temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla viscosa es disuelta en aproximadamente 50 ml de éter, y a continuación es mezclada con ligroína. Tras filtrar con succión y secar los cristales que precipitan de este modo, se obtienen 8,5 g (92% de la teoría) de 4-2-hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-  
25 -propoxi7-indol cromatográficamente puro, con un punto de fusión de 119-120°C.

Variante II

Una mezcla de 1,9 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-indol y 5 ml de 2,2-dimetil-aziridina es agitada durante la noche a la temperatura ambiente y a continuación durante 4 horas más a 40-50°C. La 2,2-dimetil-aziridina en exceso es eliminada en vacío. El residuo es recogido en 15 ml de isopropanol. Esta solución es añadida lentamente, enfriando a 0-5°C, a una solución saturada a 0°C de metilmercaptano en aproximadamente 15 ml de isopropanol. Después de reposar durante aproximadamente 20 horas a la temperatura ambiente se elimina el metilmercaptano en exceso mediante insuflación de nitrógeno. La solución en isopropanol es mezclada con 1,3 g de ácido benzoico y a continuación es diluida con 100 ml de éter. Tras filtrar con succión y secar el precipitado separado, se obtienen 2,9 g de producto con un punto de fusión de 155-157°C. Mediante concentración parcial de las aguas madres se obtiene un segundo producto cristalizado (0,8 g con un punto de fusión de 155-156°C). En total el rendimiento llega a 3,7 g (86% de la teoría) de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -indol.

Preparación de un benzoato

3,1 g (0,01 moles) de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -indol son disueltos en 50 ml de acetato de etilo y mezclados con la cantidad equivalente de ácido benzoico, disuelto en un poco de acetato de etilo. El precipitado que se separa lentamente es filtrado con succión y secado después de algún tiempo. Se obtienen 4,0 g (93% de la teoría) de benzoato de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -indol con un punto de fusión de 155°C.

Ejemplo 2.

4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-etilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -indol

Una mezcla de 1,9 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-indol y  
5 3,5 ml de 2,2-dimetilaziridina es mantenida a la temperatura ambiente durante 3 días. La 2,2-dimetilaziridina en exceso es eliminada en vacío. El residuo es recogido en 10 ml de etilmercaptano y la solución es mantenida a la temperatura ambiente durante 2 días. A continuación se concentra por evaporación en vacío y  
10 el residuo se disuelve en éter y en un poco de acetato de etilo. Tras añadir 1,2 g de ácido benzoico, disuelto en 20 ml de éter, se separa un precipitado. Este es filtrado con succión y recristalizado en isopropanol. Se obtienen 2,4 g (54% de la teoría) de  
15 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-etilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -indol en forma de benzoato, con un punto de fusión de 161°C.

Ejemplo 3.

4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-isopropilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -indol

Una mezcla de 1,7 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-indol y  
20 3,5 ml de 2,2-dimetilaziridina es mantenida durante 3 días a la temperatura ambiente. La 2,2-dimetilaziridina en exceso es eliminada en vacío. El residuo es recogido en 20 ml de isopropilmercaptano y la solución es calentada a ebullición durante 20 horas. A continuación se concentra por evaporación en vacío y  
25 se somete a tratamiento análogamente al Ejemplo 2. Se obtienen 1,5 g (34% de la teoría) de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-isopropilmercapto-2-metilisopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -indol en forma de benzoato con un punto de fusión de 132-133°C.

Ejemplo 4.

