



PONTIFICIA  
ACADEMIA  
SCIENTIARUM

# COMMENTARII

---

---

Vol. II

N. 12

---

---

M. LORA TAMAYO

DERIVES HYDRAZINIQUES D'INDOLS EN TANT  
QU'INHIBITEURS DE LA MONOAMINEOXYDASE



PONTIFICIA  
ACADEMIA  
SCIENTIARVM

COMMENTARII

Vol. II - N. 12

pag. 1-16

## DERIVES HYDRAZINIQUES D'INDOLS EN TANT QU'INHIBITEURS DE LA MONOAMINEOXYDASE

M. LORA TAMAYO

*Académicien Pontifical*

SUMMARIVM — Si actio compositorum hydrazinorum indolii coniugatur cum actione derivatorum ipsius indolii, quaedam maximi momenti perspicuntur de horum derivatorum synthesisi, quatenus ipsa derivata et sunt monoamineoxydasis inhibitores et possunt esse compositiones psychopharmacologicae stimulantes.

Experimenta facta sunt in synthesisi indolyl-3-alkylhydrazinarum, N<sup>2</sup>-alkylhydrazidorum acidi indolici, et N<sup>2</sup>-methyl-indolyl-hydrazidorum.

Au cours des dernières années une théorie s'est consolidée, expérimentalement bien fondée, mais avec de petites variations d'après l'interprétation donnée par plusieurs auteurs, en ce qui concerne l'existence d'un rapport direct ou indirect entre les amines biogènes catécholamines et la sérotonine d'une part, et l'activité psychique de l'autre, ainsi que la considération de ces amines comme points d'appui essentiels, à niveau moléculaire, dans l'étiologie des maladies mentales.

Mises à part les réactions de biogénèse de ces amines, qui ne nous intéressent pas maintenant, nous voulons signaler les deux routes métaboliques principales connues (1 a 4). Il s'agit de la désamination oxydative, catalysée par la monoamineoxy-

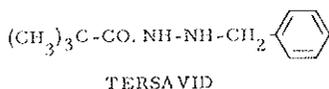
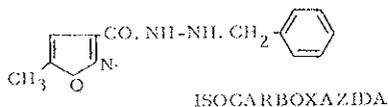
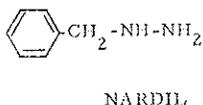
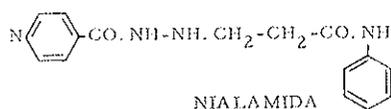
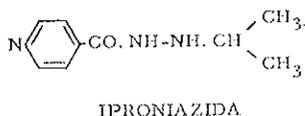
---

Note présentée le 26 Avril 1968 au cours de la Session Plénière de l'Académie Pontificale des Sciences.

dase (un enzyme mitochondrial présent dans presque tous les tissus) et la O-méthylation, catalysée par diverses méthyltransférases avec S-adénosylméthionine comme donneur du groupe méthyle. La monoamineoxydase particulée mitochondriale agit de préférence sur les amines libérées *in situ* des centres adrénergiques, tandis que la O-méthylation se produit préféremment, dans des systèmes solubles. En conséquence, au niveau du système nerveux central, la forme principale d'interférer le métabolisme des amines biogènes, c'est le blocage de sa désamination oxydative au moyen d'inhibiteurs de la monoamineoxydase.

Après la découverte de la capacité de l'Iproniazide (I-isonicotinoyl-2-isopropyl hydrazine) pour inhiber irréversiblement cet enzyme et de la justification de ses propriétés psychostimulantes, par suite de l'élévation du niveau cérébral des catécholamines et de la sérotonine, la recherche de nouveaux inhibiteurs de cet enzyme a été intense et fructueuse (schéma 1). Ce-

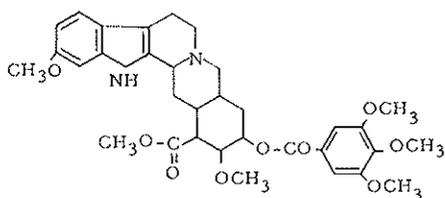
ESQUEMA 1



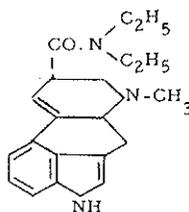
pendant, ces produits montrent souvent une haute toxicité hépatique, ce qui amène à désirer de nouveaux composés plus actifs et ayant une sélectivité de distribution dans les tissus plus favorable.

