



Case 4-2497/GC 237⁺

347.749

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

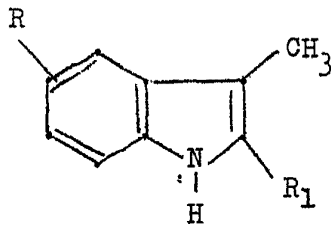
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DEL INTOL"
a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en
BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a derivados
de indol con propiedades farmacológicas interesantes, en
especial 2-piridil-indoles y sus sales de adición de ácido,
asi como un procedimiento para su preparación.

5. Los compuestos de la fórmula general I



(I)



= 2 =

en la que

R significa hidrógeno, cloro o bromo, y

R₁ significa el radical 3-piridílico o el radical
4-piridílico,

5. y sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos no eran conocidos hasta el presente.

Ahora se ha hallado, que los compuestos de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos y orgánicos inhiben en forma significativa la biosíntesis de la hormona de la corteza suprarrenal, aldosterona (11 beta, 21-dihidroxi-3, 20-dioxo-4-pregnen-18-al), es de ciren en forma específica mediante inhibición de la transformación de 11-desoxicorticosterona en aldosterona; a continuación se designa asimismo esta inhibición como inhibición de la 18-hidroxilación.

15. Así se ha hallado en ensayos de pantalla, que los compuestos según la invención, y en especial el 3-metil-2-(3-piridil)-indol, ejercen un fuerte efecto inhibitorio sobre la enzima o bien sistema enzimático que responde a la 18-hidroxilación y porque determinan la inhibición en la síntesis enzimática de la aldosterona, que se verifica en la cápsula suprarrenal. Asimismo el 5-cloro-3-metil-2-(3-piridil)-indol según la invención y el 3-metil-2-(4-piridil)-indol según la invención inhiben la biosíntesis de la aldosterona.
20. Esta propiedad de los compuestos según la invención los se-
- 25.

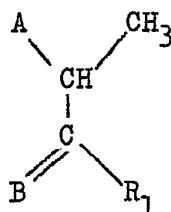


ñala como agentes valiosos para el tratamiento de ciertas formas de hiperfunción de la cápsula suprarrenal. A causa de su poder, que inhibe la formación de aldosterona en exceso en la cápsula suprarrenal, los compuestos según la invención

5. pueden utilizarse para el tratamiento del hiperaldosteronismo y enfermedades afines y como diurético; muestran además acciones sobre la circulación.

Los compuestos según la invención de la fórmula general I se preparan al ciclar en forma de por si conocida a temperatura elevada en un disolvente inerte y en presencia de un agente protonizador, un compuesto de la fórmula general

10.



(II)

15.

en la que

- A significa hidrógeno y
B significa un radical fenilhidrazono substituido en posición 4 según la significación de R
20.
R₁ Tiene la significación arriba indicada.

Los compuestos de la fórmula general II son las fenilhidrazonas de 3-propionil-piridina o 4-propionil-piridina, substituidas en el radical fenílico según la



= 4 =

significación de R en posición para a la función de nitrógeno.

- Entre las fenilhidrazonas que caen bajo la fórmula general II se encuentran la fenilhidrazona, la 4-clorofenilhidrazona y la 4-bromofenilhidrazona de 3-propionil-piridina y de 4-propionil-piridina. La ciclización de estas fenilhidrazonas se efectúa en forma de por sí conocida en presencia de un agente protonizador, por ejemplo de un ácido mineral, como ácido clorhídrico, en un disolvente inerte, por ejemplo en un alcohol inferior que contiene eventualmente agua, como etanol usualmente a temperatura elevada, por ejemplo a temperaturas de ebullición. Las fenilhidrazonas utilizadas como materias de partida son obtenibles según procedimiento conocido mediante reacción de una fenilhidrazina conocida, substituida en posición 4, que corresponde a la significación de R, con en especial 3-propionil-piridina o 4-propionil-piridina conocidas.

- Los compuestos según la invención pueden administrarse por vía oral como tales o en forma de sus sales de adición de ácido no-tóxicas, tolerables farmacéuticamente o administrarse por vía paréntérica, como soluciones acuosas de estas sales de adición de ácido.

- Las sales de adición de ácido no-tóxicas, tolerables farmacéuticamente, es decir sales de adición con ácidos, que en las dosis activas son inocuas farmacológicamente, pueden



- utilizarse directamente para la preparación de composiciones de materia para la aplicación oral o parentérica. Se preparan en forma usual a partir de los compuestos según la invención, al utilizar para la formación de sal
5. ácidos orgánicos o inorgánicos apropiados, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido beta-hidroxietansulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido aminoacético, ácido
10. láctico, ácido succínico, ácido málico, ácido aconítico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido fenilacético o ácido mandélico.
- En los ejemplos siguientes las temperaturas se indican en grados Celsius, los porcentajes son tantos por ciento
15. sobre el peso.

