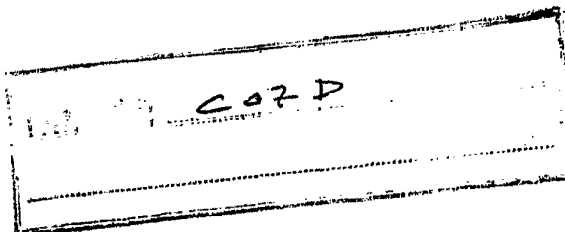




419019



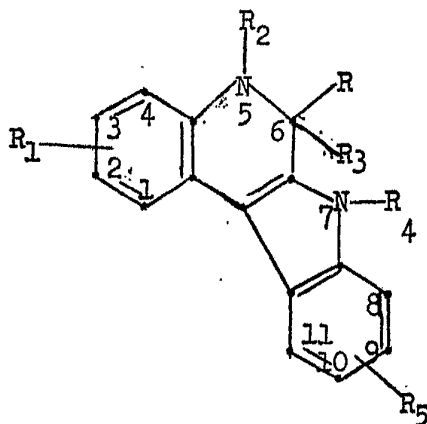
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS POLI-  
LICICLICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA RO-  
CHE & CIE., S.A. residente en BASILEA (Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El invento se refiere a compuestos de la fórmula



(I)

5.

en la que

10.

R y R<sub>3</sub> representan, juntos, un átomo de oxígeno,

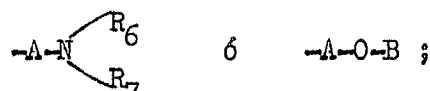


419019

R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o un radical de la fórmula



5. donde A es un alqueno inferior de cadena recta con 1 a 7 átomos de carbono que puede comportar uno o más substituyentes de alquilo inferior, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o haloalquilo inferior, o tomados junto con el átomo de nitrógeno, son un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros con otro heteroátomo, a lo sumo, que puede ser azufre, oxígeno o nitrógeno y B es hidrógeno, alquilo inferior o alceno inferior;
10. siempre que por lo menos uno de R<sub>2</sub> ó R<sub>4</sub> sea un radical de la fórmula
- 15.



20. R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> son hidrógeno, trifluorometilo o el radical R<sub>9</sub> que es halógeno, alquilo inferior, alcóxido inferior, amino, ciano o nitro; o
- R y R<sub>2</sub> juntos son un enlace suplementario entre los átomos a los que están enlazados,
25. R<sub>3</sub> es hidrógeno, halógeno, hidracino, alquilo inferior, amino, mono- ó di-alquilamino inferior, alcóxido inferior, alcoxiamino inferior o un radical de la fórmula



- 3 -  
419019

24 SEP 1973



5. donde  $R_8$  es hidrógeno o alquilo inferior y A, B,  $R_6$  y  $R_7$  tienen el significado indicado antes,  $R_5$  es el radical  $R_9$ , y  $R_1$ ,  $R_4$  y  $R_9$  tienen el significado indicado anteriormente, siempre que por lo menos uno de  $R_3$  ó  $R_4$  sea una cadena lateral amino básica o un radical de la fórmula -A-O-B,
10. así como a los omega-N-óxidos de estos compuestos y las sales de adición de estos compuestos con ácidos.

15. El término "alquilo inferior", como aquí se utiliza, denota un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada con 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, neopentilo, pentilo, heptilo y similares. El término "alqueno inferior" denota un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo propenilo, isopropenilo, alilo, butenilo y similares.

20. El término "alcoxilo inferior" denota un grupo de éter alquílico en donde el grupo alquílico tiene el significado indicado antes, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo isopropoxilo, butoxilo, pentoxilo y similares.

25. El término "halógeno" denota todos los halógenos; o sea, bromo, cloro flúor y yodo; prefiriéndose el cloro.

El término "alquileno inferior" denota un grupo

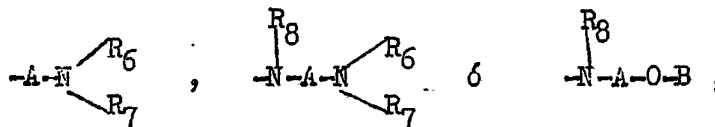


419019

alquilénico de cadena lineal con 1 a 7 átomos de carbono que puede comportar uno o mas substituyentes de alquilo inferior, como, por ejemplo, etileno, propileno, butileno, pentileno, alfa-metil-metileno, alfa-metil-etileno, alfa-metilpropileno, alfa-metil-butileno y similares. De preferencia, "alquileno inferior" es etileno.

El término "cadena lateral amino básica" denota amino, alcoxi-amino inferior, mono- ó di-alquilamino inferior o un radical de la fórmula

10.



donde A, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> tienen el significado indicado antes,

El término "anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros", tal como aquí se utiliza, denota un núcleo heterocíclico de 5 ó 6 miembros con un heteroátomo a lo sumo en adición al nitrógeno del grupo amínico que puede ser nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede estar substituído, o insubstituído, por ejemplo, piperidino, piperacino, pirrolidino, morfolino, imidazolina, 4-alquilo inferior-piperacino, metil-piperidino y similares.

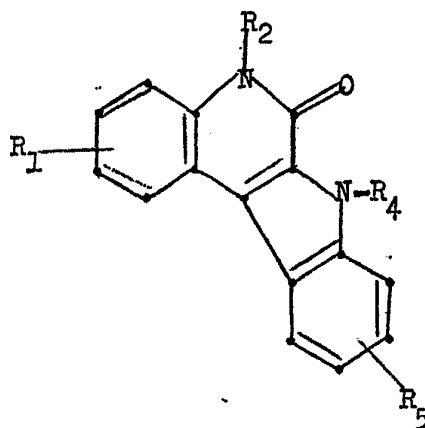
El término "alcanoilo inferior", como aquí se use, denota un radical derivado de un ácido carboxílico alifático con 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo y similares.

Los compuestos de la fórmula I anterior comprenden los compuestos de la fórmula



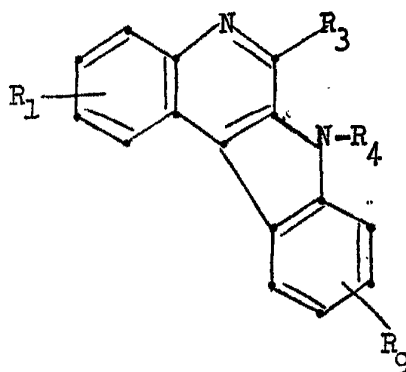
419019

5.



(Ia)

10.



(Ib)

d  
en donde

15.

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  y  $R_9$  tienen el significado indicado antes.

20.

Ejemplos de los compuestos de la fórmula Ia son:  
5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-  
ona,  
5-(2-dietilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-  
ona,  
2-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quino-  
lin-6(5H)-ona,  
2-cloro-5-(2-dietilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinc-  
lin-6(5H)-ona,



# 419019

- 5--(2-dimetilaminoetil)-2-metil-7H-indolo[2,3-c]quino-  
lin-6(5H)-ona,
- 5-(2-dietilaminoetil)-2-metil-7H-indolo[2,3-c]quino-  
lin-6(5H)-ona,
- 5. 11-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]qui-  
nolin-6(5H)-ona,
- 7-(2-dietilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-  
-ona,
- 5,7-bis-(2-dietilaminoetil)-indolo[2,3-c]quinolin-  
-6(5H)-ona,
- 10. 10-cloro-5-(2-hidroxietil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-  
-6(5H)-ona,
- 7-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-  
-ona,
- 15. diclorhidrato-hemihidrato de 2-cloro-5,7-bis-(2-dietil-  
aminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona,
- bromhidrato de 10-bromo-2-cloro-5-(2-dietilaminoetil)-  
7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona,
- 10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quino-  
lin-6(5H)-ona,
- 20. 5-(2-dimetilaminoetil)-10-metoxi-7H-indolo[2,3-c]qui-  
nolin-6(5H)-ona,
- 10-cloro-5-(2-metilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quino-  
lin-6(5H)-ona,
- 25. 5-(2-aminoetil)-10-cloro-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)  
-ona,
- 10-cloro-5-(2-morfolinoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-  
-6(5H)-ona,
- 10-cloro-5-(3-dimetilaminopropil)-7H-indolo-[2,3-c]-



419019

- quinolin-6(5H)-ona,  
5-(3-aminopropil)-10-cloro-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona,  
10-cloro-5-(3-morfolinopropil)-7H-indolo[2,3-c]-
5. quinolina-6(5H)-ona,  
5-(2-dimetilaminoetil)-10-etil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona,  
5-(2-dimetilaminoetil)-10-fluoro-7H-indolo[2,3-c]-
10. quinolin-6(5H)-ona,  
5-(2-dimetilaminoetil)-10-nitro-7H-indolo[2,3-c]-
- quinolin-6(5H)-ona,  
8-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]-
15. quinolin-6(5H)-ona, y  
10-cloro-7-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, y  
7-(2-dietilaminoetil)-5-metil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.
- Ejemplos de los compuestos de la fórmula Ib son.
- 2,5-dicloro-7-(2-dietilaminoetil)-indolo[2,3-c]quinolina,
20. 2-cloro-6-hidracino-7H-indolo[2,3-c]quinolina,  
6-(2-dietilaminoetilamino)-7-metil-7H-indolo[2,3-c]quinolina,
- 6,10-dicloro-7-(2-dietilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]
25. quinolina,  
10-cloro-6-(2-dietilaminoetilamino)-7H-indolo[2,3-c]quinolina,  
10-cloro-6-hidracino-7-(2-dietilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolina,

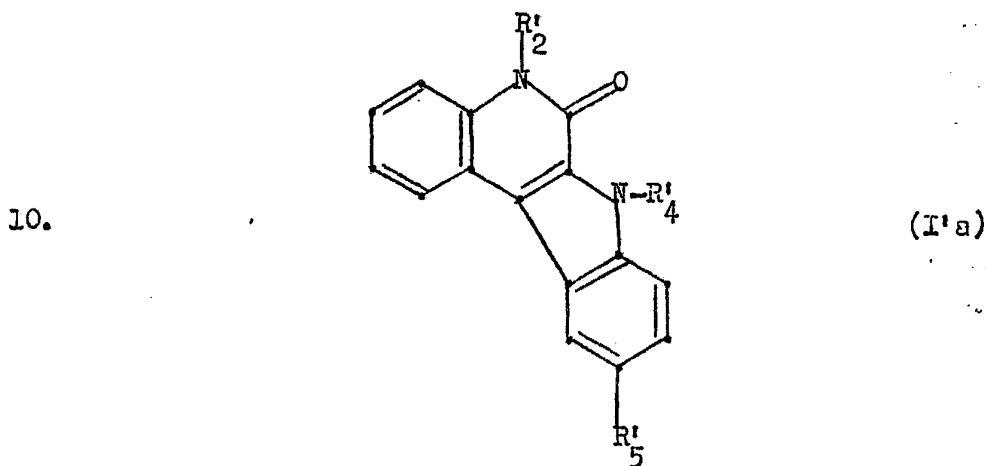


# 419019

10-cloro-6-amino-7-(2-dietilaminoetil)-7H-indolo  
[2,3-c]quinolina,

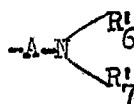
10-cloro-7-(2-dietilaminoetil)-6-metoxiamino-7H-indo-  
lo[2,3-c]quinolina, y similares.

5. Los compuestos preferidos de la fórmula la se  
caracterizan por la fórmula



en la que

15.  $R'_2$  y  $R'_4$  son, hidrógeno, alquilo inferior o



en la que A tiene el significado indicado  
antes, y

20.  $R'_6$  y  $R'_7$  son hidrógeno o alquilo inferior, o toma-  
dos junto con el átomo de nitrógeno, son  
un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros  
con otro heteroátomo, a lo sumo, que puede  
ser azufre, oxígeno o nitrógeno; y

25.  $R'_5$  es nitro, halógeno, de preferencia cloro,  
o trifluorometilo;



siempre que uno de R<sub>2</sub> o R<sub>4</sub> sea el



o sus sales de adición con ácidos.

5. Los compuestos más preferidos de la fórmula I'a son:

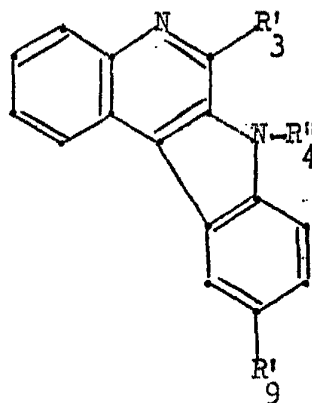
10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]-  
-quinolin-6(5H)-ona;

10. 10-cloro-5-(2-metilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]-  
-quinolin-6(5H)-ona;

10-cloro-5-(2-aminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-  
-6(5H)-ona, y similares.

Los compuestos preferidos de la fórmula Ib se caracterizan por la fórmula

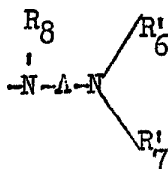
- 15.



(I'b)

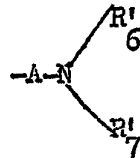
20. en la que

R'<sub>3</sub> es hidrógeno, halógeno, hidracino, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alcoxi-amino inferior o el radical





$R'_4$  es hidrógeno o el radical



5. donde A,  $R'_8$ ,  $R'_6$  y  $R'_7$  tienen el significado indicado antes y  $R'_9$  es nitro, halógeno, de preferencia cloro, o trifluorometilo, siempre que uno de  $R'_3$  o  $R'_4$  sea una cadena lateral amino básica, tal como se ha descrito anteriormente;
- 10.

o sus sales de adición con ácidos.

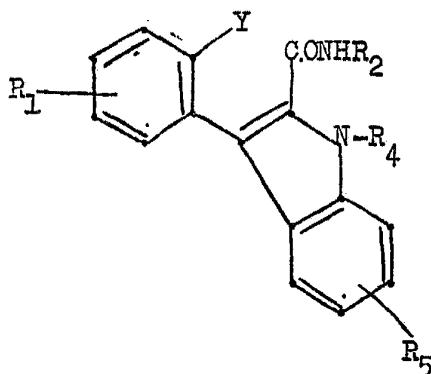
Los compuestos preferidos de la fórmula I<sub>b</sub> son:

6,10-dicloro-7-(2-dietilaminoetil)indolo[2,3-c]-quinolina,

15. 10-cloro-6-(2-dietilaminoetilamino)indolo[2,3-c]-quinolina, y similares.

Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse mediante un procedimiento que se caracteriza porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula

20.



(II)

25.

en la que

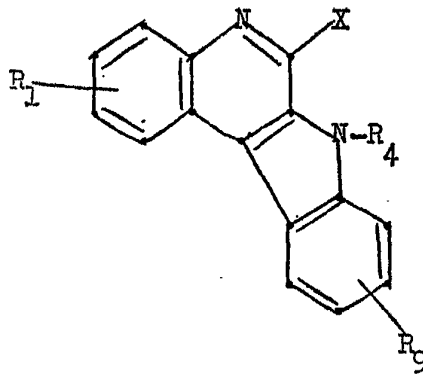
Y es un grupo partiente y



$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen el significado indicado antes, con una base fuerte,

porque en la producción de un compuesto de la fórmula

5.



(Ib-1)

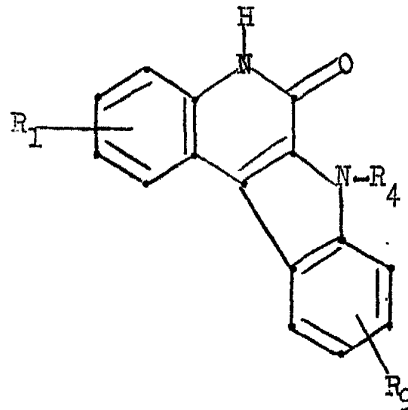
10.

en la que

X es un átomo de halógeno y

$R_1$ ,  $R_4$  y  $R_9$  tienen el significado indicado antes, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula

15.