D'autre part, le squelette indolique, plus ou moins substitué, se présente comme caractère commun dans une grande

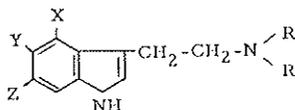
## ESQUEMA 2



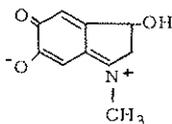
(I) RESERPINA



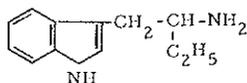
(II) LSD-25



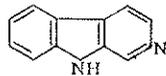
- (III) X = Y = Z = H, R = CH<sub>3</sub> DIMETILTRIPTAMINA  
 X = Z = H, R = CH<sub>3</sub>, Y = OH BUTOFENINA
- (IV) Y = Z = H, X = OH, R = CH<sub>3</sub> PSILOCINA  
 Y = Z = H, X = OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, R = CH<sub>3</sub> PSILOCIBINA
- (V) X = Z = R = H, Y = OH SEROTONINA  
 X = R = H, Z = Y = OH DIHIDROXITRIPTAMINA



(VI)ADRENOCROMO



(VII) ETRIPTAMINA



(VIII) β-CARBOLINA

série de composés psychoactifs qui vont des tranquillisants aux hallucigènes (5,6). Ainsi, la réserpine [I] (schéma 2) et d'autres alcaloïdes relationnés sont tranquillisants et hypotensifs et déplacent les catécholamines et la sérotonine de leurs centres récepteurs [8]; la diéthyl-amide de l'acide lysergique (LSD-25) est un stimulant hallucigène bien connu; la N,N-diméthyl-triptamine, la bufoténine (III), ainsi que la psylocine et la psylocibine (IV) sont des alcaloïdes psychostimulants; la sérotonine et la 5,6-dihydroxy-tryptamine (V) sont considérées comme des neurohormones d'animaux supérieurs et d'insectes respectivement [1, 5]). Finalement, et sans que cette énumération soit exhaustive, l'adrénochrome (VI) et diverses hydroxy- et alcoxy-indolalkylamines sont considérées par plusieurs auteurs comme psychotoxines endogènes responsables de certains troubles mentaux [6, 7].

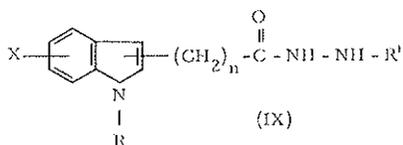
Indépendamment, d'autres indol-alkylamines, comme l'étryptamine (VII) et certains dérivés de bêta-carboline (VIII) sont des faibles psychostimulants et des inhibiteurs réversibles de la monoamineoxydase [6].

En conjuguant l'action des deux sortes de composés, nous avons jugé intéressant étudier l'action des dérivés hydraziniques d'indols comme inhibiteurs de la monoamineoxydase et comme potentiels produits psychopharmacologiques stimulants. Leur préparation implique l'association dans une même molécule de groupements hydraziniques d'une activité inhibitrice de l'enzyme prouvée [8, 9], avec des structures dérivées de l'indol avec potentialité psychotropique.

#### SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS HYDRAZINIQUES D'INDOLS

Il y a un certain temps que nous avons commencé, avec les antécédents exposés comme hypothèse de travail, une étude systématique de synthèse et d'essai des dérivés hydraziniques

## ESQUEMA 3

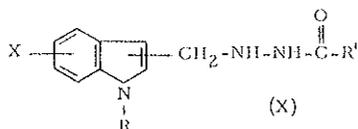


X = H, OH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-O-

R = H, CH<sub>3</sub>-, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-

n = 0, 1,

R' = Alquilo, aril-alquilo ó heterociclo-alquilo.