EJEMPLO 1

Clorhidrato de 3-metil-2-(3-piridil)-indol

- Una mezcla de 0,5 gramos de fenilhidrazona de 3-propionil-piridina, 5 cc de ácido clorhídrico etanólico
20. saturado y 15 cc de etanol absoluto se calienta a reflujo durante 90 minutos. A continuación se concentra en vacío hasta sequedad y el residuo amarillo se disuelve en metanol,



= 6 =

- la solución metanólica se trata con carbón activo y se concentra, con lo cual se obtiene el clorhidrato de 3-metil-2-(3-piridil)-indol, punto de fusión 245-247° (descomposición). La base liberada del clorhidrato con lejía de sosa muestra
5. el punto de fusión 164-165°, la sal metansulfónica elaborada de ello con ácido metansulfónico el punto de fusión de 158-158,5° (cristalización en isopropanol).

EJEMPLO 2

Clorhidrato de 5-cloro-3-metil-2-(3-piridil)-indol

10. a) Una solución de 2,54 gramos de 4-cloro-fenilhidrazona de 3-propionilpiridina en 50 cc de etanol absoluta y 5 cc de ácido clorhídrico etanólico saturado se calienta a reflujo durante 1½ horas. Tras concentrado del etanol en vacío se suspende el residuo en benceno y la mezcla se
15. concentra a continuación en vacío hasta sequedad. El residuo (punto de fusión 214-222°) recrystaliza dos veces en agua y luego en metanol, con lo cual se obtiene el clorhidrato de 5-cloro-3-metil-2-(3-piridil)-indol de punto de fusión 233-234°.
20. La fenilhidrazona utilizada se prepara como sigue:
- b) Una mezcla de 1,72 gramos de 4-clorofenilhidrazina y 1,6 gramos de 3-propionilpiridina se calienta durante una hora en baño de vapor. Se adiciona hexano al producto



reaccional y se inicia la cristalización por machacado. El cristalizado parduzco, que consta de la 4-clorofenilhidrazona de la 3-propionilpiridina y que muestra el punto de fusión de 145-149°, se filtra.

5. EJEMPLO 3

Clorhidrato de 3-metil-2-(4-piridil)-indol

- a) A una solución de 7,5 gramos de fenilhidrazona de 4-propionilpiridina en 230 cc de etanol se adiciona 40 cc de ácido clorhídrico etanólico saturado y la mezcla ... se calienta a reflujo durante 30 minutos, con lo cual precipitan agujas de color anaranjado. Tras el enfriado de la mezcla reaccional se filtran los cristales (punto de fusión 229-231°) y se lavan con éter. Tras recrystalizar dos veces en metanol-éter se obtiene el clorhidrato de 3-metil-2-(4-piridil)-indol de punto de fusión 244,5-245° (descomposición).

La fenilhidrazona utilizada como material de partida se prepara como sigue:

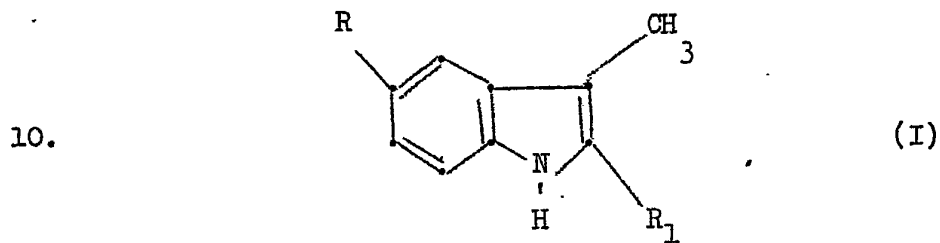
- b) Una mezcla de 10 gramos de 4-propionilpiridina y 8,15 gramos de fenilhidrazina se calienta durante 1½ horas al baño de vapor. El producto oleoso obtenido se enfría, se recubre con éter de petróleo y se lleva a cristalización mediante mezclado en mortero, con lo cual se obtiene la fenilhidrazona de la 4-propionilpiridina en cristales amarillos de punto de fusión 138-141°, que se filtran



N O T A

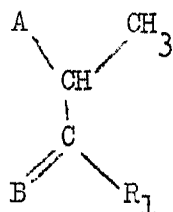
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 597.575 del 29.11.66.

5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados del indol de la fórmula general I



en la que

15. R significa hidrógeno, cloro o bromo, y
R₁ significa el radical 3-piridílico o el radical 4-piridílico,
caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II

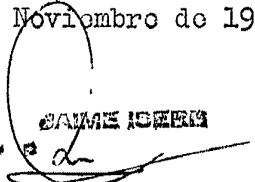


(II)

5. en la que
- A significa hidrógeno y
 - B significa un radical de fenilhidrazona substituido en posición 4 según la significación de R y
 - R₁ tiene la significación arriba indicada,
10. se cicliza en forma de por sí conocida a temperaturas elevadas en un disolvente inerte en presencia de un agente protonizador y en caso deseado un compuesto así preparado se transforma en una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico.
15. 2. Procedimiento para la preparación de derivados del indol.
- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 9 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 28 de Noviembre de 1967

p.a.


Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