(Ic-1)

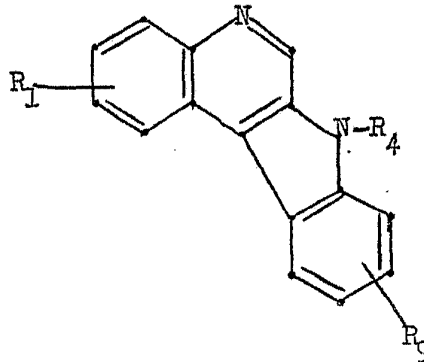
donde

20.

$R_1$ ,  $R_4$  y  $R_9$  tienen el significado indicado antes, con un derivado halogenuro de fósforo, porque en la producción de un compuesto de la fórmula



5.

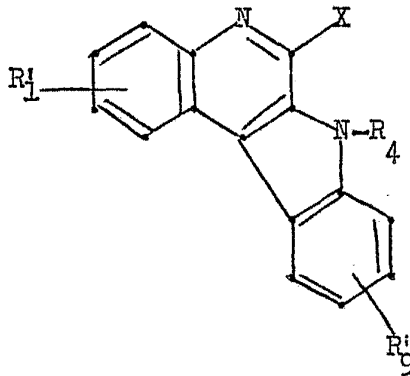


(Ib-2)

en la que

10.  $R_1$ ,  $R_4$  y  $R_9$  tienen el significado indicado antes,  
se trata un compuesto obtenido de la fórmula

15.



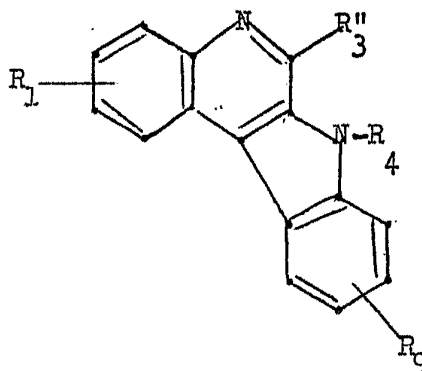
(Ib-3)

en la que

20.  $R'_1$  es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior,  
alcoxilo inferior o amino,  
 $R''_9$  es halógeno, alquilo inferior, alcoxilo  
inferior o amino y

$X$  y  $R_4$  tienen el significado indicado antes, o un  
compuesto de la fórmula Ia-1 con un agente reductor,  
porque en la producción de un compuesto de la fórmula

24 SEP 1971

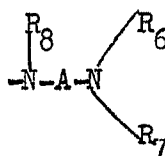


(Ib-4)

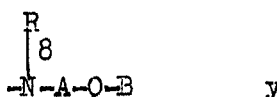
5.

en la que

10.  $R_3''$  es hidracino, alquilo inferior, alcoxi-  
 lo inferior, amino, mono- o di-alquilamino inferior,  
 la

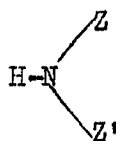


15.



$R_1, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9$ , A y B tienen el significado indicado  
 antes,

20. se trate una 6-halo-7H-indolo[2,3-c]quinolina 7-insubsti-  
 tuída o un compuesto obtenido de la fórmula Ib-1 con  
 hidracina, un agente alquilante o alcoxilante, o con una  
 amina de la fórmula



25.

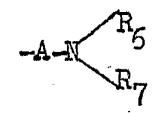
en la que

Z y Z' son hidrógeno o alquilo inferior o

4190192



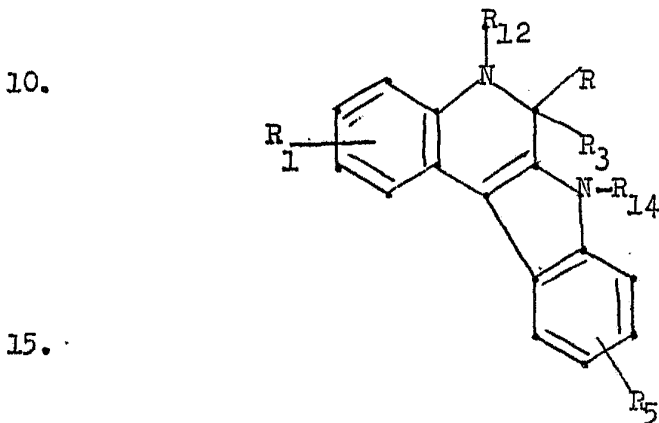
- Z es hidrógeno y
- Z' es alcoxilo inferior o
- Z es R<sub>8</sub> y
- Z' es un radical de la fórmula



5. o A-O-B, y

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, A y B tienen el significado indicado antes,

porque en la producción de un compuesto de la fórmula

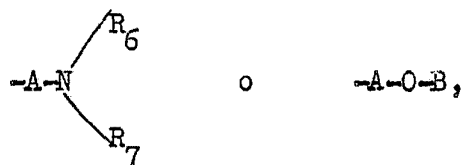


(Ic)

en la que

- R y R<sub>3</sub> juntos representan un átomo de oxígeno,
- R<sub>12</sub> y/o R<sub>14</sub> son/es alquilo inferior, alquenido inferior o un radical de la fórmula

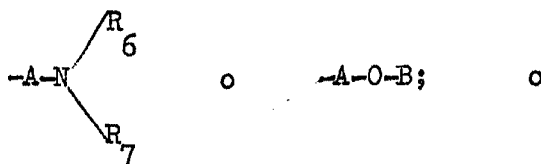
20.



25.

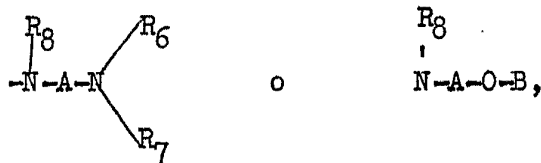
donde A, B, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> tienen el significado indicado antes, siempre que por lo menos uno de R<sub>12</sub> o R<sub>14</sub> sea un radical de la fórmula

419019



5. R y R<sub>12</sub> juntos son un enlace suplementario entre los átomos a los que éstos están enlazados,

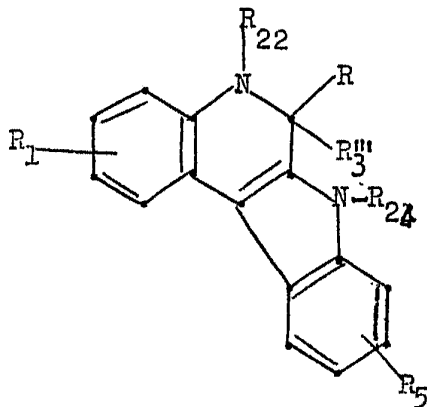
10. R<sub>3</sub> es hidrógeno, halógeno, hidracino, alquilo inferior, amino, mono- o di-alquilamino inferior, alcoxilo inferior, alcoxi-amino inferior o un radical de la fórmula



15. donde A, B, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> tienen el significado indicado antes y

R<sub>14</sub> tiene el significado indicado antes, siempre que uno, por lo menos, de R<sub>3</sub> y R<sub>14</sub> sea una cadena lateral amino básica o un radical de la fórmula -A-O-B, y

20. R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado indicado antes, se hace reaccionar un compuesto obtenido de la fórmula



(Id)

25.

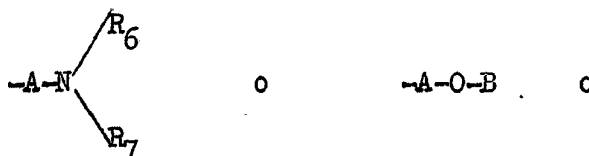


# 419019

en la que

R y R<sup>'''</sup><sub>3</sub> juntos representan un átomo de oxígeno y uno de R<sub>22</sub> y R<sub>24</sub> es hidrógeno y el otro es un radical de la fórmula

5.



R y R<sub>22</sub> juntos son un enlace suplementario entre los átomos a los que éstos están enlazados,

10.

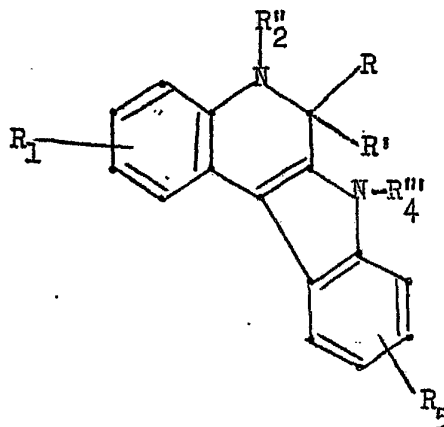
R<sub>24</sub> es hidrógeno,

R<sup>'''</sup><sub>3</sub> es una cadena lateral amino básica y

R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, A, B, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> tienen el significado indicado antes,

o un compuesto de la fórmula

15.



(II')

20.

en la que

R y R' juntos representan un átomo de oxígeno son hidrógeno, alquilo inferior o alqueni-  
lo inferior, siempre que uno, por lo me-  
nos de R<sub>2</sub> o R<sub>4</sub> sea hidrógeno;  
o R y R<sub>2</sub> juntos con un enlace suplementa-  
rio entre los átomos a los que estos es-

25.



# 419019

tán enlazados,

R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, hidracino, alquilo inferior o alcoxilo inferior

R<sub>4</sub><sup>'''</sup> es un átomo de hidrógeno, y

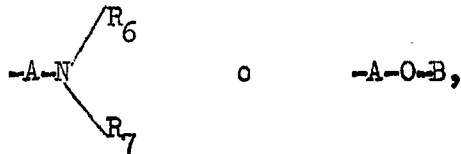
5. R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado indicado antes, con un compuesto de la fórmula



en la que

X es un átomo de halógeno y

10. W es alquilo inferior, alqueno inferior o un radical de la fórmula



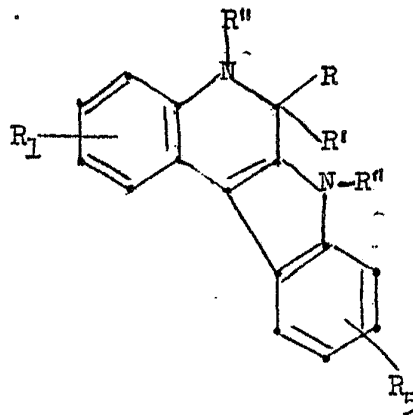
15. donde A, B, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> tienen el significado indicado antes,

20. porque en la producción de un compuesto de la fórmula I, donde R<sub>1</sub> y/o R<sub>5</sub> son/es halógeno o nitro, se halogena o nitrifica un compuesto obtenido de la fórmula I, donde R<sub>1</sub> y/o R<sub>5</sub> es hidrógeno, porque, si se desea, en un compuesto obtenido de la fórmula I, donde R<sub>1</sub> y/o R<sub>5</sub> son/es amino, se convierte este grupo en ciano o nitro, porque, en la producción de un compuesto de la fórmula I, donde R<sub>2</sub> y/o R<sub>4</sub> son/es aminometilo, en un compuesto de la fórmula



419019

24



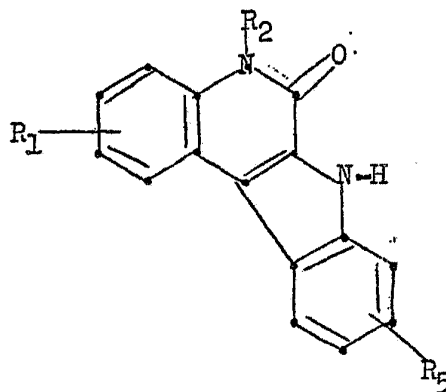
(II''')

5.

en la que

- R y R' juntos representan un átomo de oxígeno,
- R'' y R''' son hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o ciano, siempre que uno, por lo menos, de R'' y R''' sea ciano; o
- R y R'' son, junto, un enlace suplementario ontro los átomos a los que estos están enlazados,
- R' es hidrógeno, halógeno, hidracino, alquilo inferior o alcóxido inferior,
- R''' es ciano, y
- R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado indicado antes, se reduce el grupo ciano al grupo aminometilo,
- porque en la producción de un compuesto de la fórmula

25.



(Ia-2)

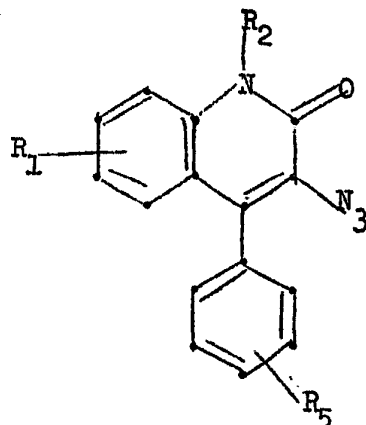


# 419019

en la que

$R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado indicado antes, se cicliza un compuesto de la fórmula

5.



(II'')

10.

en la que

$R_1$ ,  $R_2$  y  $R_5$  tienen el significado indicado antes, y porque, si se desea, se convierte un compuesto de la fórmula I en un omega-N-óxido o una sal de adición con un ácido.

15.

Los compuestos de la fórmula II, donde el grupo partiente Y es flúor o similar, pueden convertirse en los compuestos de la fórmula I por tratamiento con una base fuerte, por ejemplo un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro sódico, a una temperatura elevada, por ejemplo, a una temperatura comprendida entre unos 100° y unos 200°C. De manera apropiada, la reacción se efectúa en presencia de un disolvente inerte tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, diglima, hexamtilenfosforamida y similares.

20.

25.

Los compuestos de la fórmula II son conocidos o pueden prepararse de modo análogo a los compuestos conocidos.

Ejemplos de los compuestos de la fórmula II son:



419019

5-cloro-N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida,

N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fluorofenil)-5-metoxi-indol-2-carboxamida,

5. N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fluorofenil)-5-nitro-indol-2-carboxamida,

7-cloro-N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida, y similares.

10. Las 7H-indolo[2,3-c]quinolin-6-(5H)-onas de la fórmula Ia-1 pueden convertirse en las 7H-indolo[2,3-c]quinolinas de la fórmula Ib-1 por tratamiento con un derivado de halogenuro fosfórico tal como pentacloruro fosfórico, oxibromuro fosfórico, oxicloruro fosfórico, y similares, o sus combinaciones. De manera apropiada, la reacción

15. se efectúa con o sin disolvente. Los disolventes apropiados incluyen los disolventes orgánicos inertes, por ejemplo, los hidrocarburos, tales como tolueno, xileno y similares, los hidrocarburos clorados, tales como cloroformo, clorobenceno, tetracloroetileno y similares.

20. La reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre alrededor de la temperatura ambiente y unos 200°C; de preferencia, a una temperatura comprendida entre unos 70 y unos 150°C.

25. Los compuestos de la fórmula Ib-2 pueden prepararse tratando los compuestos de la fórmula Ib-3 con un agente reductor, por ejemplo, hidrógeno y un catalizador, tal como carbón paladiado o níquel Raney, o hidruro de litio-aluminio y similares; a una temperatura comprendida entre unos 0 y unos 80°C. De conveniencia, la reducción



419019

5. con hidruro de litio-aluminio se lleva a cabo en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano y similares; la reducción con hidrógeno y un catalizador se lleva a cabo en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, ácido acético, un alcohol tal como metanol, etanol y similares, o un éter tal como diglima, dioxano y similares.

10. De forma alternativa, puede prepararse un compuesto de la fórmula Ib-2 tratando un compuesto de la fórmula Ia-1 con un agente reductor tal como un hidruro, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, utilizando las condiciones antes descritas.