X = H, OH-, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>O-

R = H, CH<sub>3</sub>-

R' = alquilo, aril-alquilo, heterociclo, carbalcoxi-

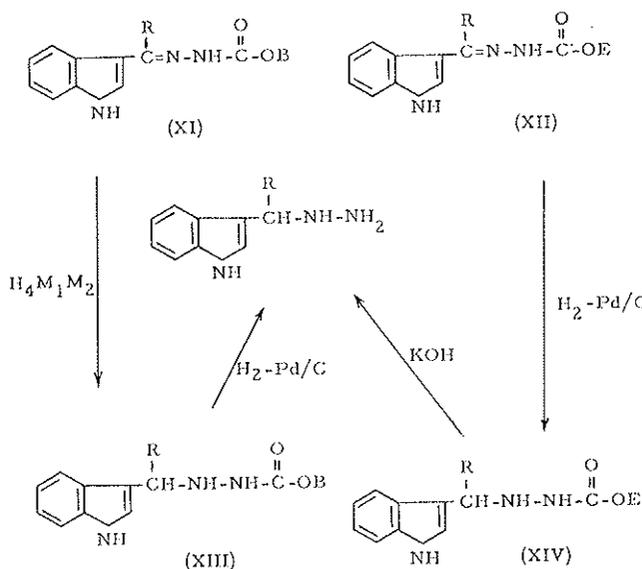
d'indols comme inhibiteurs de la monoamineoxydase mitochondriale. Dans les pages suivantes, je désire commenter sommairement quelques aspects chimiques de ce travail.

En général, les produits préparés et étudiés jusqu'à présent se rapportent aux structures générales (IX) et (X) (schéma 3) et sont presque sans exception, des produits de nouvelle synthèse, y compris indolyl-3-alkylhydrazines, N<sup>2</sup>-alkylhydrazides de divers acides indoliques et N<sup>2</sup>-indolylméthyle dérivés d'hydrazides d'acides carboxyliques.

## I. SYNTHÈSE DE L'INDOLYL-3-ALKYLHYDRAZINES

La plupart des produits préparés sont des hydrazines libres ou certains de ses dérivés avec des chaînes alkylques  $C_1$  à  $C_4$  linéaires ou ramifiées. Le schéma 4 montre quelques unes des réactions utilisées dans la synthèse de l'indolyl-3-alkyl- $\alpha$ -hydrazines. Les 3-acyl-indols, qui servent de point de départ, se transforment, en général, facilement, en leurs respectifs semi-carbazates de benzyle (XI) ou d'éthyle (XII) et leur réduction

ESQUEMA 4



R = H,  $CH_3^-$ ,  $C_2H_5^-$ ,  $C_6H_5^-$

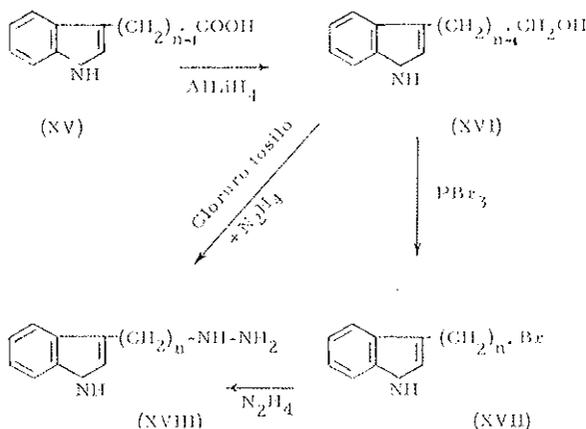
B =  $C_6H_5CH_2^-$

E =  $C_2H_5^-$

avec les hydrures métalliques ou l'hydrogénation catalytique avec le Pd-C ou le PtO<sub>2</sub> conduit aux respectifs carbazates de benzyle (XIII) ou d'éthyle (XIV). L'hydrolyse alcaline de ces derniers, procède anormalement avec la rupture de la liaison C-N et la formation de l'hydrazine libre. Néanmoins, l'hydrogénolyse avec Pd-C des semicarbazates (XI) ou des carbazates (XIII) de benzyle, conduit, généralement, aux produits désirés (XIV).

D'autres indolyl-3-alkyl hydrazines, à chaîne linéaire ou ramifiée ont été préparés d'après le schéma 5, à partir des

## ESQUEMA 5



acides indolyl-alkyl-carboxyliques (XV) correspondants. Par réduction avec AlLiH<sub>4</sub>, on obtient les alcools correspondants (XVI), lesquels se transforment en indolyl-3-alkyl-hydrazines désirées (XVIII), au moyen des correspondants bromures ou des tosylates.