4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-indol

Una mezcla de 5,1 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-2-metil-  
5 indol y 5 ml de 2,2-dimetilaziridina es mantenida a la temperatura ambiente durante tres días. La 2,2-dimetilaziridina en exceso es separada por destilación en vacío. El residuo es disuelto en 20 ml de una solución saturada a 0-5°C de metilmercaptano en isopropanol. La mezcla es mantenida durante dos días a la temperatura ambiente y a continuación es concentrada por evaporación.  
10 El residuo es disuelto en 30 ml de acetato de etilo y la solución es mezclada con 3,0 g de ácido benzoico en 10 ml de éter. El precipitado separado es filtrado con succión y recristalizado en aproximadamente 30 ml de isopropanol. Tras filtrar con succión y secar se obtienen 2,0 g (18% de la teoría) de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -2-metil-indol en forma de benzoato con un punto de fusión de 151-152°C.  
15

Ejemplo 5.

4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -2-hidroximetil-indol

Una mezcla de 8,2 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-2-hidroximetil-indol y 5,35 g de 1-metilmercapto-2-metilpropilamina-2 es conservada a la temperatura ambiente durante 24 horas y a continuación es recogida en una mezcla de éter y acetato de etilo. La fase orgánica es extraída por agitación con ácido acético diluido y es desechada. La fase acuosa en ácido acético es alcalinizada y extraída con éter/acetato de etilo. La solución es lavada con  
25

agua, secada y concentrada por evaporación. El residuo es disuelto en 25 ml de acetato de etilo y la solución es mezclada con 4,1 g de ácido benzoico en 25 ml de acetato de etilo, El primer producto cristalizado consiste casi exclusivamente en el benzoato de la 1-metilmercapto-2-metilpropilamina-2 y es desechado. 5  
Tras concentrar parcialmente por evaporación las aguas madres y añadir algo de éter se obtienen 5,2 g de producto bruto. Este es recristalizado en 100 ml de acetato de etilo. Tras filtrar con succión y secar se obtienen 3,5 g (22% de la teoría) de 10  
4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi- $\sqrt{7}$ -2-hidroximetil-indol en forma de benzoato con un punto de fusión de 124-126°C.

Ejemplo 6.

4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi- $\sqrt{7}$ -2-pivaloiloximetil-indol 15

5,3 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-2-pivaloiloximetil-indol y 2,5 g de 1-metilmercapto-2-metilpropilamina-2 son calentados a 50°C durante 36 horas en 5 ml de isopropanol. Después de ello se concentra por evaporación en vacío y el residuo se reparte 20  
entre éter y ácido acético diluido. La fase en ácido acético es alcalinizada y extraída con éter. La solución en éter es secada, concentrada algo y mezclada con ácido benzoico. La solución es concentrada por evaporación en vacío y el residuo es recristalizado en un poco de isopropanol. Tras filtrar con succión y secar 25  
se obtienen 1,5 g (~16% de la teoría) de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi- $\sqrt{7}$ -2-pivaloiloximetil-indol en forma de benzoato con un punto de fusión de 119-121°C.

Ejemplo 7.

4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$   
-2-etoxicarbonil-indol

5 2,6 g de 1-metilmercapto-2-metilpropilamina-2 son agitados con  
ligero calentamiento, hasta que se haya formado una mezcla homo-  
gánea. Tras reposar durante la noche a la temperatura ambiente,  
la carga es repartida entre éter/acetato de etilo y ácido acético  
diluído. La fase ácida es alcalinizada con carbonato de potasio  
10 y extraída con acetato de etilo/éter. El extracto es secado, con-  
centrado por evaporación y el residuo es mezclado a continuación  
todavía dos veces más con tolueno y es concentrado por evapora-  
ción. El residuo es disuelto en aproximadamente 50 ml de acetato  
de etilo/éter y es mezclado con 1,7 g de ácido benzoico. El pre-  
15 cipitado separado es filtrado con succión y secado. Se obtienen  
4,1 g (~ 40% de la teoría) de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-  
metil-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -2-etoxicarbonil-indol en forma de  
benzoato, que sinteriza a aproximadamente 85°C.

Ejemplo 8.