15. Cuando  $R_3^u$  debe ser hidracino en un compuesto de la fórmula Ib-4, puede tratarse el compuesto correspondiente de la fórmula Ib-1 con hidracina, a una temperatura comprendida entre unos 20°C y unos 150°C, con un disolvente o sin él.

20. Cuando  $R_3^u$  debe ser alquilo inferior en un compuesto de la fórmula Ib-4, puede tratarse el compuesto correspondiente de la fórmula Ib-1 con un haluro magnético de alquilo inferior, tal como bromuro metil-magnesio o con un litio de alquilo inferior, tal como metil-litio, a una temperatura comprendida entre unos -70°C y unos 50°C. Puede utilizarse, de conveniencia, un disolvente inerte apropiado, por ejemplo, un éter tal como dioxano y similares o tetrahidrofurano.

25. Cuando  $R_3^u$  debe ser alcóxido inferior en un compuesto de la fórmula Ib-4, puede tratarse el compuesto correspondiente de la fórmula Ib-1 con el alcóxido infe-



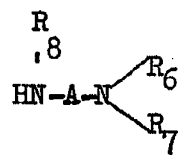
rior de un metal alcalino, tal como sodio, potasio o similares, a una temperatura comprendida entre unos 20°C y unos 150°C. En calidad de disolvente, puede utilizarse, de conveniencia, el alcohol correspondiente al alcóxido inferior del metal alcalino. La reacción puede llevarse a cabo, de conveniencia, a la presión atmosférica o por encima de ésta.

5. Cuando R<sub>3</sub>'' debe ser alcoxi-amino inferior en un compuesto de la fórmula Ib-4, puede tratarse el compuesto correspondiente de la fórmula Ib-1 con una alcoxi-amina inferior, tal como metoxiamina y similares, en presencia de un disolvente, por ejemplo, un alcohol como el metanol, etanol y similares, dimetilformamida, hexametilfosforamida, N-metil-pirrolidona, piridina y similares, a una temperatura comprendida entre unos 20°C y unos 150°C. La reacción puede llevarse a cabo, de conveniencia, a la presión atmosférica o por encima de ésta.

15. Cuando R<sub>3</sub>'' en un compuesto de la fórmula Ib-4 debe ser un radical de la fórmula



25. puede tratarse el compuesto correspondiente de la fórmula Ib-1 con una diamina de la fórmula



o una amina de la fórmula



419019

HN-A-O-B,

- respectivamente, donde A, B, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> tienen el significado indicado antes, a una temperatura elevada, tal como una temperatura comprendida entre unos 50°C y unos
5. 200°C. La reacción puede efectuarse, de conveniencia, con o sin disolvente. Los disolventes apropiados son el dioxano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, hidrocarburos, tales como tolueno, xileno o similares.
- Las 6-halo-7H-indolo[2,3-g]quinolinas 7-insubstituidas, que son compuestos conocidos o que pueden prepararse de modo análogo a los compuestos conocidos, pueden utilizarse en lugar de los compuestos de la fórmula Ib-1 para preparar los compuestos de la fórmula Ib-4.
10. Ejemplos de las diaminas son: 2-dimetilamino-etilamina, 3-dimetilaminopropilamina, 2-dimetilaminopropilamina, etilendiamina, 2-etilaminoetilamina, 2-(dimetilaminoetil)-metilamina, 2-morfolinoetilamina, y similares.
15. Ejemplos de las aminas son: hidroxietilamina, hidroxipropilamina, etoxietilamina, metoxietilamina, metoxipropilamina, acetoxietilamina, acetoxipropilamina, y similares.
20. Los compuestos de la fórmula Id o II' pueden convertirse en los compuestos de la fórmula Ic por tratamiento con un aceptor de ácido tal como un alcoóxido de metal alcalino, por ejemplo metóxido sódico, t-butóxido potásico y similares, un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo, hidruro sódico y similares, o amidas alcalinas, por ejemplo, amida sódica
- 25.



24

419019

- ca y similares, y un haluro de alquilo inferior, un haluro de alqueno inferior, o un haluro de amino-alqueno inferior de la fórmula  $Y-A-N \begin{matrix} \nearrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{matrix}$  o  $Y-A-O-B$ , donde Y es halógeno y A, B,  $R_6$  y  $R_7$  tienen el significado indicado antes. Ejemplos de los haluros de alquilo son, cloruro de metilo, yoduro de metilo, bromuro de etilo, cloruro de propilo y similares. Ejemplos de los haluros de amino-alqueno inferior son cloruro de aminoetilo, cloruro de monometilaminoetilo, cloruro de dimetilaminoetilo, cloruro de mono etilaminoetilo, cloruro de dietilaminoetilo, bromuro de aminoetilo, cloruro de aminopropilo y similares.
- 5.
- 10.

La preparación de los compuestos de la fórmula I donde  $R_1$  y/o  $R_5$  son/es halógeno o nitro puede efectuarse por halogenación o nitración de los compuestos correspondientes de la fórmula I, donde  $R_1$  y/o  $R_5$  son/es hidrógeno.

15.

La conversión de los compuestos de la fórmula I, donde  $R_1$  y/o  $R_5$  son/es amino, en los compuestos correspondientes de la fórmula I, donde  $R_1$  y/o  $R_5$  son/es ciano puede efectuarse mediante la secuencia de reacción convencional de Sandmeyer, que implica diazotación seguida de tratamiento con cianuro cuproso.

20.

Los compuestos de la fórmula I, donde  $R_1$  y/o  $R_5$  son/es amino, pueden convertirse en los compuestos correspondientes de la fórmula I, donde  $R_1$  y/o  $R_5$  son/es nitro mediante un método de oxidación convencional.

25.

Los compuestos de la fórmula II" pueden convertirse en los compuestos de la fórmula I, donde  $R_2$  y/o  $R_4$



son/es aminometilo, por hidrogenación según métodos conocidos, por ejemplo en presencia de níquel Raney.

5. Los compuestos de la fórmula II<sup>III</sup> pueden ciclizarse para formar los compuestos de la fórmula Ia-2 mediante calentamiento a una temperatura comprendida entre unos 100 y unos 200°C. La conversión se lleva a cabo, de conveniencia, a la temperatura de ebullición de un disolvente inerte, por ejemplo, hidrocarburo tal como xileno, tolueno, aceite mineral, y similares, un hidrocarburo clorado tal como diclorobenceno, clorobenceno, triclorobenceno y similares, o un éter tal como éter dietílico, diglima, dioxano y similares.
- 10.

15. Los compuestos de la fórmula I pueden recuperarse utilizando métodos convencionales tales como cristalización, sublimación o similares.

Los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en los omega-N-óxidos por oxidación con, por ejemplo, ácido m-clorobenzoico.

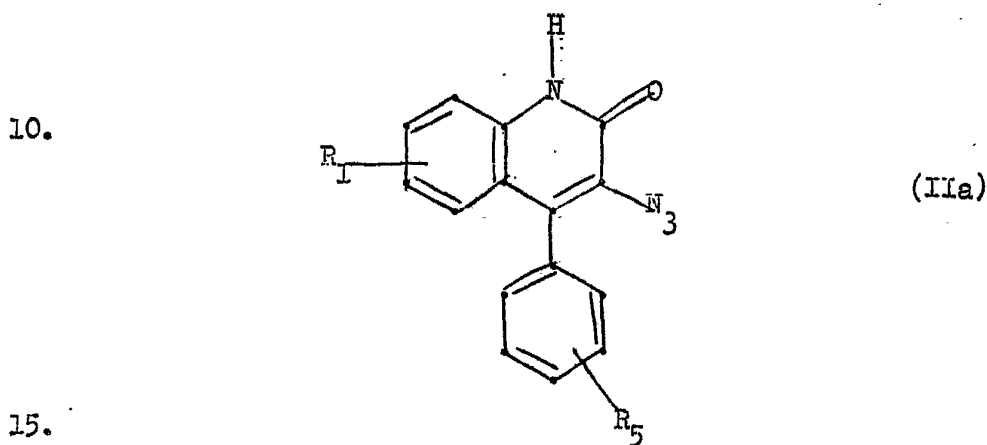
20. Los compuestos de la fórmula I, que comportan una cadena lateral amino básica, forman sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como halohidratos por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato; otras sales de ácidos minerales tales como sulfato, nitrato, fosfato y similares; alquil- y arilsulfonatos tales como etansulfonato, toluensulfonato, bencensulfonato, o similares; otras sales de ácidos orgánicos tales como acetato, tartrato, maleato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares.
- 25.

Los minerales de partida de la fórmula II' o



II''' pueden obtenerse a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula II y II'' de modo análogo al descrito para la preparación de los compuestos de la fórmula I.

5. Un material de partida de la fórmula II', donde ambos R<sub>2</sub>'' y R<sub>4</sub>''' son hidrógeno, puede prepararse por ciclización de los compuestos correspondientes de la fórmula

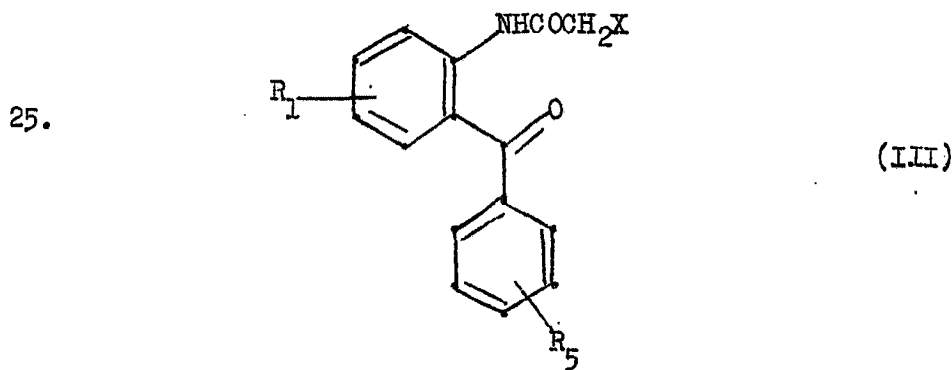


en la que

R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado indicado antes, de modo análogo al descrito para la ciclización de un compuesto de la fórmula II'''.

20. Los compuestos de la fórmula IIa y II''' pueden prepararse como sigue:

Los compuestos de la fórmula





419019

en la que

$R_1$  y  $R_5$  tienen el significado indicado antes y  
 $X$  es un grupo partiente tal como halógeno,  
tosilo y similares,

5. que son compuestos conocidos o que pueden prepararse de  
mo análogo al de los compuestos conocidos, se convierten  
en los compuestos de la fórmula IIIa utilizando una azida  
de metal alcalino tal como azida sódica, azida potásica o  
similares, en presencia de un disolvente polar inerte,  
10. por ejemplo un alcohol tal como metanol, etanol, propanol  
o similares; dimetilformamida, dimetilsulfóxido o simi-  
lares. De forma conveniente, la reacción se lleva a cabo  
a una temperatura comprendida entre alrededor de la tem-  
peratura ambiente y alrededor de 120°C, de preferencia,  
15. a una temperatura comprendida entre 60-80°C. A continua-  
ción se trata la mezcla reaccional con un hidróxido de me-  
tal alcalino, tal como hidróxido sódico o hidróxido potá-  
sico, o un hidróxido amónico cuatemario, tal como hidró-  
xido de benciltrimetilamonio, a una temperatura comprendida  
20. entre alrededor de 0° y alrededor de 30°C; de preferencia,  
la reacción se efectúa a la temperatura ambiente.

Ejemplos de los compuestos de la fórmula III son:

- 2'-benzoil-2-bromo-4'-metilacetanilida,  
2'-benzoil-2-bromo-acetanilida,  
25. 2'-benzoil-4'-cloro-2-yodoacetanilida,  
y similares.

Si se desea, puede recuperarse un compuesto de  
la fórmula IIIa utilizando métodos convencionales o puede  
utilizarse como tal en la siguiente etapa reaccional.

419019

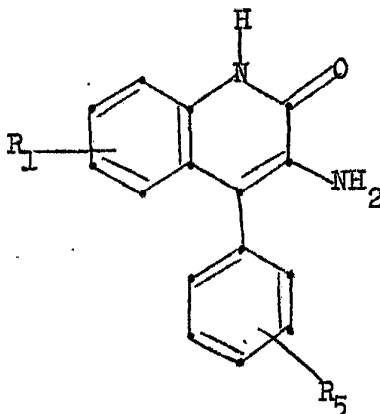
245



Los compuestos de la fórmula IIa pueden prepararse, asimismo, como sigue:

Los compuestos de la fórmula

5.



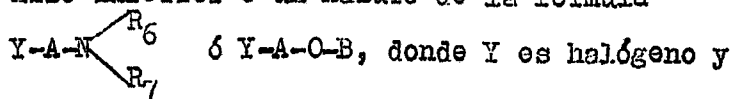
10.

en la que

15.  $R_1$  y  $R_5$  tienen el significado indicado antes, y que son compuestos conocidos o que pueden prepararse de modo análogo al de los compuestos conocidos, se convierten en los compuestos de la fórmula IIa por diazotización con ácido nitroso utilizando ácido sulfúrico como un disolvente y tratando, a continuación, la sal diazonio con una azida de metal alcalino, tal como azida sódica, azida potásica y similares, a una temperatura comprendida entre

20. unos -20 a unos 20°C. Luego pueden recuperarse los compuestos de la fórmula IIa a través de métodos convencionales tales como cristalización, cromatografía o similares.

25. Los compuestos de la fórmula IIa pueden convertirse en los compuestos de la fórmula II''' por tratamiento con un aceptor de ácido como se ha descrito anteriormente y un haluro de alquilo inferior, un haluro de alqueno inferior o un haluro de la fórmula

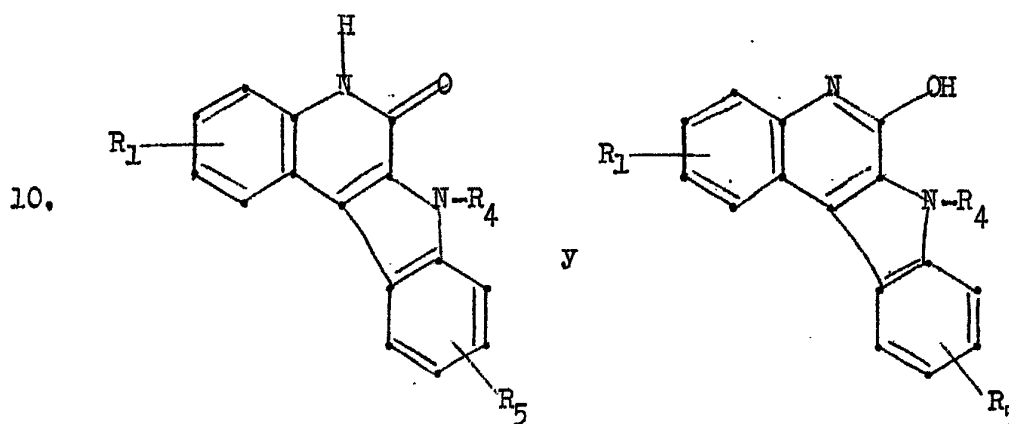




# 419019

A, B, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> tienen el significado indicado anteriormente.