L'étude de ce type de composés comme inhibiteurs de la monoamineoxydase a mis en évidence quelques conclusions in-

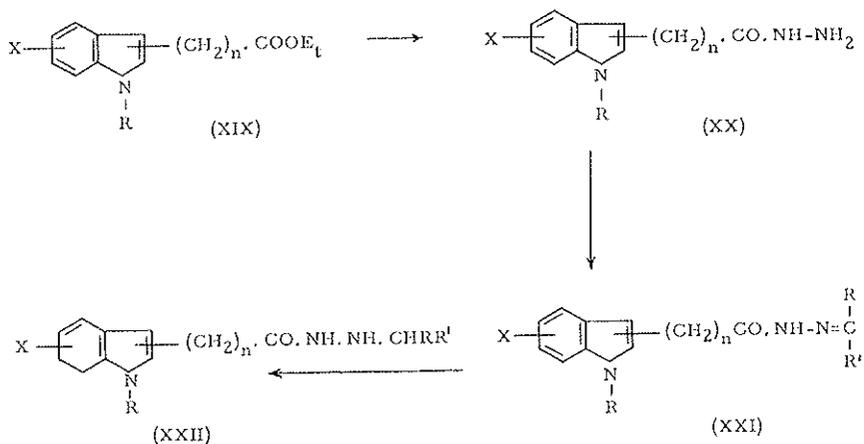
téressantes. En général, les indolyl-3-alkylhydrazines sont des inhibiteurs énergiques et irréversibles de l'enzyme et l'activité maxima se présente avec des composés de chaîne alkylique  $C_1$  ou avec des chaînes plus longues, mais de préférence ramifiées en  $\alpha$  par rapport au groupe hydrazine. De même, la N-alkylation du NH indolique diminue habituellement l'activité.

## 2. SYNTHÈSE DES $N^2$ -ALKYL-HYDRAZIDES D'ACIDES INDOLIQUES

On a préparé plusieurs séries de  $N^2$ -alkylhydrazides d'acides indoliques, en y incluant des radicaux alkyliques reconnus comme excellents pour l'inhibition de la monoamineoxydase et plusieurs acides indoliques, tels que indol-2-carboxylique, indol-3-carboxylique [10], indol-3-acétique [11], 5-hydroxy- et 5-benzyloxy-indol-2-carboxyliques, 6-hydroxy- et 6-benzyloxy-indol-2-carboxyliques et 5- (ou 6-) -hydroxy- (ou benzyloxy)-indol-3-carboxyliques. Une grande partie de ce travail, encore en cours, trouve sa plus grande difficulté, dans la disponibilité des acides indoliques ou de leurs esters comme premières matières exigeant une préparation laborieuse. Cependant, nous disposons déjà d'une importante série de produits et d'information concernant ce genre d'hydrazides.

La synthèse de ces composés se réalise en général, d'après le schéma 6. Les esters méthyliques ou éthyliques des acides indoliques (XIX) se transforment facilement en leurs hydrazides respectives (XX) et celles-ci en hydrazones (XXI). La réduction des hydrazones en produits désirés est généralement facile, bien que parfois impossible, au moyen des méthodes habituelles d'hydrogénation catalytique avec le Pd-C, PtO<sub>2</sub> ou du Nickel Raney, ou en employant le borohydrure de sodium ou l'hydrure de lithium et aluminium. De plus, et occasionnellement, plusieurs des méthodes de réduction catalytique produisent des ruptures anormales dans les liaisons N-N ou N-CRR'.

## ESQUEMA 6



R = H,  $\text{CH}_3$ -,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ -

X = H, 6-OH, 6- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ -, 5-OH, 5- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ -

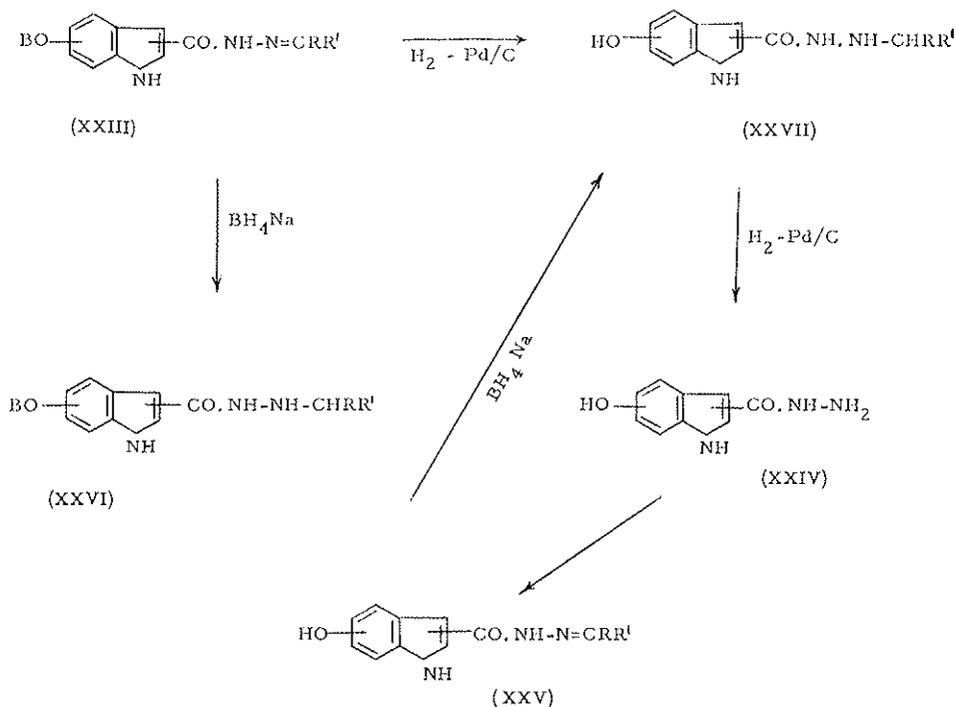
n = 0, 1

CRR' = Muy variable

Ainsi, dans les dérivés des hydroxy- et benzyloxy- indols (schéma 7) l'hydrogénation catalytique des hydrazones (XXIII) avec le Pd-C se produit fréquemment avec rupture de la liaison N-CRR' et formation des hydroxyhydrazides (XXIV), tandis que l'hydrogénation avec le  $\text{PtO}_2$  produit la rupture N-N et la formation d'amides. Cependant, la réduction au moyen du borohydrure de sodium des benzyloxy- hydrazones (XXIII) ou des hydroxyhydrazones (XXV) conduit aux produits désirés (XXVI) et (XXVII).

Ces sortes d'hydrazides sont de bons inhibiteurs irréversibles de la monoamineoxydase [12], avec des variations drasti-

## ESQUEMA 7



B =  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$  (en 5 ó 6)

CRR' = Variable

ques de l'activité d'après la nature du substituant CRR'. Les radicaux plus favorables sont des petites chaînes alkylées  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$  linéaires ou de préférence ramifiées ou des chaînes de aryl-alkyle ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ ). L'activité dépend, de même, du radical de l'acide indolique et de la présence des substituants dans son anneau aromatique. L'activité maxima s'observe avec les dérivés du 5-hydroxy-indole avec une chaîne latérale en posi-

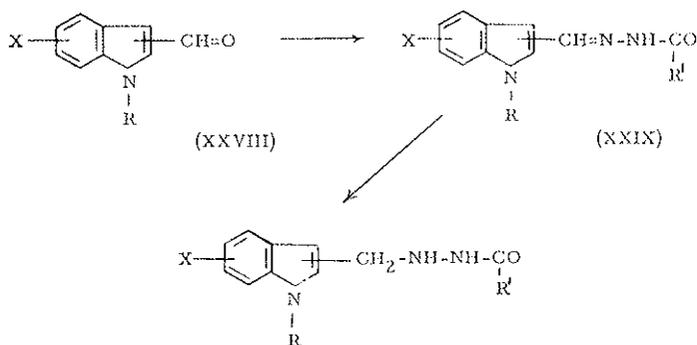
tion 3. Quelques uns de ces produits, comparés avec l'Ipro-niazide, sont de 50 à 120 fois plus actifs.

### 3. SYNTHÈSE DES N<sup>2</sup>-MÉTYL-INDOLYL-HIDRAZIDES

On a préparé quelques séries de produits de ce type [12] d'après le schéma 8. De différents aldehydes indoliques (XXVIII) ont été condensés avec des hydrazides d'acides carboxyliques pour former des hydrazones (XXIX) dont la réduction catalytique moyennant l'emploi des hydrures métalliques conduit normalement aux produits désirés (XXX).

Ces produits sont, généralement, moins actifs *in vitro* comme inhibiteurs de la monoamineoxydase, que ceux mentionnés dans les paragraphes précédents. Cependant, ce sont des candidats préférants pour les études *in vivo*, en cours, en raison de leur étroit rapport structural avec la sérotonine et la psilocibine.