20 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$   
-2-carbamoil-indol

9,5 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-2-carbamoil-indol y 4,4 g  
de 1-metilmercapto-2-metilpropilamina-2 son agitados conjuntamen-  
te con ligero calentamiento hasta que se haya formado una mezcla  
25 homogénea. La carga es mantenida a la temperatura ambiente duran-  
te la noche y luego es triturada con éter. El residuo sólido es  
filtrado con succión y recogido en 100 ml de isopropanol. A esto

se añade una solución de 3,5 g de ácido maleico en 50 ml de isopropanol. El precipitado que se separa con lentitud es filtrado con succión y secado. Se obtienen 3,8 g (~ 23% de la teoría) de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi-2-carbamoil-indol en forma de maleato con un punto de fusión de 119-121°C.

Ejemplo 9.

4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi-2-dimetilaminocarbonil-indol

10 9,2 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-2-dimetilaminocarbonil-indol y 5 ml de 1-metilmercapto-2-metilpropilamina-2 son agitados conjuntamente con ligero calentamiento hasta que se haya formado una mezcla homogénea. Después de dos días a la temperatura ambiente, la carga es triturada tres veces con éter. El extracto en éter es desechado y el residuo es disuelto en acetato de etilo y tratado con carbón activo. Tras añadir 2,1 g de ácido benzoico, disueltos en algo de acetato de etilo, se separa un precipitado. Este es filtrado con succión y recristalizado dos veces en un poco de isopropanol con algo de metanol. Se obtienen 2,7 g (18%

15

20 de la teoría) de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi-2-dimetilaminocarbonil-indol en forma de benzoato con un punto de fusión de 114-116°C.

Ejemplo 10.

4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi-2-carboxi-indol

25 2,7 g de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi-2-etoxicarbonil-indol (véase Ejemplo 7) y

0,4 g de hidróxido de potasio son disueltos en una mezcla de 25 ml de etanol y 5 ml de agua. La solución es mantenida a la temperatura ambiente durante 24 horas y a 50°C durante 3 horas más. A continuación se ajusta un valor de pH de alrededor de 3,5 con ácido clorhídrico 2 N. El aceite que precipita de este modo cristaliza al triturar con acetato de etilo y n-butanol. Tras filtrar con succión y secar se obtiene 1,6 g (65% de la teoría) de 4-2-hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi7-2-carboxi-indol-hidratado de punto de fusión 163°C.

10 Ejemplo 11.

4-2-hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi7-2-metoximetil-indol

1,4 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-2-metoximetil-indol y 0,72 g de 1-metilmercapto-2-metilpropilamina-2 son agitados con ligero calentamiento para formar una mezcla homogénea. Después de 2 días a la temperatura ambiente se disuelve en éter y la fase en éter se extrae con ácido tartárico 1 N. La fase orgánica es desechada la fase acuosa es alcalinizada débilmente con solución de bicarbonato de sodio y es extraída con éter. Tras secar y concentrar por evaporación la solución en éter, el residuo es disuelto en un poco de éter/acetato de etilo 1:1 y la solución es mezclada con 0,6 de ácido benzoico en 5 ml de éter. Se separa por decantación del precipitado, que primeramente se separa en forma oleosa. El aceite cristaliza al triturar con acetato de etilo (0,5 g). A partir del producto decantado se separan por cristalización tras efectuar inoculación, 0,8 g adicionales de producto bruto. Después de recristalización en 10 ml de isopropanol de los productos

brutos reunidos se obtienen 1,0 g (35% de la teoría) de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -2-metoximetil-indol en forma de benzoato con un punto de fusión de 104-107°C.

5

Ejemplo 12.