Los compuestos de la fórmula Ia, donde R<sub>2</sub> es hidrógeno, son tautoméricos. Estos tautómeros quedan comprendidos dentro del alcance del invento y se caracterizan por las fórmulas



en las que

15. R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado indicado anteriormente.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición con ácidos aceptables en farmacia son útiles como agentes antitumorales. Así, pues inhiben el crecimiento de los tumores trasplantables, por ejemplo, del Sarcoma 180(S-180), en ratones y ratas. La útil actividad inhibidora de los compuestos de la fórmula I contra los tumores trasplantables, puede demostrarse con animales de sangre caliente. Por ejemplo, se pesan ratones y se dividen en grupos de ocho animales para cada fármaco y grupo testigo. Se implantan pequeños trozos de tumores S-180 subcutáneamente por medio de trocar en la superficie ventral del ratón. Se tratan los ratones por vía intraperitoneal inmedia-

419019



- tamente después de la implantación con  $2/5$  de la dosis máxima tolerada y después cada día hasta la administración de ocho tratamientos. Se pesan los ratones y se sacrifican ocho días después de la implantación. Se determina el peso en mg. de cada tumor extirpado y se establece el promedio de cada grupo de ocho ratones. Se anota la ganancia o pérdida del peso corporal total durante el período de tratamiento. Se divide el peso promedio de los tumores de los testigos sin tratamiento (C) por el peso promedio de los tumores de cada grupo tratado (T). Los resultados se expresan según la relación C/T. De observarse una relación superior a 2 el compuesto es activo.
- 5.
- 10.

- Cuando se utiliza como substancia de ensayo la 10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indol[2,3-c]-quinolina-6(5H)-ona, que ha demostrado una  $DL_{50}$  aguda en el ratón de  $> 2000$  mg/kg. por vía intraperitoneal y  $> 4000$  mg/kg. peros, la relación T/C es 3,50 y 3,05 administrando 100 mg/kg por vía intraperitoneal u oral, respectivamente, una vez por día durante 8 días.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula I y sus sales, tal como aquí se describe, pueden incorporarse a formas de dosificación farmacéutica corrientes, por ejemplo, son útiles para la aplicación oral o parenteral con el material coadyuvante farmacéutico usual, por ejemplo materiales de vehículo inertes orgánicos o inorgánicos, como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles y similares. Las preparaciones farmacéuticas pueden emplearse en forma sólidas, por ejemplo, pastillas, comprimidos, supositorios,
- 20.
- 25.

419019



2 373

5. cápsulas, o en forma líquida, por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones. Pueden adicionarse materias coadyuvantes farmacéuticas y éstas incluyen agentes conservadores, estabilizadores, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o para actuar como amortiguadores. Los preparados farmacéuticos pueden contener, asimismo, otras sustancias de actividad terapéutica.

10. Los compuestos del invento, se obtienen normalmente en forma de mezclas racémicas cuando A, en la fórmula I, posee un átomo de carbono asimétrico. La resolución de los racematos de esta índole en los isómeros ópticamente activos puede llevarse a cabo según procedimientos conocidos. Algunas mezclas racémicas pueden precipitar como eutécticas y, a continuación, pueden separarse.

15. Sin embargo, se prefiere la resolución química. Con este método se forman diastereómeros a partir de la mezcla racémica con un agente de resolución ópticamente activo, por ejemplo, un ácido ópticamente activo, tal como el ácido d-10-canfosulfónico, que puede reaccionar con el grupo amino. Los diastereómeros formados se separan por cristalización selectiva y se convierten en el isómero óptico respectivo. Así pues, el invento abarca los racematos de los compuestos de la fórmula I, así como sus isómeros ópticamente activos.

25. Las sales de adición de ácido no aceptables en farmacia de los compuestos de las fórmulas I y II anteriores pueden convertirse en sales de adición de ácido aceptables en farmacia mediante reacciones metatéticas convencionales con lo que el anión no aceptable en farmacia

419019 < 4 SEP



5. se substituye por un anión aceptable en farmacia; o bien, alternativamente, neutralizando la sal de adición de ácido no aceptable en farmacia y haciendo reaccionar luego la base libre así obtenida con un reactivo que ceda un anión aceptable en farmacia.

EJEMPLO 1

Preparación de 5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.

10. Se agita durante media hora una mezcla de 26,2 g de 3-azido-4-fenilcarbostirilo, 12,00 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) y 1,0 litro de dimetilformamida. A ello se le adicionan 14,4 g de clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletetilamina y se agita la mezcla durante 3 horas a 60°.
15. Con el enfriamiento se descompone el exceso de hidruro con agua. Se separa el disolvente por evaporación bajo presión reducida. Se reparte el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se seca la fase de cloruro de metileno y se evapora hasta sequedad. Se disuelve el aceite residual en 1,0 litro de tolueno y se calienta la mezcla durante 3 horas en reflujo.
20. Después del enfriamiento se recogen agujas de color amarillo claro de 5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo [2,3-c]quinolin-6(5H)-ona y se lavan con tolueno y hexano.
25. Las agujas de color amarillo claro recristalizadas en dimetilformamida-metanol dan 15,00 g (50%) de agujas incoloras de 5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, con un punto de fusión de 261-263°.

El 3-azido-4-fenilcarbostirilo utilizado antec

riormente puede prepararse como sigue:

5. Se adicionan 39,0 g de azida sódica a una solución caliente de 98,5 g de 2'-benzoil-2-bromo-acetanilida en 2 litros de metanol. Se calienta la mezcla en reflujo lento sobre un baño de vapor durante 20 minutos. Una vez que la mezcla se enfría parcialmente a la temperatura ambiente, se adicionan 18 cc de hidróxido de benciltrimetilamonio (solución metanólica al 35%). Después de reposar durante una noche a la temperatura del ambiente, se
10. recogen las agujas amarillo anaranjadas que se forman, se lavan con metanol y se secan a 60°C, se obtienen 76,6 g (94%) de 3-azido-4-fenilcarboestirilo, con un punto de fusión de 120°-140°C descomposición, para sólido de elevado punto de fusión.

15.

EJEMPLO 2

Preparación de 7-(2-dietilaminoetil)-5-metil-7H-indolo  
[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.

20. Se adicionan en porciones y a la temperatura ambiente, 223 milimoles de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) a una suspensión agitada de 37,0 g de 5-metil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona en 375 cc de dimetilformamida seca y se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 45 minutos hasta que se disuelve el material de partida. Luego se adicionan 92,5 cc de una solución
25. 3,2 M en tolueno de cloruro de dietilaminoetilo y se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 45 minutos. Después de evaporar hasta sequedad, se reparte el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se separa la fase de cloruro de metileno, se lava con agua, se seca

24 SEP. 1973

419019

y bsc evapora. El residuo, recristalizado en hexano, da 43,2 g (84%) de agujas de color amarillo claro, punto de fusión 102-104°C.

5. La 5-metil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona utilizada anteriormente puede prepararse como sigue:
- a) Preparación de 3-azido-1-metil-4-fenilcarboestirilo.
- Se adicionan 2,2 g de una dispersión al 57% de hidruro sódico en aceite a una suspensión agitada de 10,0 g de 3-azido-4-fenil-carboestirilo, que puede prepararse como se ha descrito en el ejemplo 1, en 125 cc de dimetilformamida seca. Después de agitar durante 45 minutos a la temperatura del ambiente, se filtra la mezcla para separar una pequeña cantidad de material insoluble. A la solución límpida se la adicionan 5 cc de yoduro de metilo. La solución vira de un color naranja a un color amarillo claro, acompañado de la precipitación del producto. Al cabo de 1 hora, se diluye la mezcla con agua y se recoge el producto; 10 g (95%), de punto de fusión indeterminado, comprendido entre 140-150°C con descomposición.
10. Este material resulta puro según cromatografía de capa delgada. Después de recristalización en dimetilformamida-metanol se obtienen agujas amarillas, de punto de fusión 140-150°C.
15. b) Preparación de 5-metil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.
20. Se calienta bajo reflujo durante 5 horas una suspensión de 67,6 g de 3-azido-1-metil-4-fenilcarboestirilo en 1150 cc de tolueno. Después del enfriamiento se recogen los sólidos obtenidos y se lavan con tolueno se-
- 25.

24 SEP. 1973

419019

guido de éter de petróleo, para obtener 52,1 g (87%) del producto deseado. Se prepara una muestra analítica por recristalización en dimetil omanida que dá agujas de color amarillo pálido, de punto de fusión 293-296°C.

5.

EJEMPLO 3

Preparación de 5-(2-dietilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]-quinolin-6(5H)-ona.

10. Se agita durante media hora una mezcla de 26,2 g de 3-azido-4-fenilcarboestirilo 7,2 g de NaH (dispersión al 50% en aceite), y 1,0 litro de dimetilformamida. Se adicionan a esta solución 50 cc de 2-cloro-N,N-dietiletil-amina (3,2 M en tolueno) y la mezcla se agita durante 3 horas.

15. Se descompone con agua el exceso de hidruro. Se separa el disolvente por evaporación bajo presión reducida. Se reparte el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se seca la fase de cloruro de metileno y se evapora hasta sequedad. Se disuelve el aceite residual en 300 cc de tolueno y se calienta la mezcla en reflujo durante 2 horas.

20. Después del enfriamiento se recoge el sólido amorfo de color amarillo claro, el cual lavado con tolueno y luego con hexano da 25,5 g (78%) de 5-(2-dietilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, con un punto de fusión de 238-240°C.

25. Se prepara una muestra analítica por recristalización en dimetilformamida/metanol que da, en forma de agujas incoloras, 15,5 g (50%) de 5-(2-dietilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, con un punto de fusión de 235-238°C.



419019

EJEMPLO 4

Preparación de 2-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo  
[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.

5. So agita durante media hora una mezcla de 5,92 g de 3-azido-6-cloro-4-fenilcarboestirilo, 1,20 g de NaH (dispersión al 50% en aceite), y 100 cc de dimetilformamida. A ello se le adicionan 7,5 cc de 2-cloro-N,N-dimetiletilamina (3,0 M en benceno) y se calienta la mezcla a 60<sup>o</sup> C con agitación, durante la noche (15 horas).
10. Después del enfriamiento se acidifica la mezcla con HCl 1 N, y luego se diluye con agua fría. Se recoge la azida precipitada y se la lava con agua. Se suspenden los sólidos en agua, se neutralizan con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extraen con cloruro de metileno. Se seca la fase de cloruro de metileno y se evapora hasta sequedad, disolviéndose el residuo en 200 cc de tolueno. Se calienta esta solución en reflujo durante 5 horas. Después del enfriamiento se recoge el sólido amorfo que se forma y se lava con tolueno. La recristalización en dimetilformamida/metanol da 3,2 g (32%) de 2-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, con un punto de fusión de 277-279<sup>o</sup>C, en forma de agujas incoloras.
- 20.

25. El 3-azido-6-cloro-4-fenilcarboestirilo utilizado anteriormente puede prepararse como sigue:

Se calienta en reflujo, durante 15 minutos, una solución de 120 g de 2'-benzoil-4'-cloro-2-yodo-acetonilida (punto de fusión 125-127<sup>o</sup>C) y 39,0 g de azida sódica en 3,2 litros de metanol. Se deja que enfrie la mezcla a

419019

24 SEP.



- la temperatura del ambiente. Se adiciona, mientras que la mezcla está todavía caliente, una solución metanólica de hidróxido de benciltrimetilamonio (concentración al 35%, 25 cc). Después de reposar durante una noche se recogen
5. 70,5 g (79%) de 3-azido-6-cloro-4-fenilcarboestirilo, en forma de agujas amarillas y se lavan con metanol: el punto de fusión resulta indefinido debido a que la descomposición tiene lugar en la zona de 120-150°C formando indoloquinolina de elevado punto de fusión. Se obtiene una
10. muestra analítica por recristalización en metanol.

De forma alternativa puede utilizarse del mismo modo la 2'-benzoil-4'-cloro-2-bromoacetanilida que da rendimientos comparables de 3-azido-6-cloro-4-fenilcarboestirilo.

15.

EJEMPLO 5

Preparación de 2-cloro-5-(2-dietilaminoetil)-7H-indolo-  
[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.

- Se agita durante media hora una mezcla de 74,00 g de 3-azido-6-cloro-4-fenilcarboestirilo, 15,3 g de NaH
20. (dispersión al 50% en aceite), y 1,25 litros de dimetilformamida. Se adicionan a esta mezcla 100 cc de cloruro de dietilaminoetilo 3,2 M en tolueno y se la agita durante 2 horas.

- Se neutraliza la mezcla reaccional con HCl 1 N.
25. Se recoge el sólido amorfo de color amarillo claro que se forma y con la recristalización en etanol-agua se obtienen 100,0 g de escamas de color amarillo claro.

Se suspenden estas escamas en agua, se neutralizan con bicarbonato sódico saturado, y se extraen con clo-

24 SEP.



419019

ruro de metileno. Se lava con agua la fase de cloruro de metileno, se la seca y se evapora hasta sequedad. Se disuelve el aceite residual en 500 cc de tolueno y se calienta en reflujo durante 2 horas.

5. Con el enfriamiento precipita el producto de la solución y se recoge y lava con tolueno y hexano. La recristalización del sólido amorfo en dimetilformamida/metanol da 39,20 g (43%) de 2-cloro-5-(2-dietilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, en forma de agujas incoloras, que tiene un punto de fusión 281-283°C.

EJEMPLO 6

Preparación de 5-(2-dimetilaminoetil)-2-metil-7H-indolo-[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.

15. Se agita durante 30 minutos una mezcla de 23,00 g de 3-azido-4-fenil-6-metilcarbostirilo, 14,5 g de hidruro de sodio (al 50% en aceite mineral) y 1,0 litro de dimetilformamida. Se adicionan a esta mezcla 21,60 g de clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletilemina y se prosigue la agitación durante 3 horas a 60°C.

20. Después del enfriamiento se descompone el exceso de hidruro con agua. Se separa la dimetilformamida bajo presión reducida. Se reparte el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se seca la fase de cloruro de metileno y se evapora hasta sequedad.

25. Se disuelve el residuo obtenido en 1,0 litro de tolueno, y se calienta durante 2 horas en reflujo. Después del enfriamiento se recoge el producto cristalino resultante y se lava con hexano, lo que da 9,2 g (35%) de 5-(2-dimetilaminoetil)-2-metil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6



41901924 SEP

(5H)-ona, con un punto de fusión de 277-279°C.

Se prepara por recristalización en dimetilformamida una muestra analítica en forma de agujas incoloras, con un punto de fusión de 276-278°C.

5.

EJEMPLO 7

Preparación de 5-(2-dietilaminoetil)-2-metil-7H-indolo-  
[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.

10. Se agita durante media hora, a la temperatura del ambiente, una mezcla de 5,4 g de 3-azido-4-fenil-6-metil-carboestireilo, 1,45 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite mineral) y 200 cc de dimetilformamida. Se adicionan a esta mezcla 10 cc de 2-cloro-N,N-dietiletilamina (2,8 M en tolueno) y se agita la mezcla durante 1 hora a la temperatura del ambiente.

15.

Se descompone el hidruro con agua, se separa el disolvente bajo presión reducida y se reparte el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se seca la fase de cloruro de metileno y se evapora hasta sequedad. Se disuelve el aceite residual en 1,0 litro de tolueno y se calienta durante 2 horas en reflujo. Después del enfriamiento se obtienen agujas incoloras fibrosas. Se recogen éstas, se lavan con tolueno y luego con hexano, lo que da 4,2 g (62%) de 5-(2-dietilaminoetil)-2-metil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, con un punto de fusión de 281-284°C.

20.

Se descompone el hidruro con agua, se separa el disolvente bajo presión reducida y se reparte el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se seca la fase de cloruro de metileno y se evapora hasta sequedad. Se disuelve el aceite residual en 1,0 litro de tolueno y se calienta durante 2 horas en reflujo. Después del enfriamiento se obtienen agujas incoloras fibrosas. Se recogen éstas, se lavan con tolueno y luego con hexano, lo que da 4,2 g (62%) de 5-(2-dietilaminoetil)-2-metil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, con un punto de fusión de 281-284°C.

25.

Por recristalización en dimetilformamida/acetónitrilo se prepara una muestra analítica.

EJEMPLO 8

Preparación de 11-cloro-5-(2-dietilaminoetil)-7H-indolo-  
[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.