ESQUEMA 8

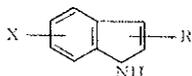


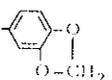
X = H, OH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>O-

R = H, CH<sub>3</sub>-, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-

R = Variable

Actividad inhibitoria "in vitro" de monoaminoxidasa  
 por algunos derivados hidracínicos de indoles de fórmula general:



X	R	PI <sub>50</sub>	I <sub>50</sub>	Y
H	3-CH <sub>2</sub> -NH-NH <sub>2</sub>	4,6	2,5 · 10 <sup>-5</sup>	16
H	3-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-NH <sub>2</sub>	4,0	10 <sup>-4</sup>	4
H	3-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-NH-NH <sub>2</sub>	4,4	4 · 10 <sup>-5</sup>	10
H	2-CO. NH-NH. CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4,0	10 <sup>-4</sup>	4
H	2-CO. NH-NH. CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	3,9	1,3 · 10 <sup>-4</sup>	3
H	3-CO-NH-NH. CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4,1	8 · 10 <sup>-5</sup>	5
H	3-CO-NH-NH. CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4,5	3 · 10 <sup>-5</sup>	13
H	3-CH <sub>2</sub> -CO-NH-NH. CH <sub>2</sub> . CH <sub>2</sub> . C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5,0	10 <sup>-5</sup>	40
5-OCH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-CO. NH-NH. CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5,1	8 · 10 <sup>-6</sup>	50
5-OH	2-CO. NH. NH. CH <sub>2</sub> . CH <sub>2</sub> . CH <sub>3</sub>	4,7	2 · 10 <sup>-5</sup>	20
5-OH	2-CO. NH-NH-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5,5	3 · 10 <sup>-6</sup>	130
6-OH	2-CO. NH-NH-CH <sub>2</sub> - 	4,9	1,3 · 10 <sup>-5</sup>	30
H	3-CH <sub>2</sub> -NH-NH-CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3,5	3 · 10 <sup>-4</sup>	1,3
H	3-CH <sub>2</sub> -NH-NH-CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	3,4	4 · 10 <sup>-4</sup>	1

I<sub>50</sub> = concentración molar de inhibidor que produce 50% de inhibición

Y = actividad relativa a Iproniazida

Je désire détacher la collaboration exceptionnelle du Dr. E. FERNÁNDEZ-ALVAREZ, comme chef du group qui développe ces travaux dans le Centre de Chimie Organique du Conseil de Recherches Scientifiques (Madrid).

## BIBLIOGRAFIA

- [1] J.J. SCHILDKRANT y S.S. KETY, *Biogenic Amines and emotion*, « Science », 156, 21, 30 (1967).
- [2] H.E. HIMWICH, J.R. SMYTHIES y S.S. KETY, *Amines and Schizophrenia*, « Pergamon Press » (1966).
- [3] O. WAALS, *Molecular bases of some aspects of mental activity*, « Academic Press » (1966).
- [4] I.J. KOPIN, *Metabolism of catecholamines*, « Zeitsch. Klin. Chem. », 4, 115, 123 (1964).
- [5] E. SCHLITER y A.J. PLUMNER, *Tranquilizing Drugs from Rauwolfia*, en « Psychopharmacologic Agents », Vol. 1 (ver referencia 8), p. 9-34.
- [6] D.F. DOWING, *Psychotomimetic Compounds*, en « Psychopharmacologic Agents », Vol. 1 (ver referencia 8), p. 556-618.
- [7] F. BENNINGTON, R.D. MORIN y L.C. CLARK, « The Alabama J. of Medical Sci. », 2, 397, 403 (1965).
- [8] A. PLETSCHER, *Pharmacology of monoamineoxydase inhibitors*, en « The Scientific bases of drug therapy in Psychiatry », Pergamon Press 115-126 (1964).
- [9] J.H. BEHL, H. HORITA y A.E. DRUKER, *Monoamineoxydase inhibitors (Hydracines)*, en « Psychopharmacologic Agents », Vol. 1, Ed. M. Gordon, Academic Press, 360-443 (1964).
- [10] M. LORA-TAMAYO, E.F. ALVAREZ y M. BERNABÉ. Trabajo inédito.
- [11] A. ALEMANY, M. BERNABÉ, C. ELORRIACA, E.F. ALVAREZ, M. LORA-TAMAYO y O. NIETO, « Bull. Soc. Chim. France », 2486 (1966).
- [12] A. ALEMANY, M. BERNABÉ, E.F. ALVAREZ, M. LORA-TAMAYO y O. NIETO, « Bull. Soc. Chim. France », 781 (1967).