4-(2-hidroxi-3-ter.-butilamino-propoxi)-2-pivaloiloximetil-indol

3,1 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-2-pivaloiloximetil-indol son disueltos en 25 ml de ter.-butilamina. La mezcla es mantenida a la temperatura ambiente durante 2 días y a continuación es concentrada por evaporación en vacío. El residuo es repartido entre ácido acético diluido y éter. La fase en éter es desechada, la solución en ácido acético es alcalinizada débilmente y extraída varias veces con éter. La solución en éter es secada y concentrada por evaporación. El residuo cristalino (1,9 g) es recogido nuevamente en éter y la solución es mezclada con 0,63 g de ácido benzoico. El precipitado lentamente separado es filtrado con succión y secado después de algún tiempo. Se obtienen 2,0 g (40% de la teoría) de 4-(2-hidroxi-3-ter.-butilaminopropoxi)-2-pivaloiloximetil-indol cromatográficamente puro en forma de benzoato con un punto de fusión de 149-150°C.

10

15

20

El 4-(2,3-epoxipropoxi)-2-pivaloiloximetil-indol utilizado como material de partida puede ser preparado del siguiente modo:

25

11,5 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-2-hidroximetil-indol (memoria de patente de los Estados Unidos número 3.705.907) son disueltos en 100 ml de piridina. A esto se añaden gota a gota con enfriamiento a 0-5°C 6,5 g (6,7 ml) de cloruro de pivaloílo.

Después de una hora se vierte la mezcla sobre hielo y se somete a extracción con éter. La solución en éter es lavada sucesivamente con ácido sulfúrico diluido, con solución de bicarbonato y con agua. Tras secar y tratar con carbón activo, la solución es concentrada por evaporación. El residuo (13g, 82% de la teoría) cristaliza al efectuar trituration con éter/ligroína; punto de fusión: 129-131°C.

Ejemplo 13.

4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-2-pivaloiloximetil-indol

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, a partir de 2,6 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-2-pivaloiloxi-metil-indol y 10 ml de isopropilamina, se obtienen 1,1 g (27% de la teoría) de 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-2-pivaloiloxi-metil-indol en forma de benzoato con un punto de fusión de 133-135°C.

Ejemplo 14.

4-(2-hidroxi-3-ciclopropilamino-propoxi)-2-pivaloiloximetil-indol

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, a partir de 2,0 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-2-pivaloiloximetil-indol y 4 ml de ciclopropilamina se obtienen 2,7 g (85% de la teoría) de 4-(2-hidroxi-3-ciclopropilamino-propoxi)-2-pivaloiloximetil-indol en forma de benzoato con un punto de fusión de 146-147°C.

Ejemplo 15.

4-(2-hidroxi-3-ter.-butilamino-propoxi)-6-hidroximetil-indol

5 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-6-hidroximetil-indol son disueltos en 25 ml de ter.-butilamina. La mezcla es conservada

durante dos días a la temperatura ambiente, a continuación es calentada hasta suave ebullición durante aproximadamente una hora y luego es concentrada por evaporación en vacío. El residuo es repartido entre ácido acético diluido y éter. La fase en éter es desechada, la solución en ácido acético es alcalinizada y extraída por agitación con éter. Tras secar y concentrar por evaporación la fase en éter, la base que se obtiene de este modo es recristalizada en un poco de acetato de etilo/éter (3,3 g de punto de fusión 129-131°C). 3,0 g de esta base son disueltos en una mezcla de aproximadamente 100 ml de acetato de etilo y 20 ml de isopropanol. Al añadir 1,2 g de ácido benzoico precipita lentamente el benzoato. Tras filtrar con succión y secar se obtienen 3,4 g (41% de la teoría) de 4-(2-hidroxi-3-ter.-butilamino-propoxi)-6-hidroximetil-indol en forma de benzoato, con un punto de fusión de 190-191°C.

El 4-(2,3-epoxipropoxi)-6-hidroximetil-indol utilizado como material de partida es preparado del siguiente modo:

4-acetoxi-6-metoxicarbonil-indol, obtenido por modificación de un procedimiento descrito por N. R. EL-Rayyes en J. prakt. Chem. 315, 295 (1973), es saponificado con metilato de sodio, con exclusión de oxígeno, para formar 4-hidroxi-6-metoxicarbonil-indol.