5. Se agitan durante 30 minutos una mezcla de 29,6 g de 3-azido-4-(2-clorofenil)-carboestirilo, 14,5 g de hidruro sódico (al 50% en aceite mineral) y 1,0 litro de dimetilformamida. Se le adicionan 21,6 g de clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletilemina y se calienta la mezcla resultante durante 2 horas a 60°C.

10. Después del enfriamiento se descompone el hidruro en exceso con agua y se separa la dimetilformamida bajo presión reducida. Se reparte el aceite residual entre cloruro de metileno y agua, y se seca y evapora la fase de cloruro de metileno.

15. Se disuelve el aceite residual en 500 cc de tolueno y se calienta la mezcla durante 3 horas en reflujo. Después del enfriamiento se recogen, en forma de agujas incoloras, 3,0 g (9%) de 11-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona. Se prepara por recristalización en dimetilformamida/acetoneitrilo una muestra analítica que ofrece un punto de fusión de 276-277°C.

20. El 3-azido-4-(2-clorofenil)-carboestirilo utilizado anteriormente puede prepararse como sigue:

25. Se adicionan 1,8 g de azida sódica a una solución caliente de 5,0 g de 2-bromo-2'-(2-clorobenzoil)-acetanilida en 100 cc de metanol. Se calienta la solución en reflujo durante 15 minutos. Con la adición de 0,77 cc de una solución al 35% de hidróxido de benciltrimetilamonio en metanol y el reposo a la temperatura ambiente durante una noche, cristaliza 1,8 g de 3-azido-4-(2-clorofenil)carboestirilo, se recoge y se lava con metanol. Después de recristalización en dimetilformamida-metanol se obtienen

24 SEP



419019

agujas de color amarillo pálido con un punto de fusión de 152-155°C, descomposición.

EJEMPLO 9

5. De modo análogo al descrito en el ejemplo 3, puede prepararse 2-metil-5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo [2,3-c]quinolin-6(5H)-ona a partir de 3-azido-6-metil-4-fenilcarboestirilo, que a su vez puede prepararse como sigue:

10. Se adicionan 2,0 g de azida sódica a una solución caliente de 5,00 g de 2-benzoil-2-bromo-4'-metilacetanilida en 75 cc de metanol. La solución se calienta en reflujo durante 15 minutos. Después de enfriar parcialmente se adicionan 0,84 cc de una solución al 35% de hidróxido de benciltrimetilamonio en metanol. Después de permanecer durante 2 horas a la temperatura del ambiente  
15. cristalizan 3,5 g (81%) de 3-azido-6-metil-4-fenilcarboestirilo analíticamente puro en forma de agujas amarillentas, con un punto de fusión de 140°C, descomposición. Se recoge y se lava con metanol.

20. EJEMPLO 10

Preparación de 7-(2-dietilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona y diclorhidrato de 5,7-bis-(2-dietilaminoetil)-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.

25. Se adicionen 10,0 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite), a una suspensión de 30,0 g de 7H-indolo [2,3-c]quinolin-6(5H)-ona en 1000 cc de dimetilformamida. Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 15 minutos y se adicionan a esta mezcla 100 cc de una solución de cloruro de dietilaminoetilo (43% en

- peso, en tolueno). Se agita la mezcla durante 20 horas a la temperatura del ambiente y se diluye, a continuación, con 2000 cc de agua y se extrae en cloruro de metileno. Se seca la fase de cloruro de metileno sobre sulfato sódico y se evapora. Se trata el residuo con etanol. Se separan por filtración las partes insolubles de etanol. El sólido amorfo restante que se obtiene cristalizado en dimetilformamida/etanol da 6,0 g (14%) de 7-(2-dietilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, en forma de agujas fibrosas incoloras, con un punto de fusión de 237-240°C.
- 5.
- 10.

- Se evaporan las aguas madres etalónicas hasta sequedad. Se redisuelve el aceite residual en una cantidad mínima de etanol y luego se trata con una solución de 4 M de HCl en etanol. Se recoge la sal cristalina incolora que precipita y se lava con etanol. Después de recristalización en etanol se obtienen, en formas de agujas fibrosas incoloras, 30,0 (56%) de diclorhidrato de 5,7-bis-(2-dietilaminoetil)-indolo-[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, con un punto de fusión de 280-282°C. Las recristalizaciones posteriores elevan el punto de fusión a 288-290°C.
- 15.
- 20.

La 7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona utilizada anteriormente puede prepararse por pirólisis de 3-azido-4-fenilcarboestirilo:

- 25.
- Se calienta en reflujo una suspensión de 114 g de 3-azido-4-fenilcarboestirilo, que puede prepararse como se ha indicado en el ejemplo 1, en 2 litros de tolueno hasta que cesa la evolución de nitrógeno (5 horas). Con el enfriamiento cristaliza la 7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-



-ona; 84,7 g (84 %), con un punto de fusión de 314-316°C.

La 7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona puede prepararse, asimismo, como sigue:

a) Preparación de 2-cloro-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.

5.

Se calienta en reflujo, durante 5 horas, una suspensión de 128 g de 3-azido-6-cloro-4-fenilcarbocistirilo que puede prepararse como se ha indicado en el ejemplo 4) en 3 litros de tolueno. Con el enfriamiento cristaliza de la solución, en forma de agujas incoloras, 113 g (98%) de 2-cloro-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona analíticamente pura, que tiene un punto de fusión de 325-327°C (el cambio a la forma cristalina se produce entre 270-290°C, funde con sublimación).

10.

b) Hidrogenólisis de 2-cloro-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.

15.

Se hidrogena a la temperatura ambiente, bajo 1 atmósfera de hidrógeno, una solución de 1,00 g de 2-cloro-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona en 400 cc de etanol conteniendo 1,0 g de carbón paladiado al 10% en cantidad de catalizador. La absorción de hidrógeno es rápida y se interrumpe al cabo de 35 minutos. El catalizador se separa por filtración. La evaporación del etanol da un residuo sólido amorfo y casi incoloro que, después de recogerlo y lavarlo con etanol, proporciona 634 mg de 7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, con un punto de fusión de 295-305°C. Después de dos recristalizaciones en piridina se obtienen 237 mg de agujas prismáticas incoloras de 7H-indolo-[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, con un punto

20.

25.



419019

de 312-3140C.

EJEMPLO 11

5. De modo análogo al descrito en el ejemplo 10, la 11-fluoro-2-nitro-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona puede convertirse en la 7-(2-dietilaminoetil)-11-fluoro-2-nitro-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)ona y en el diclorhidrato de 5,7-bis-(2-dietilaminoetil)-11-fluoro-2-nitro-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.

10. La 11-fluoro-2-nitro-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6-(5H)-ona utilizada anteriormente puede prepararse como sigue:

a) Preparación de 3-azido-4-(2-fluorofenil)-6-nitrocarbostirilo.

15. Se adiciona, en porciones 8,28 g de nitrilo sódico, a una solución, mantenida a 0° con un baño de hielo, de 29,9 g de 3-amino-4-(2-fluorofenil)-6-nitrocarbostirilo en 200 cc de ácido sulfúrico concentrado. Después de agitar la mezcla durante 15 minutos a 0° se vierte con cuidado una mezcla arremolinada de hielo y agua

20. en la que se han disuelto 15,6 g de azida sódica. Se adiciona más hielo, el necesario para mantener la mezcla fría. Se deja reposar la suspensión a la temperatura ambiente hasta que remite la espuma. Se recoge el sólido amarillo amorfo y se lava a fondo con agua lo que da

25. 35,7 g de 3-azido-4-(2-fluorofenil)-6-nitrocarbostirilo con temperatura de descomposición indefinida, sobre unos 140°C. Después de recristalización en dimetilformamida-metanol se obtienen prismas amarillos de 3-azido-4-(2-fluorofenil)-6-nitrocarbostirilo.



# 419019

b) Preparación de 11-fluoro-2-nitro-7H-indolo[2,3-c]-quinolin-6(5H)-ona.

5. Se calienta en reflujo, durante 5 horas, una suspensión de 37,0 g de 3-azido-4-(2-fluorofenil)-6-nitrocarbocestirilo en 800 cc de tolueno. Se recoge el precipitado cristalino que se forma: 31,7 g. La recristalización en dimetilformamida da 20,2 g (5%) de agujas amarillas de 11-fluoro-2-nitro-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, con un punto de fusión de  $> 350^{\circ}$ .

10. EJEMPLO 12

- De modo análogo al descrito en el Ejemplo 10, la 10-bromo-2-cloro-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona puede convertirse en la 10-bromo-2-cloro-7-(2-dietilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona y en el diclorhidrato de 10-bromo-2-cloro-5,7-bis-(2-dietilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.

15. La 10-bromo-2-cloro-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona utilizada anteriormente puede prepararse como sigue:

20. Se adicionan 16,00 g de bromo en ácido acético a una suspensión de 26,8 g de 2-cloro-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona (que puede prepararse como se ha descrito en el párrafo a) del Ejemplo 10), en 2,5 litros de ácido acético. Se calienta la mezcla en reflujo durante 5 horas.

25. Después del enfriamiento, se recoge el sólido amorfo de color amarillo claro que se forma y se lava con ácido acético. La recristalización en dimetilformamida- $\text{-CH}_3\text{OH}$  da 27,00 g (78%) de 10-bromo-2-cloro-7H-indolo

419019<sup>248</sup>



[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, en forma de agujas incoloras, con un punto de fusión de  $< 350^{\circ}\text{C}$ .

EJEMPLO 13

Preparación de 7-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona

5.

Se adicionan 50 cc de una solución de tolueno conteniendo 126 milimoles de cloruro de 2-dimetilaminoetil a una suspensión de 10,0 g de 7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, que puede prepararse como se ha descrito en el Ejemplo 10, y 2,4 g de hidruro sódico (dispersión en aceite al 57%) en 150 cc de tetrahidrofureano seco. Se agita la mezcla y se calienta bajo nitrógeno a  $60^{\circ}\text{C}$  durante 15 horas. Después del enfriamiento, se diluye la mezcla con 200 cc de agua. Se lava una vez la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta sequedad. La recristalización del sólido residual en etanol da 2,5 g (19%) de 7-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, en forma de agujas incoloras, que tienen un punto de fusión de  $259-260^{\circ}\text{C}$ .

10.

15.

20.

EJEMPLO 14

Preparación de diclorhidrato-hemihidrato de 2-cloro-5,7-bis-(2-diethylaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona

25.

Se adicionan 12,0 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) a una suspensión de 30,0 g de 2-cloro-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona (que puede prepararse como se ha descrito en el párrafo a) del Ejemplo 10), en 1500 cc de dimetilformamida. Se agita la mezcla durante 1/2 hora a la temperatura del ambiente y se le

419019

245



- adicionan 140 cc de una solución 2,8 molar de cloruro de dietilaminoetilo en tolueno. Se agita la mezcla reaccional durante 2 horas y, a continuación, se descompone el hidruro en exceso (100 cc de agua). Se evapora la dimetilformamida bajo presión reducida y se reparte el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se seca la fase de cloruro de metileno sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta sequedad. Se disuelve el residuo en un mínimo de etanol (400 cc) y se adicionan 200 cc de HCl etanólico 4,0 molar. Se evapora la mezcla hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo, después de cristalización en isopropanol, da 38,6 g (65%) de diclorhidrato-hemihidrato de 2-cloro-5,7-bis-(2-dietilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, en forma de agujas fibrosas, con un punto de fusión de 261-264°C. descomposición.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 15

Preparación de bromhidrato de 10-bromo-5-(2-dietilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona

20. Se instilan 6,00 g de bromo en 150 cc de ácido acético a una solución de 9,2 g de 2-cloro-5-(2-dietilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona (que puede prepararse como se ha indicado en el Ejemplo 5) en 100 cc de ácido acético. Se recoge el sólido amorfo de color amarillo que precipita y se lava con ácido acético y, después de cristalización en acetonitrilo, se obtienen 9,2 g (82%) de bromhidrato de 10-bromo-2-cloro-5-(2-dietilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, bruto, con un punto de fusión de 295-298°C.
- 25.



419019<sup>24</sup> 58

5. La purificación por cristalización en dimetilformamida/éter da 6,3 g (49%) de bromhidrato de 10-bromo-2-cloro-5-(2-dietilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, en forma de agujas incoloras, con un punto de fusión de 304-306°C descomposición.

EJEMPLO 16

Preparación de 10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona

10. Se lavan con hexano 15 g de suspensión de hidru-  
ro sódico (50% en aceite mineral) y se adicionan, en por-  
ciones, a una solución de 36 g de 5-cloro-N-(2-dimetila-  
minoetil)-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida en 400  
cc de dimetilformamida. Después de completada la edición  
15. se calienta la mezcla en reflujo, bajo nitrógeno, y con  
agitación durante 10 minutos. Luego se vierte la solu-  
ción enfriada en 2 litros de hielo y agua. Se recoge el  
precipitado, se le lava con agua y después de recristali-  
zación en dimetilformamida hirviente da 29,6 g (87%) de  
20. 10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-  
6(5H)-ona, con un punto de fusión de 295-298°C.

La 5-cloro-N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fluoro-  
fenil)indol-2-carboxamida utilizada anteriormente puede  
prepararse como sigue:

25. a) Preparación de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-  
-carboxilato de etilo.

Se adiciona una solución de 60 g de hidróxido  
sódico en 125 cc de agua a una solución de 119 g de 2-ace-  
til-3-(2-fluorofenil)-propionato de etilo en 500 cc de  
etanol enfriado a -20°. Mientras se mantiene la tempera-



419019

- tura a  $-5^{\circ}$ , se adiciona con agitación una solución de sal de diazonio preparada con 64 g de p-cloroanilina, 200 cc de ácido clorhídrico concentrado, 300 cc de agua y 35 g de nitrito sódico. Después de completada la adición se
5. agita la mezcla, sin enfriarlo, durante 1 hora. Se extrae con benceno el aceite rojo denso que se forma. Se secan los extractos sobre sulfato sódico y se evaporan. Se disuelve el aceite rojo restante en 1 litro de etanol conteniendo cloruro de hidrógeno al 7,5%. Después de someter
10. a reflujo la mezcla reaccional durante 16 horas, se la diluye con 500 cc de agua y se enfría con hielo. Se recogen los cristales separados, se lavan con agua y se recrystalizan en etanol, lo que da 84 g (53%) de etil-5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxilato, con un punto de fusión de  $189-191^{\circ}\text{C}$ . Se recrystaliza la muestra analítica
15. en cloruro de metileno/etanol, punto de fusión  $191-193^{\circ}\text{C}$ .
- b) Preparación de ácido 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxílico.
- Se somete a reflujo, durante 1 hora, una mezcla
20. de 32 g de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo, 12,3 g de hidróxido potásico, 300 cc de etanol y 30 cc de agua. Se recogen los cristales que precipitan después de acidificación con ácido clorhídrico diluido, se lavan con agua y se secan, lo que da 27 g (93%) de ácido
25. 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxílico, con un punto de fusión de  $245-248^{\circ}\text{C}$ . Se analiza una muestra recrystalizada en etanol/agua y ofrece un punto de fusión de  $257-259^{\circ}\text{C}$ .
- c) Preparación de 5-cloro-N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-

419019



24 JUN 1977

-fluorofenil)-indol-2-carboxamida.

5. Se somete, a reflujo, durante 2 horas, una mezcla de 29 g de ácido 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxílico. Se evapora el cloruro de tionilo bajo presión reducida y por último se separa azeotrópicamente con benceno. Se hierve el residuo sólido en cloruro de metileno. Se separa el material insoluble por filtración y se adiciona el filtrado a una solución agitada de 50 cc de (2-dimetilamino) etilamina en 200 cc de cloruro de metileno.
10. Después de agitar durante 10 minutos, se lava el cloruro de metileno con carbonato sódico acuoso al 10% y con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se diluyen los cristales restantes con éter y se recogen para obtener 25 g (69%) de 5-cloro-N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida, con un punto de fusión de 229-231°C. Con fines analíticos se recristaliza en benceno/etanol y ofrece un punto de fusión de 234-236°C.
- 15.