22,2 g del 4-hidroxi-6-metoxicarbonil-indol obtenido de este modo, 16,5 g de carbonato de potasio secado y 15,9 ml de cloruro de bencilo son calentados a 80-90°C durante 3 horas con agitación en 200 ml de dimetilformamida absoluta. Aproximadamente 100 - 150 ml de dimetilformamida son evaporados en vacío

y el residuo es mezclado con agua y con éter. La fase en éter es separada y la fase en agua es extraída varias veces con éter.

Los extractos en éter reunidos son secados, clarificados con carbón activo y concentrados por evaporación. El residuo que cristaliza es recristalizado en etanol con adición de carbón activo. Se obtienen 18,0 g (53,5 % de la teoría) de cristales casi incoloros con un punto de fusión de 160-162°C.

Una solución de 24,8 g del 4-benciloxi-6-metoxi-carbonil-indol así obtenido en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto se añaden gota a gota lentamente, con agitación y enfriamiento a 15-20°C, a una suspensión de 5,3 g de hidruro de litio y aluminio en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto. Después de 4 horas se descompone el agente reductor en exceso por medio de adición de 25 ml de una solución acuosa saturada de sal común. El precipitado separado es filtrado con succión y lavado con éter. El producto filtrado es secado, tratado con carbón activo y concentrado por evaporación. El aceite parduzco remanente cristaliza al triturar con éter/ligroína. Después de filtrar con succión y secar se obtienen 18,6 g (83% de la teoría) de cristales ligeramente coloreados con un punto de fusión de 118-120°C.

18,5 g del 4-benciloxi-6-hidroximetil-indol obtenido de este modo son hidrogenados en 200 ml de metanol con adición de 3,0 g de un catalizador de paladio-carbón (10:90) a la presión normal y a la temperatura ambiente. Después de dos horas ya no puede verse en el cromatograma en capa delgada nada más de material de partida. El catalizador es filtrado con succión y el producto filtrado es concentrado por evaporación en vacío. El resi-

duo sólido es triturado intensamente con éter y filtrado con succión. Se obtienen 10,0 g (84% de la teoría) de 4-hidroxi-6-hidroxi metil-indol con un punto de fusión de 168-169°C.

5 3,3 g del 4-hidroxi-6-hidroximetil-indol preparado de este modo son disueltos en 30 ml de epiclorhidrina. A esto se añaden gota a gota con agitación a la temperatura ambiente, durante aproximadamente 1 hora, 20 ml de solución de metilato de sodio 2 N. Después de aproximadamente 5 horas el material de partida ha reaccionado totalmente. La solución es concentrada por evapo-  
10 ración en vacío y el residuo es mezclado con agua así como con una mezcla de éter y acetato de etilo. La fase orgánica es agitada varias veces con agua, a continuación es secada, tratada con carbón activo y concentrada por evaporación. El 4-(2,3-epoxi-  
15 propoxi)-6-hidroximetil-indol bruto obtenido de este modo (~ 5 g de aceite parduzco) contiene como subproducto algo de 4-(2-hidroxi-3-cloro-propoxi)-6-hidroximetil-indol, pero es empleado sin purificación adicional.

Ejemplo 16.

4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-6-hidroximetil-indol

20 De igual modo a como se describe en el Ejemplo 15, a partir de 5,1 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-6-hidroximetil-indol y 25 ml de isopropilamina se obtienen 3,3 g (41% de la teoría) de 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-6-hidroximetil-indol en forma de benzoato con un punto de fusión de 171-172°C.

25 Ejemplo 17.

4-(2-hidroxi-3-ter.-butilamino-propoxi)-6-metil-indol

2,3 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-6-metil-indol son disuel-

tos en 25 ml de ter.-butilamina. La mezcla es conservada durante tres días a la temperatura ambiente y a continuación es concentrada por evaporación en vacío. El residuo es sometido a una separación con ácido - tal como se describe en el Ejemplo 15 -.

5 El residuo obtenido de este modo (2,2 g) es disuelto en un poco de acetato de etilo. Al añadir 1,0 g de ácido benzoico se separa lentamente un precipitado cristalino. Tras filtrar con succión y secar, se obtienen 1,5 g (33% de la teoría) de 4-(2-hidroxi-3-ter.-butilamino-propoxi)-6-metil-indol en forma de benzoato  
10 con un punto de fusión de 198-200°C.

El 4-(2,3-epoxipropoxi)-6-metil-indol utilizado como material de partida es obtenido del siguiente modo:

Una solución de 10,6 g de 4-benciloxi-6-hidroximetil-indol (véase preparación de los materiales de partida en el Ejem-  
15 plo 15) en 50 ml de piridina es mezclada cuidadosamente con 50 ml de anhídrido de ácido acético. La mezcla es conservada a la temperatura ambiente durante la noche y a continuación es concentrada por evaporación en vacío a 40°C. El residuo es recogido en éter. La fase en éter es lavada sucesivamente con agua, con áci-  
20 do sulfúrico 1 N y nuevamente con agua. La solución secada es tratada con carbón activo y concentrada por evaporación. Se obtienen 9,9 g (~ 80% de la teoría) de 4-benciloxi-6-acetoximetil-indol que es tratado posteriormente como producto bruto (punto de fusión 98-100°C).

25 9,8 g del 4-benciloxi-6-acetoximetil-indol obtenido de este modo son hidrogenados en 200 ml de metanol con adición de 2 g de un catalizador de paladio sobre carbón (10:90). Después

de alrededor de 3 horas ya no existe nada de material de partida. El catalizador es filtrado con succión y el producto filtrado es concentrado por evaporación en vacío. El 4-hidroxi-6-metil-indol, obtenido con un rendimiento prácticamente de 100% en forma de  
5 aceite ligeramente amarillento, es hecho reaccionar posteriormente sin purificación.

6,4 g de 4-hidroxi-6-metil-indol bruto son hechos reaccionar con epiclorhidrina y tratados tal como se describe en el Ejemplo 15. La mezcla, obtenida de este modo, de 4-(2,3-epoxi-  
10 propoxi)-6-metil-indol y 4-(2-hidroxi-3-cloropropoxi)-6-metil-indol es cromatografiada sobre una columna de gel de sílice (elución con cloruro de metileno/metanol 99:1 - 95:5). De este modo se obtienen 2,8 g (41,5% de la teoría, referido a 4-benciloxi-6-acetoximetil-indol) de 4-(2,3-epoxipropoxi)-6-metil-indol cromatográficamente puro en forma de aceite casi incoloro.  
15

Ejemplo 18.

4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-6-metil-indol

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, a partir de 4,0 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-6-metil-indol y  
20 25 ml de isopropilamina se obtienen 3,0 g (41% de la teoría) de 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-6-metil-indol en forma de benzoato con un punto de fusión de 182-184°C.

Ejemplo 19.

4-(2-hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi)-6-metil-indol

Una mezcla de 2,8 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-6-metil-indol y 3,0 ml de 2,2-dimetil-aziridina es conservada a la tem-

peratura ambiente durante 2 días. Se elimina en vacío la 2,2-dimetilaziridina en exceso. El residuo es disuelto en un poco de isopropanol y a continuación es mezclado con 50 ml de una solución saturada a 0°C de metilmercaptano en isopropanol. Después de 2 días se concentra por evaporación en vacío. El residuo es disuelto en 35 ml de acetato de etilo. Tras añadir una solución de 1,7 g de ácido benzoico en 10 ml de éter se separa un precipitado, que es filtrado con succión y recristalizado en aproximadamente 50 ml de isopropanol. Se obtienen 3,0 g (50% de la teoría) de 4-(2-hidroxi-3-(1-metilmercapto-2-metil-isopropilamino)-propoxi)-6-metil-indol en forma de benzoato con un punto de fusión de 174-175°C.