EJEMPLO 17

20. De un modo análogo al descrito en el Ejemplo 10, la 10-cloro-5-etil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona puede convertirse en la 10-cloro-7-(2-dimetilaminoetil)-5-etil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.

La 10-cloro-5-etil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona así utilizada puede prepararse como sigue:

25. a) Preparación de N-etil-5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida.

Se somete a reflujo, durante 2 horas, una mezcla de 11,6 g de ácido 5-cloro-3-(2-fluorofenil)indol-2-carboxílico (que puede prepararse como se ha descrito

419019



- en el párrafo b) del Ejemplo 16), y 75 cc de cloruro de tionilo. Se evapora el cloruro de tionilo vajo presión reducida y por último se separa azeotrópicamente con benceno. Se hierve el residuo sólido en 200 cc de cloruro de metileno. Se separa el material insoluble por filtración y se
5. adiciona el filtrado a una solución agitada de 25 g de etilamina al 70% en agua, en 100 cc de etanol. Después de agitar durante 10 minutos, se diluye con agua la mezcla reaccional. Se separa la fase de cloruro de metileno, se
10. seca sobre sulfato sódico y se evapora. La cristalización, del residuo en cloroforno da 8,7 g (68%) de N-etil-5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida, con un punto de fusión de 243-245°C. Se recrystaliza la muestra analítica en cloruro de metileno/acetato de etilo y ofrece un punto
15. de fusión de 248-250°C.
- b) Preparación de 10-cloro-5-etil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.

- En atmósfera de nitrógeno se calienta en reflujo durante 10 minutos y con agitación una mezcla de 3,2 g de
20. N-etil-5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida, 1 g de suspensión de hidruro sódico (50% en aceite mineral) y 40 cc de dimetilformamida. Se vierte en agua la mezcla reaccional enfriada. Se recogen los cristales precipitados, se lavan con agua y después de recrystalizados en dimetil-
25. formamida se obtienen 2,5 g (84%) de 10-cloro-5-etil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6-(5H)-ona, con un punto de fusión de 320-325°C.

EJEMPLO 18

Preparación de 10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7-metil-7H-



419019

245

-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.

5. A) Se disuelven, con calentamiento a 80°C, 17 g de 10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, que puede prepararse como se ha descrito en el Ejemplo 16, en 21 cc de dimetilformamida. Se le adiciona una suspensión al 50% de hidruro sódico en aceite mineral (8 g). Cuando la temperatura alcanza 50°C, se adicionan 4 cc de yoduro de metilo y se prosigue la agitación durante 15 minutos. Se diluye la mezcla reaccional con agua
10. y se extrae con benceno. Se lava los extractos bencénicos con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. Se recoge el residuo en benceno, se separa el material insoluble, se concentra el filtrado y se recristaliza el producto mediante la adición de hexano. Rendimiento 12,4 g
15. ó 70%. Con fines analíticos se recristaliza en benceno/hexano, punto de fusión 150-152°C.
20. B) Se calienta en reflujo, durante 10 minutos, una mezcla de 37,4 g de 5-cloro-N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fluorofenil)-1-metilindol-2-carboxamida, 7,5 g de suspensión de hidruro sódico (al 50% en aceite mineral) y 200 cc de dimetilformamida. Se precipita el producto mediante la adición de agua, se recoge, se lava con agua y se disuelve en cloruro de metileno. Se seca la solución sobre sulfato sódico y se evapora. La cristalización del residuo en benceno/hexano da 31,7 g (89%) con punto de fusión
25. de 150-152°C.

La 5-cloro-N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fluorofenil)-1-metilindol-2-carboxamida utilizada anteriormente puede prepararse como sigue:



a) Preparación de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-1-metilindol-2-carboxilato de etilo.

5. Se adicionan 15 g de tercibutóxido potásico a una solución de 32 g de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo, que puede prepararse como se ha descrito en el párrafo a) del Ejemplo 16, en 200 cc de dimetilformamida. Después de agitar durante 5 minutos, se adicionan 12,5 cc de dimetilsulfato y se prosigue la agitación durante 30 minutos. Se diluye la mezcla con hielo y agua y se recoge el precipitado sólido, se lava con agua y después de recristalizado en etanol da 24 g (72%) de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-1-metilindol-2-carboxilato de etilo, con un punto de fusión de 78-81°C.

15. b) Preparación de 5-cloro-N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fluorofenil)-1-metilindol-2-carboxamida.

20. Se somete a reflujo, durante 6 horas, una mezcla de 30,3 g de ácido 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-1-metilindol-2-carboxílico (punto de fusión 232-234°C), que puede obtenerse por hidrólisis del éster etílico respectivo, 100 cc de cloruro de metileno y 25 cc de cloruro de tionilo. Después de evaporación se disuelve el residuo en cloruro de metileno y se adiciona a una solución de 20 cc de 2-dimetilaminoetilamina en 100 cc de cloruro de metileno. Luego se adicionan 100 cc de carbonato sódico acuoso al 10% y el sistema de dos fases se agita durante 25. 30 minutos a la temperatura del ambiente. Se separa la fase orgánica, se seca y se evapora. La cristalización del residuo en éter/cloruro de metileno/hexano da 29 g (77,5%) de producto con punto de fusión 95-100°C. Con fi-

4190192



nez analíticos se recrystaliza en éter/hexano, punto de fusión 100-101°C.

EJEMPLO 19

Preparación de 10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7-etil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.

5.

Se disuelven, con calentamiento, 10,2 g de 10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona en 1 litro de dimetilformamida. Después del enfriamiento a 90°C se adicionan 4,5 g de suspensión de

10.

hidruro sódico (al 50% en aceite mineral) y se prosigue la agitación durante 5 minutos. Cuando la temperatura alcanza 60°C, se adicionan 6,6 g de yoduro de etilo. Después de 15 minutos se elabora la mezcla reaccional en la forma descrita en el párrafo A) del Ejemplo 18, lo que

15.

da 7,4 g (67%) de producto con punto de fusión de 115-120°C, cristalizado en benceno/hexano. Con fines analíticos se recrystaliza en benceno/hexano, punto de fusión 124-127°C. En un segundo experimento se obtiene una modificación cristalina diferente y más estable, con punto de fusión de 142-143°C.

20.

EJEMPLO 20

Preparación de 7-alil-10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona

25.

La alquilación de 10,2 g de 10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona en 1 litro de dimetilformamida con 4,5 g de suspensión de hidruro sódico y 4 cc de bromuro de alilo, da bajo las mismas condiciones descritas en el Ejemplo 19, 7,6 g (66%) de producto con punto de fusión 143-145°C. La muestra analítica se

419019



1973

recristaliza en benceno/hexano.

EJEMPLO 21

Preparación de 10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7-metoximetil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona

5. La alquilación de 10,2 g de 10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona en 1 litro de dimetilformamida con 4,5 g de suspensión de hidruro sódico y 3,6 cc de éter clorodimético da, con las mismas condiciones, 8 g (70%) de producto con punto de fusión 127-129°C.
- 10.

EJEMPLO 22

Preparación de 10-cloro-5-(2-hidroxietil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona

15. Se calienta en reflujo durante 12 minutos y bajo nitrógeno una mezcla de 6,65 g de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-N-(2-hidroxietil)-indol-2-carboxamida, 2,9 g de suspensión de hidruro sódico al 50% en aceite mineral) y 100 cc de dimetilformamida. Se recoge el producto precipitado mediante la adición de agua, se lava con agua y se seca, lo que da 3,1 g (50%) con punto de fusión de 314-319°C. La muestra analítica se recristaliza en dimetilformamida/éter, punto de fusión 318-320°C.
- 20.

25. La 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-N-(2-hidroxietil)-indol-2-carboxamida utilizada anteriormente puede prepararse como sigue:

Se somete a reflujo, durante 10 minutos, una mezcla de 20 g de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)indol-2-carboxilato de metilo, (punto de fusión 178-180°C), que puede prepararse de modo análogo al del éster etílico corres-

24 SEP. 1973

419019

5. pondiente, según se ha descrito en el párrafo a) del Ejemplo 16, y 100 cc de etanolamina. Luego se reparte la mezcla reaccional entre agua y éter. Se recoge el producto precipitado y se recrystaliza en benceno, lo que da 13,6 g (62%) con punto de fusión 179-181°C. Con fines analíticos se recrystaliza en cloruro de metileno, punto de fusión 181-183°C.

EJEMPLO 23

10. Preparación de 7-(2-aminoetil)-10-cloro-5-metil-7H-indolo [2,3-c]quinolin-6(5H)-ona

15. La hidrogenación de 5 g de 7-cianometil-10-cloro-5-metil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona con níquel Raney en una mezcla de 250 cc de dimetilformamida, 250 cc de tetrahidrofurano y 250 cc de etanol, da 2,7 g (53%) de producto con punto de fusión de 222-224°C, después de recrystalización en cloruro de metileno/etanol.

El derivado de quinolina substituído por cianometilo utilizado anteriormente puede prepararse como sigue:

20. a) Preparación de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-N-metil-indol-2-carboxamida.

25. Se agita a la temperatura del ambiente, durante 20 minutos, una mezcla de 57,9 g de ácido 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxílico, 50 g de pentacloruro fosfórico y 1 litro de cloruro de metileno. Luego se adiciona una solución acuosa de metilamina con refrigeración por hielo hasta que la mezcla reaccional se vuelve alcalina. Se precipita el producto mediante la adición de hexano y se recoge. La recrystalización en cloruro de metileno/etanol da 42,3 g (70%) de producto con punto de fusión



419019

24 SEP 1971

218-221aC.

b) Preparación de 10-cloro-5-metil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.

5. Se calienta en reflujo durante 10 minutos y bajo atmósfera de nitrógeno una mezcla de 6,05 g de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-N-metilindol-2-carboxamida, 2,9 g de suspensión de hidruro sódico (al 50% en aceite mineral) y 30cc de dimetilformamida. Se vierte la mezcla reaccional en agua. Se recoge el producto precipitado, se lava con agua y metanol y se recristaliza en dimetilformamida, lo que da 4 g (71%) con punto de fusión > 360°C.

10. c) Preparación de 7-cianometil-10-cloro-5-metil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.

15. Se adicionan 1,4 g de suspensión de hidruro sódico a una suspensión de 2,82 g de 10-cloro-5-metil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona en 100 cc de dimetilformamida. Se calienta la mezcla hasta 100°C para formar una solución y se enfría de nuevo a 10°C cuando se adicionan 3,25 g de cloroacetonitrilo. Después de agitación durante 20 minutos a la temperatura ambiente, se precipita el producto mediante la adición de agua. La recristalización en dimetilformamida da 2,3 g (75%) con punto de fusión 305-308°C.

EJEMPLO 24

25. Preparación de 7-(2-aminoetil)-10-cloro-5-etil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona

Se disuelven 5 g de 7-cianometil-10-cloro-5-etil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona en 200 cc de dimetilformamida hirviente. Después del enfriamiento se adicionan

24 SEP 1973

419019

200cc de tetrahidrofurano, 100 cc de etanol y níquel Raney. Se hidrogena la mezcla durante 2 horas y media a la presión atmosférica. Se separa el catalizador por filtración y se evapora el filtrado. La cristalización del residuo en etanol da 2,9 g (57%) de producto que, después de recristalización en etanol, tiene un punto de fusión de 166-169°C.

10. La 7-cianometil-10-cloro-5-etil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona utilizada anteriormente puede prepararse como sigue:

15. De modo análogo al descrito en el párrafo c) del Ejemplo 23, la alquilación de 5,95 g de 10-cloro-5-etil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona (que puede prepararse como se ha descrito en el párrafo b) del Ejemplo 17), con 2,9 g de suspensión de hidruro sódico (al 50% en aceite mineral) y 6,5 g de cloroacetnitrilo en 100 cc de dimetilformamida, da 6,1 g (91%) de producto con punto de fusión 263-267°C. Con fines analíticos se recristaliza en dimetilformamida, punto de fusión 265-267°C.

20.

EJEMPLO 25

Preparación de 5-(2-dimetilaminoetil)-10-metoxi-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona

25. De modo análogo al descrito en el Ejemplo 16, 7,1 g de N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fluorofenil)-5-metoxiindol-2-carboxamida con 3 g de suspensión de hidruro sódico en 70 cc de dimetilformamida da 5,5 g (82%) de 5-(2-dimetilaminoetil)-10-metoxi-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, con un punto de fusión de 285-287°C.

La N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fluorofenil)-5-



419019

-metoxiindol-2-carboxamida utilizada anteriormente puede prepararse como sigue:

a) Preparación de 3-(2-fluorofenil)-5-metoxiindol-2-carboxilato de etilo.

5. La reacción de la sal de diazonio preparada a partir de 24,6 g de p-anisidina con la sal sódica de 47,6 g de 2-acetil-3-(2-fluorofenil)-propionato de etilo tal como se ha descrito en el párrafo a) del Ejemplo 16, da la hidrazona requerida en forma de un aceite rojo. Esta
10. se convierte en el indol sometiéndola a reflujo durante 4 horas en 240cc de etanol conteniendo 7,5% de cloruro de hidrógeno. Se recoge el producto, cristalizado mediante la adición de 200 cc de agua, se lava con agua y se recristaliza en etanol, lo que da 26,5 g (42%) de 3-(2-fluorofenil)-5-metoxi-indol-2-carboxilato de etilo, con un
15. punto de fusión de 138-142°C. La muestra analítica se prepara por recristalización en cloruro de metileno/hexano y tiene un punto de fusión de 142-144°C.

b) Preparación de ácido 3-(2-fluorofenil)-5-metoxiindol-2-carboxílico.

20.

- La saponificación de 15,6 g de 3-(2-fluorofenil)-5-metoxiindol-2-carboxilato de etilo con 6,2 g de hidróxido potásico en 150 cc de etanol y 15 cc de agua, efectuada tal como se ha descrito en el párrafo b) del Ejemplo 16, da 13,5 g (94%) de ácido 3-(2-fluorofenil)-5-metoxiindol-2-carboxílico, con un punto de fusión de 206-208°C después de recristalización en éter.
- 25.

c) Preparación de N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fluorofenil)-5-metoxiindol-2-carboxamida.



1973

# 419019

- De modo análogo al descrito en el párrafo c) del Ejemplo 16, se hacen reaccionar 14,3 g de ácido 3-(2-fluorofenil)-5-metoxiindol-2-carboxílico con 75 cc de cloruro de tionilo y, a continuación, con 25 cc de 2-dimetilaminoetilamina en 100 cc de cloruro de metileno, lo que da 11 g (62%) de N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fluorofenil)-5-metoxiindol-2-carboxamida, con un punto de fusión de 184-186°C, después de recristalización en etanol.

## EJEMPLO 26

10. Preparación de 10-cloro-5-(2-metilaminoetil)-7H-indolo [2,3-c]quinolin-6(5H)-ona

- Se adicionan 9,12 g de una suspensión de hidruro sódico (al 50% en aceite mineral) a 21,8 g de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-N-(2-metilaminoetil)-indol-2-carboxamida disuelta en 250 cc de diglima seca y 150 cc de dimetilsulfóxido. La mezcla se calienta, con agitación y bajo nitrógeno, gradualmente hasta reflujo, durante 10 minutos. Después del enfriamiento, se diluye con agua. Se recogen los sólidos precipitados, se lavan con agua y metanol y recristalizados en cloruro de metileno/metanol dan 14,9 g (72%) de 10-cloro-5-(2-metilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, con un punto de fusión de 263-265°C. Con fines analíticos se recristaliza en los mismos disolventos y ofrece un punto de fusión de 264-266°C.

25. La 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-N-(2-metilaminoetil)-indol-2-carboxamida utilizada anteriormente puede prepararse como sigue:

Se somete a reflujo, durante 18 horas, una mezcla de 10 g de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxi-



24  
**419019**

5. lato de etilo, que puede prepararse como se ha descrito en el párrafo a) del Ejemplo 16, y 15 cc de 2-metilaminoetilamina. Se evapora el reactivo en exceso y se recrystaliza el residuo en etanol/agua, lo que da 10,4 g de producto con un punto de fusión de 158-163°C. La recrystalización en etanol/agua da 6,5 g (60%) de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-N-(2-metilaminoetil)-indol-2-carboxamida, con un punto de fusión de 173-177°C. La muestra analítica se recrystaliza de nuevo y ofrece un punto de fusión de 178-180°C.

10.

EJEMPLO 27

Preparación de 5-(2-aminoetil)-10-cloro-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)ona

15. Se lavan con hexano 9,12 g de suspensión de hidruro sódico (al 50% en aceite mineral) y se adicionan a una solución de 21 g de N-(2-aminoetil)-5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida en 100 cc de diglima y 100 cc de sulfóxido de dimetilo. Se calienta la mezcla reaccional en reflujo (160°C) durante 10 minutos con agitación bajo nitrógeno. Después del enfriamiento se adiciona y se ro-cogen los cristales precipitados. El lavado con agua y metanol y el recrystalizado en cloruro de metileno/metanol da 13,7 g (70%) de 5-(2-aminoetil)-10-cloro-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, con un punto de fusión de 262-265°C.

20.

25. La N-(2-aminoetil)-5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida utilizada anteriormente puede prepararse como sigue:

Se calientan en reflujo, durante 16 horas, 10 g de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo y 50 cc de etilendiamina. Se concentra la mezcla reaccio-



419019

5. nal hasta sequedad y el residuo cristalizado en cloroformo/hexano da 9 g (86%) de N-(2-aminoetil)-5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida, con un punto de fusión de 210-213°C. Con fines analíticos se recrystaliza en metanol/agua y ofrece un punto de fusión de 214-216°C.

EJEMPLO 28

Preparación de 10-cloro-5-(2-morfolinoetil)-7H-indolo  
[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona

10. Se lavan con hexano 4,1 g de suspensión de hidruro sódico (al 50% en aceite mineral) y se adicionan a una solución de 11,5 g de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-N-(2-morfolinoetil)-indol-2-carboxamida en 200 cc de dimetilformamida. Se calienta la mezcla, bajo nitrógeno y con agitación, durante 10 minutos en reflujo. Se le añade agua
15. después de enfriarla y se recoge el precipitado cristalino, se lava con agua, metanol y éter. La recrystalización en dimetilformamida hirviente da 8,9 g (82%) de 10-cloro-5-(2-morfolinoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, con un punto de fusión de 334-336°C.
20. La 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-N-(2-morfolinoetil)-indol-2-carboxamida utilizada anteriormente puede prepararse como sigue:
25. Se agita y somete a reflujo durante 4 horas una mezcla de 3,17 g de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo y 10 cc de N-(2-aminoetil)-morfolina. Después de la dilución con agua, se extrae el producto con cloruro de metileno. Se secan los extractos y se evaporan, y la cristalización del residuo en éter da 2,7 g (67%) de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-N-(2-morfolinoetil)-

419019

24 SEP. 1973

-indol-2-carboxamida, con un punto de fusión de 193-197°C. Se recristaliza la muestra analítica en cloruro de metileno/etanol y ofrece un punto de fusión de 200-202°C.

EJEMPLO 29

5. Preparación de 10-cloro-5-(3-dimetilaminopropil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona

Con las mismas condiciones descritas en el Ejemplo 28, la reacción de 17,7 g de 5-cloro-N-(3-dimetilaminopropil)-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida con 6,8 g de suspensión de hidruro sódico en 250 cc de dimetilformamida, después de recristalización en dimetilformamida hirviente, 13,5 g (81%) de 10-cloro-5-(3-dimetilaminopropil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, con un punto de fusión de 286-288°C.

15. La 5-cloro-N-(3-dimetilaminopropil)-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida utilizada anteriormente puede prepararse como sigue:

Se agita y somete a reflujo durante 16 horas una mezcla de 15 g de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo y 75 cc de 3-dimetilaminopropilamina. Se evapora la amina en exceso y se cristaliza el residuo en cloruro de metileno/hexano, lo que da 16,4 g (92%) de 5-cloro-N-(3-dimetilaminopropil)-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida, con un punto de fusión de 154-156°C. Con fines analíticos se recristaliza en cloruro de metileno/hexano y ofrece un punto de fusión de 155-157°C.

EJEMPLO 30

Preparación de 5-(3-aminopropil)-10-cloro-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona

419019



5. Se adicionan 5,5 g de suspensión de hidruro sódico a una solución de 13,2 g de N-(3-aminopropil)-5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida en 175 cc de diglima y 75 cc de sulfóxido de dimetilo. Se calienta la mezcla durante 10 minutos en reflujo (160°C) con agitación y bajo nitrógeno. Se recoge el producto precipitado con la adición de agua y después de recristalización en etanol/agua da 3,7 g (30%) de 5-(3-aminopropil)-10-cloro-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, con un punto de fusión de 264-267°C.

La N-(3-aminopropil)-5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida utilizada anteriormente puede prepararse como sigue:

15. Se calientan en reflujo durante 2 horas 15 g de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo en 50 cc de 1,3-diaminopropano. Se diluye la mezcla reaccional con agua y se extrae con cloruro de metileno. Se secan los extractos y se evaporan. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/hexano da 13,2 g (81%) de N-(3-aminopropil)-5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida, con un punto de fusión de 172-175°C. Se recristaliza la muestra analítica en los mismos disolventes y ofrece un punto de fusión de 173-175°C.

EJEMPLO 31

25. Preparación de 10-cloro-5-(3-morfolinopropil)-7H-indolo [2,3-c]quinolin-6(5H)-ona

Se calienta en reflujo durante 10 minutos, con agitación y bajo nitrógeno, una mezcla de 15,3 g de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-N-(3-morfolinopropil)-indol-2-carbo-

419019

- xamida, 5,2 g de suspensión de hidruro sódico y 200 cc de dimetilformamida. La dilución con agua y la recristalización del material precipitado en dimetilformamida da 10,8 g (76%) de 10-cloro-5-(3-morfolinopropil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, con un punto de fusión de 265-269°C. Con fines analíticos se recristaliza en tetrahidrofurano y ofrece un punto de fusión de 268-270°C.

La 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-N-(3-morfolinopropil)-indol-2-carboxamida puede prepararse como sigue:

10. Se somete a reflujo, durante 4 horas, una mezcla de 15 g de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo y 25 cc de N-(3-aminopropil)-morfolina. Después de dilución con agua se extrae el producto con cloruro de metileno. Se secan los extractos y se evaporan. La cristalización del residuo en éter da 15,3 (76%) de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-N-(3-morfolinopropil)-indol-2-carboxamida, con un punto de fusión de 112-115°C.

EJEMPLO 32

Preparación de 5-(2-dimetilaminoetil)-10-etil-7H-indolo

20. [2,3-c]quinolin-6(5H)-ona

- La reacción de 13,2 g de N-(2-dimetilaminoetil)-5-etil-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida con 5,4 g de suspensión de hidruro sódico en 200 cc de dimetilformamida da, como se ha descrito en el Ejemplo 31, 10,1 g (81%) de 5-(2-dimetilaminoetil)-10-etil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, con un punto de fusión de 266-268°C, después de recristalización en cloruro de metileno/etanol.

La N-(2-dimetilaminoetil)-5-etil-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida utilizada anteriormente puede

248  
419019



prepararse como sigue:

a) Preparación de 5-etil-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo.

5. Se adiciona, a  $-10^{\circ}$ , una solución de sal de diazonio preparada a partir de 24,2 g de p-etilanilina en 80cc de ácido clorhídrico concentrado y 13,8 g de nitrito sódico en 120 cc de agua a una mezcla de 47,6 g de 2-acetil-3-(2-fluorofenil)propionato de etilo, 200 cc de etanol, 75 cc de agua y 38 g de hidróxido sódico preparado
10. entre  $-20^{\circ}$  y  $-10^{\circ}\text{C}$ . Después de la adición se interrumpe el enfriamiento y se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 1 hora y luego se extrae con benceno. Se secan los extractos bencénicos y se evaporan. Se adiciona al residuo 400 cc de etanol conteniendo cloruro de hidrógeno al 7%. Se agita la solución y se somete a reflujo durante 16 horas. Se cristaliza el producto en la mezcla reaccional enfriada con la adición de agua. Se recoge, se lava con agua y con etanol y se obtienen 29,3 g (47%) de 5-etil-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo, con
15. un punto de fusión de  $140-143^{\circ}\text{C}$ . La recristalización en cloruro de metileno/etanol da material puro con un punto de fusión de  $147-149^{\circ}\text{C}$ .
- 20.

b) Preparación de N-(2-dimetilaminoetil)-5-etil-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida.

25. Se somete a reflujo, durante 4 días, una mezcla de 15 g de 5-etil-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo y 50 cc de 2-dimetilaminoetilamina. Se diluye la mezcla reaccional con agua y se extrae con cloruro de metileno. Se secan los extractos y se evaporan. La crista-

24 SEP. 1973

419019

5. lización del residuo en etanol/agua da 13,2 g (77%) de N-(2-dimetilaminoetil)-5-otil-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida, con un punto de fusión de 159-161°C. Con fines analíticos se recristaliza en etanol/agua y ofrece un punto de fusión de 159-162°C.

EJEMPLO 33

Preparación de 5-(2-dimetilaminoetil)-10-fluoro-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.

10. Se hacen reaccionar, en 200 cc de dimetilformamida, 18,3 g de N-(2-dimetilaminoetil)-5-fluoro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida y 7,7 g de suspensión de hidruro sódico. La recristalización del producto en cloruro de metileno/metanol da 16,5 g (96%) de 5-(2-dimetilaminoetil)-10-fluoro-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, con un punto de fusión de 285-288°C.

15. La N-(2-dimetilaminoetil)-5-fluoro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida utilizada anteriormente puede prepararse como sigue:

20. a) Preparación de 5-fluoro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo.

25. Se hace reaccionar una solución de sal de diazonio, preparada a partir de 23,3 g de p-fluoroanilina, 85 cc de ácido clorhídrico concentrado, 14,5 g de nitrito sódico y 125 cc de agua, con una mezcla de 50 g de 2-acetil-3-(2-fluorofenil)-propionato de etilo, 200 cc de etanol 40,5 g de hidróxido sódico y 100 cc de agua. Se somete a reflujo la hidrazina bruta con 500 cc de cloruro de hidrógeno etanólico 1,5 N durante 1 horas. Se recristaliza el producto con la adición de agua, se recoge y se la-

419019



5. va con etanol y hexano, lo que da 42 g (66%) de 5-fluoro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo, con un punto de fusión de 145-147°C. Se recrystaliza la muestra analítica en cloruro de metileno/etanol y ofrece un punto de fusión de 145-147°C.

b) Preparación de N-(2-dimetilaminoetil)-5-fluoro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida.

10. Se somete a reflujo, durante 16 horas, una mezcla de 20 g de 5-fluoro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo y 100 cc de 2-dimetilaminoetilamina. Se evapora el reactivo en exceso bajo presión reducida y se cristaliza el residuo en cloruro de metileno/etanol, lo que da 18,3 g (80%) de N-(2-dimetilaminoetil)-5-fluoro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida, con un punto de fusión de 15. 217-220°C.

EJEMPLO 34

Preparación de 5-(2-dimetilaminoetil)-10-nitro-7H-indolo [2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.

20. La reacción de 1 g de N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fluorofenil)-5-nitro-indol-2-carboxamida con 0,4 g de hidruro sódico suspendido en 20 cc de diglima y 10 cc de sulfóxido de dimetilo da 0,7 g (74%) de 5-(2-dimetilaminoetil)-10-nitro-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, con un punto de fusión de 316-320°C. La recrystalización de este 25. producto en dimetilformamida ofrece un punto de fusión de 320-323°C.

La N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fluorofenil)-5-nitroindol-2-carboxamida utilizada anteriormente puede prepararse como sigue:

419019

a) Preparación de 3-(2-fluorofenil)-2-oxopropionato-p-nitrofenilhidrazona de etilo.

5. Se adiciona lentamente una solución de 29 g de nitrito sódico en 250 cc de agua a una suspensión de 58 g de p-nitroanilina en 170 cc de ácido clorhídrico concentrado enfriado a  $-10^{\circ}\text{C}$ . Se agita la mezcla a  $-10^{\circ}\text{C}$  hasta completada la solución. Se adiciona esta solución de sal de diazonio a una mezcla de 100 g de 2-acetil-3-(2-fluorofenil)propionato de etilo, 400 cc de etanol, 81 g de hidróxido sódico y 500 cc de agua enfriada a  $-10^{\circ}\text{C}$ .

15. Después de la adición de la solución de sal de diazonio se agita la mezcla reaccional durante 1 hora a la temperatura del ambiente. Se extrae con 500 cc de benceno. La recolección del producto, que cristaliza parcialmente en la solución bencénica, da 15,6 g de 3-(2-fluorofenil)-2-oxopropionato-p-nitrofenilhidrazona de etilo, con un punto de fusión de  $147-149^{\circ}\text{C}$ .

20. La recristalización de este material en etanol da 3-(2-fluorofenil)-2-oxo-propionato-p-nitrofenilhidrazona de etilo ( $\text{anti-COOC}_2\text{H}_5$ ) en forma de cristales de color amarillo oscuro, con un punto de fusión de  $152-155^{\circ}\text{C}$ .

25. Se adicionan al filtrado 500 cc de cloruro de metileno para mantener todos los materiales en solución. Se seca la solución y se la evapora. Se adicionan al residuo 250 cc de etanol conteniendo 7% de cloruro de hidrógeno, y se calienta la solución hasta ebullición. Después de la adición de agua, la cristalización del producto con enfriamiento da 52,4 g de 3-(2-fluorofenil)-2-oxo-propio-

419019



1973

nato-p-nitrofenilhidrazona de etilo (sin-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), con un punto de fusión de 118-121°C. Se recrystaliza la muestra analítica en etanol y ofrece un punto de fusión de 119-122°C.

5. b) Preparación de 3-(2-fluorofenil)-5-nitroindol-2-carboxilato de etilo.

10. Se calientan, con agitación, 350 g de ácido polifosfórico a 145°. Se adiciona en porciones, durante un período de 15 minutos, 80 g de una mezcla de 3-(2-fluorofenil)-2-oxopropionato-p-nitrofenilhidrazona de etilo (anti-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) y 3-(2-fluorofenil)-2-oxopropionato-p-nitrofenilhidrazona de etilo (sin-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>). Después de la adición se agita la mezcla durante 20 minutos a 150-160°C. Después del enfriamiento a 80°C, se adiciona hielo y agua y se recoge el material precipitado por filtración. Se hierve con cloruro de metileno. Después de la separación del material insoluble se evapora el filtrado y se recrystaliza el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etanol, lo que da 41,5 g (54%) de 3-(2-fluorofenil)-5-nitroindol-2-carboxilato de etilo, con un punto de fusión de 224-230°C.
- 15.
- 20.

Se purifica la muestra analítica pasándola sobre gel de sílice con cloroformo y por recrystalización en isopropanol, mostrando un punto de fusión de 232-235°C.