Ejemplo 20.

4-(2-hidroxi-3-ter.-butilamino-propoxi)-6-pivaloiloximetil-indol

12,7 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-6-pivaloiloximetil-indol son mantenidos a la temperatura ambiente durante 2 días en 50 ml de ter.-butilamina. La ter.-butilamina en exceso es separada por destilación en vacío. El residuo es disuelto en ácido acético 1 N y la solución es extraída con éter. La fase acuosa es alcalinizada con solución diluida de carbonato de potasio y es extraída por agitación con una mezcla de éter/acetato de etilo. La fase orgánica es secada, tratada con carbón activo y concentrada por evaporación. El residuo es disuelto en 50 ml de acetato de etilo y la solución es mezclada con 2,6 g de ácido benzoico, disueltos en 30 ml de éter. El precipitado separado es filtrado con succión y recristalizado en una mezcla 1:1 de metanol y etanol. Se obtienen 5,3 g (35% de la teoría) de 4-(2-hidroxi-3-ter.-butilamino-

-propoxi)-6-pivaloiloximetil-indol en forma de benzoato con un punto de fusión de 194-195°C.

El 4-(2,3-epoxipropoxi)-6-pivaloiloximetil-indol utilizado como material de partida es preparado del siguiente modo:

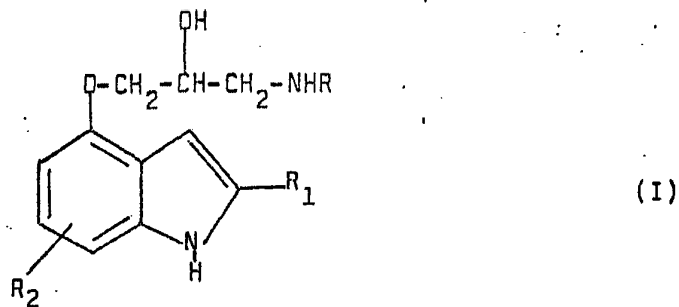
5           8,7 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-6-hidroximetil-indol  
(véase preparación de los materiales de partida en el Ejemplo  
15) son disueltos en 50 ml de piridina absoluta. A esto se añaden  
gota a gota, con agitación y enfriamiento a 5-10°C, 5 ml de  
10           cloruro de ácido pivalico. 1,5-2 horas tras haberse terminado la  
adición, la mezcla es vertida sobre hielo/agua. La fase acuosa  
es extraída 3 a 4 veces con éter. El extracto en éter es lavado  
sucesivamente con ácido sulfúrico 1 N, con solución saturada de  
bicarbonato de sodio y con agua, es secado, es tratado con carbón  
activo y tierra de blanqueo y a continuación es concentrado por  
15           evaporación. El 4-(2,3-epoxipropoxi)-6-pivaloiloximetil-indol  
bruto obtenido de este modo (12,5 g ~ 100% de la teoría) es he-  
cho reaccionar sin purificación adicional.

-- N O T A --

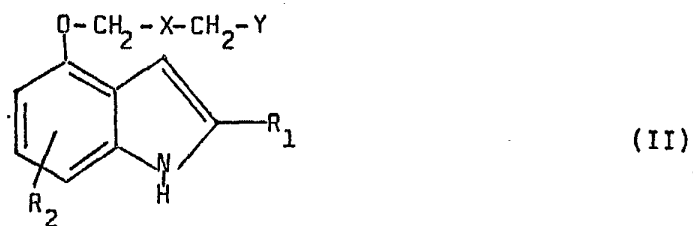
Se reivindica como nuevo y de propia invención.

20           1. Procedimiento para la preparación de derivados de aminopropanol  
de la fórmula general I

---



en la que R significa un radical alcoholo inferior, un radical  
cicloalcoholo o un radical alcoholmercaptoalcoholo;  $R_1$  significa  
un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo inferior, hidroxialcoholo  
pivaloiloxialcoholo, alcoxialcoholo, alcocarbonilo, carboxilo  
5 o el radical  $CONR_3R_4$ , siendo  $R_3$  y  $R_4$  iguales o diferentes y re-  
presentando un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior;  
y  $R_2$  significa un grupo alcoholo inferior, hidroxialcoholo, alcoxi-  
alcoholo, pivaloiloxialcoholo o, cuando R representa un radical  
alcoholmercaptoalcoholo o  $R_1$  representa un grupo pivaloiloxial-  
10 alcoholo, también significa un átomo de hidrógeno, así como de sus  
sales farmacológicamente compatibles, caracterizado porque, a) se  
hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II

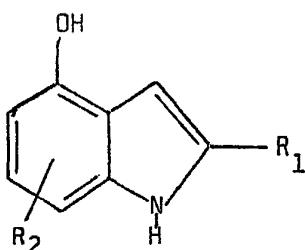


con un compuesto de la fórmula general III



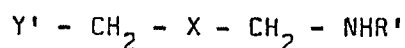
15 en las que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba mencionados,

R' representa un grupo mercaptoalcohilo o tiene los mismos significados que R, uno de los radicales Y y Z representa un grupo amino y el otro representa un radical reactivo y X significa el grupo  $>C=O$  o  $>CH-A$ , pudiendo ser A un grupo hidroxilo o también conjuntamente con Y un átomo de oxígeno; o b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general IV



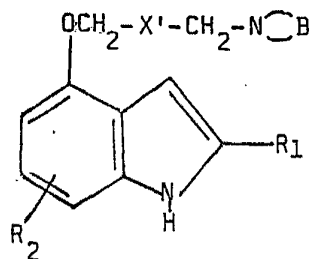
(IV)

en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba mencionados, con un compuesto de la fórmula general V



(V)

10 en la que  $R'$  y X tienen los significados arriba mencionados e  $Y'$  representa un radical reactivo; o c) en el caso en que R signifique un grupo alcoholmercaptoalcohilo, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general VI

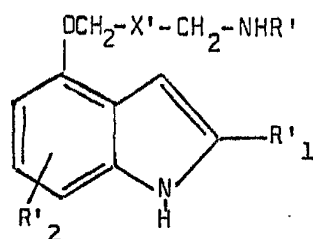


(VI)

en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba mencionados, B representa un grupo alcoholeno inferior y  $X'$  significa un grupo  $>C=O$  o  $>CHOH$ , con compuestos de la fórmula general VII



5 en la que  $R_5$  significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholeno inferior; o d) en el caso en que  $R_1$  y/o  $R_2$  represente un radical pivaloiloxialcoholeno, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general VIII



(VIII)

10 en la que  $R'$  y  $X'$  tienen los significados arriba mencionados y  $R'_1$  y/o  $R'_2$  representan un grupo hidroxialcoholeno, pudiendo tener uno de estos radicales  $R'_1$  o  $R'_2$  también los significados de  $R_1$  o  $R_2$ , con ácido pivalico o con un derivado del mismo que sea capaz de reaccionar; en el caso de que  $R'$  signifique un grupo mercaptoalcoholeno o  $R_5$  signifique un átomo de hidrógeno, se somete  
15 posteriormente a alcoholación junto al átomo de azufre, en el caso en que  $X$  o  $X'$  representen el grupo  $>C=O$  se somete a continuación a reducción; y en caso deseado en los compuestos de la fórmula general I obtenidos de este modo se transforma posteriormente un determinado sustituyente  $R_1$  por saponificación, esteri-

ficación, transesterificación, acilación o alcoholación en otro sustituyente  $R_1$ ; y eventualmente los compuestos de la fórmula general I obtenidos son convertidos en sus sales farmacológicamente compatibles.

5 2. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE AMINOPROPANOL.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de treinta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 NOV. 1975.

*Graus*  
*[Signature]*