25. c) Preparación de N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fluorofenil)-5-nitroindol-2-carboxamida.

Se somete a reflujo, durante 16 horas, una mezcla de 20 g de 3-(2-fluorofenil)-5-nitroindol-2-carboxilato de etilo y 50 cc de 2-dimetilaminoetilamina. Se concentra la mezcla reaccional hasta sequedad y se recrystaliza.



419019

liza el residuo en cloruro de metileno/etanol, lo que da 17,3 g (76%) de N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fluorofenil)-5-nitroindol-2-carboxamida, con un punto de fusión de 203-205°C.

5.

EJEMPLO 35

Preparación de 8-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo [2,3-c]quinolin-6(5H)-ona

Se hacen reaccionar 11,3 g de 7-cloro-N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida con 4,5 g de suspensión de hidruro sódico en 200 cc de dimetilformamida. Se recoge el producto obtenido después de dilución de la mezcla reaccional con agua y recristalizado en cloruro de metileno/etanol da 9,5 g (89%) de 8-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, con un punto de fusión en 219-221°C.

15.

La 7-cloro-N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida utilizada anteriormente se prepara como sigue:

a) Preparación de 7-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo.

20.

Se hace reaccionar la sal de diazonio, preparada a partir de 25,5 g de o-cloroanilina, 80 cc de ácido clorhídrico concentrado, 13,8 g de nitrito sódico y 120 cc de agua, con 47,6 g de 2-acetil-3-(2-fluorofenil)-propionato de etilo, 200 cc de etanol, 38,5 g de hidróxido sódico y 75 cc de agua. Se somete a reflujo durante 16 horas en 400cc de cloruro de hidrógeno etanólico 1,5N la hidrazona bruta que se forma. La cristalización con adición de agua proporciona 20,5 g (32%) de 7-

25.

419019



-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo,  
con un punto de fusión de 130-133°C

b) Preparación de 7-cloro-N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida.

5. Se somete a reflujo, durante 48 horas, 15,5 g de 7-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxilato de etilo y 75cc de 2-dimetilaminoetilamina. Se diluye la mezcla reaccional con agua y se extrae con cloruro de metileno. Se secan los extractos y se evaporan. La cristalización del residuo en cloruro de metileno/ciclohexano da 11,3 g (65%) de 7-cloro-N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida, con un punto de fusión de 119-121°C. Se recrystaliza la muestra analítica en cloruro de metileno/hexano y ofrece un punto de fusión de 119-122°C.
- 10.

15.

EJEMPLO 36

Preparación de 10-cloro-7-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo [2,3-c]quinolin-6(5H)-ona

- Se adicionan 14,4 g de suspensión de hidruro sódico a una solución de 26,6 g de 10-cloro-7H-indolo [2,3-c]quinolin-6(5H)-ona en 500 cc de dimetilformamida. Se calienta la mezcla durante 15 minutos en baño de vapor. Después del enfriamiento se adicionan 17,3 g de clorhidrato de 2-dimetilaminoetil-cloruro. Después que ha remitido la evolución de nitrógeno, se calienta la mezcla durante 30 minutos en baño de vapor y luego se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos con agua, se secan y luego se evaporan. La cristalización en éter da 12,3 g (36,6%) de 10-cloro-7-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo [2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, con un
- 20.
- 25.



419019

punto de fusión de 280-286°C. Con fines analíticos se recristaliza en dimetilformamida y muestra un punto de fusión de 286-289°C.

5. La 10-cloro-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona utilizada anteriormente puede prepararse como sigue:
- Se hacen reaccionar 29 g de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida con 14,4 g de suspensión de hidruro sódico en 800 cc de dimetilformamida. Se cristaliza el producto en la mezcla reaccional con la adición de agua. Se recoge y después de lavado con agua, metanol y éter se obtienen 26,6 g (98%) de 10-cloro-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, con un punto de fusión de 334-336°C. La recristalización repetida de la muestra analítica en cloruro de metileno/metanol proporciona un punto de fusión de 348-350°C.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 37

Preparación de omega-N-óxido de 10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.

- Se suspenden en 1 litro de cloruro de metileno y 70 cc de etanol 2 g de 10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, que puede prepararse como se ha descrito en el Ejemplo 16. Se calienta la mezcla hasta reflujo y se separa del baño de vapor al añadirle 1,15 g de ácido m-cloroperbenzoico. Después de reposar durante 15 minutos, se filtra la solución y se evapora el filtrado. Se trata el residuo con cloruro de hidrógeno etanólico y 200cc de éter. Después de hervir durante unos pocos minutos en el baño de vapor se recogen los sólidos y se lavan con éter. Se reparte el producto entre
- 20.
- 25.

419019



- 500 cc de cloruro de metileno conteniendo 10% de etanol y carbonato sódico acuoso al 10%. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se suspende el residuo cristalino en acetato de etilo y se recoge para obtener 1,5 g (71%) de cristales incoloros.
5. Con fines analíticos se recristaliza en cloruro de metileno/metanol/acetato de etilo, punto de fusión 280-290°C.

EJEMPLO 38

10. Preparación de omega-N-óxido de 10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7-metil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.

- Se adicionan 2 g de ácido m-cloroperbenzoico a una solución de 3,5 g de 10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7-metil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona (que puede prepararse como se ha descrito en el Ejemplo 18)
15. en 100 cc de cloruro de metileno. Después de reposar durante 1 hora a la temperatura del ambiente, se diluye la mezcla con 100 cc de éter. Se recogen los sólidos y se suspenden en 100 cc de metanol. A la suspensión caliente se adicionan 20 cc de carbonato sódico acuoso al 10%.
20. Después de evaporación parcial bajo presión reducida, se diluye la mezcla con agua. Se recoge el material cristalino y recristalizado en acetona/metanol da 2,8 g (76%) de producto con punto de fusión de 220-222°C, descomposición.

25.

EJEMPLO 39

- Preparación de omega-N-óxido de 10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7-etil-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona

Se adicionan 4,3 g de ácido m-cloroperbenzoico a una solución de 7,4 g de 10-cloro-5-(2-dimetilaminoe-



- til)-7-etil-7H-indolo[2,3-o]quinolin-6(5H)-ona ) que puede prepararse como se ha descrito en el Ejemplo 19) en 100 cc de cloruro de metileno. Después de reposar a la temperatura del ambiente durante 30 minutos, se reparte la mezcla entre cloruro de metileno conteniendo etanol al 10% y carbonato sódico acuoso al 10%. Se separa la fase orgánica, se lava con solución de carbobato sódico y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. La cristalización del residuo en etanol/acetato de etilo da 5,5 g
- 5.
10. (72%) de producto con punto de fusión de 202-204°C, descomposición. Con fines analíticos se recrystaliza en acetona/metanol.

EJEMPLO 40

- Preparación de 6,10-dicloro-7-(2-dietilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolina
- 15.

Se agita durante media hora, a la temperatura del ambiente, una mezcla de 2,87 g de 6,10-dicloro-7H-indolo[2,3-c]quinolina, 720 mg de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) y 25 cc de dimetilformamida.

20. Se adicionan a esta mezcla 5,0 cc de una solución de cloruro de dietilaminoetilo (una solución 3,20 M en tolueno) y se agita la mezcla durante 1 hora y media a la temperatura del ambiente.

25. Se descompone con agua el hidruro en exceso y se evapora la mezcla resultante bajo presión reducida. Se reparte el residuo entre éter y agua. Se seca la fase etérea sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. La cristalización en hexano del residuo da 2,00 g (52%) de 6,10-dicloro-7-(2-die-

419019



813

tilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolina en forma de prismas amarillos con un punto de fusión de 83-85°C.

5. Se prepara una muestra analítica por recristalización en hexano lo que da prismas amarillos de punto de fusión de 83-85°C.

EJEMPLO 41

Preparación de 10-cloro-6-(2-dietilaminoetilamino)-7H-indolo[2,3-c]quinolina

10. Se calienta a 150°C durante 6 horas y bajo nitrógeno una mezcla de 5,00 g de 6,10-dicloro-7H-indolo [2,3-c]quinolina y 5,0 cc de N,N-dietilaminoetilamina.

15. Después del enfriamiento, se disuelve con ebullición en un mínimo de etanol el aceite viscoso pardo y vidrioso. Se separan por filtración los insolubles de etanol. Se trata la solución etanólica con bromuro de hidrógeno etanólico. Se recoge por filtración el dibromhidrato de color amarillo claro que se forma y se lava con acetona. Se suspende en agua esta sal y se trata con hidróxido sódico 3N. Se extrae la base libre en éter. Se seca la fase etérea sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. La cristalización del residuo en acetonitrilo da 3,60 g (57%) de 10-cloro-6-(2-dietilaminoetilamino)-7H-indolo[2,3-c]quinolina, en forma de prismas amarillos con un punto de fusión de 217-219°C.
- 20.
- 25.

Se prepara una muestra analítica por recristalización en acetonitrilo, lo que da prismas amarillos de p. de f. 219-220°C.

EJEMPLO 42



419019

SEP. 1951

Preparación de 10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7-(2-hidroxi-etil)-7H-indol[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona

5. Se disuelven en 100 cc de dimetilformamida 15 g de 3-(2-fluorofenil)-N-(2-dimetilaminoetil)-l-hidroxietilindol-2-carboxamida. Después de la adición de 6 g de suspensión de hidruro sódico (50% en aceite mineral), se agita la mezcla y se la somete a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. Se precipita el producto con la adición de agua helada a la mezcla reaccional.
10. A continuación se recoge el producto y se recristaliza dos veces en cloruro de metileno/etanol, lo que da 8,2 g de 10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7-(2-hidroxietil)-7H-indol[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona, con un punto de fusión de 201-203°C.
15. La carboxamida utilizada precedentemente puede prepararse como sigue:
20. Se adicionan 25 g de pentacloruro de fósforo a una suspensión de 29 g de ácido 5-cloro-3-(2-fluorofenil)indol-2-carboxílico en 500 cc de cloruro de metileno. Después de agitar durante 30 minutos a la temperatura del ambiente, se lava la mezcla reaccional con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se adicionan 50 cc de 2-bromo-etanol al residuo y se calienta la mezcla sobre un baño de vapor durante 30 minutos. Se precipita el producto con la adición de agua, se recoge y se recristaliza en éter/etanol, lo que da 24,5 g de 2-bromoetil-5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxilato, con un punto de fusión de 154-155°C.
- 25.

Se adicionan 12,3 g de tercibutóxido potásico

419019



- a una solución de 39,6 g de 2-bromoetil-5-cloro-3-(2-fluorofenil)indol-2-carboxilato en 75 cc de dimetilformamida seca. Después de agitar durante 15 min. a la temperatura del ambiente, se diluye la mezcla con agua helada. Se recoge el producto precipitado y se recristaliza en cloruro de metileno/etanol, lo que da 14,2 g de 8-cloro-10-(2-fluorofenil)-3,4-dihidro-1H-[1,4]-oxazino[4,3-a]indol-1-ona, con un p. de f. de 166-169°C. La recristalización por dos veces de una muestra analítica en los mismos disolventes ofrece un p. de fusión de 170-172°C.

- 5.
- 10.
- Se agita una mezcla de 14 g de 8-cloro-10-(2-fluorofenil)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indol-1-ona y 50 cc de 2-dimetilaminoetilamina y se somete a reflujo durante 20 min. Se separa la amina en exceso bajo presión reducida y se obtienen 15 g de 3-(2-fluorofenil)-N-(2-dimetilaminoetil)-1-hidroxietilindol-2-carboxamida.

EJEMPLO 43

Preparación de clorhidrato de 10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona

- 20.
- Se calienta hasta reflujo una suspensión de 3 g de 10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona en 200 cc de etanol. Después de la adición de 3 cc de ácido clorhídrico concentrado se prosigue el reflujo durante 1 h. Se recogen los cristales que se forman, se lavan con etanol y éter y se secan, lo que da 3,1 g de clorhidrato con un punto de fusión de 327-330°C.

EJEMPLO 44

Se preparan, en la forma convencional, cápsulas de la composición siguiente:



419 0219

Por cápsula de 350 mg

- |    |                                  |        |
|----|----------------------------------|--------|
|    | 10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)- |        |
|    | -7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)- |        |
|    | -ona                             | 250 mg |
| 5. | Laetosa                          | 60 mg  |
|    | Almidón de maíz                  | 35 mg  |
|    | Estearato de magnésico           | 5 mg   |

EJEMPLO 45

- Se preparan, en la forma convencional, pastillas de la composición siguiente:

Por pastilla de 535 mg

- |     |                                   |        |
|-----|-----------------------------------|--------|
|     | 10-cloro-5-(2-dimotilaminoetil)-  |        |
|     | 7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-   |        |
|     | -ona                              | 200 mg |
| 15. | Dihidrato de fosfato dicálcico    |        |
|     | (sin moler)                       |        |
|     | Almidón de maíz                   |        |
|     | FD y C Yellow nº 5 - Laca de alu- |        |
|     | minio 25%                         | 2 mg   |
| 20. | Durkee 117                        | 25 mg  |
|     | Estearato cálcico                 | 3 mg   |

EJEMPLO 46

- Se preparan, en la forma convencional, cápsulas de la composición siguiente:

- |     |                                  |                              |
|-----|----------------------------------|------------------------------|
| 25. |                                  | <u>Por cápsula de 210 mg</u> |
|     | 10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)- |                              |
|     | -7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)- |                              |
|     | -ona                             | 50 mg                        |
|     | Lactosa                          | 125 mg                       |



Almidón de maíz 419019 30 mg  
Talco 5 mg

EJEMPLO 47

5. Se preparan, en la forma convencional, pastillas de la composición siguiente:

Por pastilla de 225 mg

10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-  
-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-  
-ona 25 mg  
10. Dihidrato de fosfato dicálcico  
(sin moler) 175 mg  
Almidón de maíz 24 mg  
Estearato magnésico 1 mg

EJEMPLO 48

15. Se preparan, en la forma convencional, pastillas de la composición siguiente:

Por pastilla de 410 mg

10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-  
-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-  
20. -ona 100 mg  
Lactosa 202 mg  
Almidón de maíz 80 mg  
Almidón de maíz prehidrolizado 20 mg  
Estearato cálcico 8 mg

25. EJEMPLO 49

Se preparan, en la forma convencional, pastillas de la composición siguiente:

Por pastilla de 650 mg

10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-



4190219

-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-

	-ona	500 mg
	Almidón de maíz	30 mg
	Lactosa	88 mg
5.	Gelatina	12 mg
	Talco	15 mg
	Estearato magnésico	5 mg

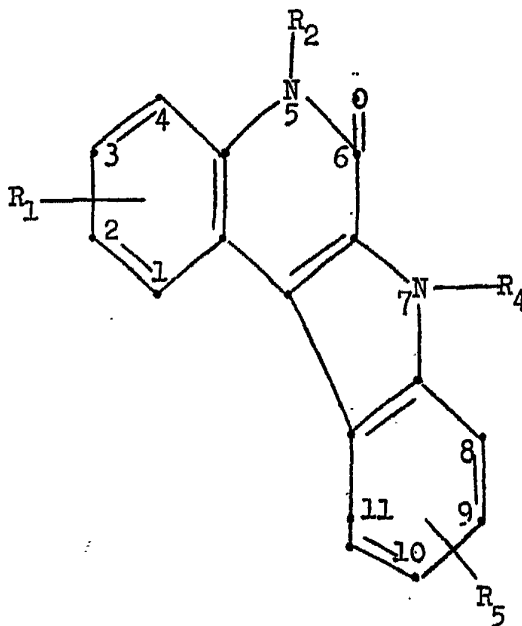
= . =

REIVINDICACIONES

10. 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 292.193, depositada el 25 de Septiembre de 1972.

15. 1. Procedimiento para la preparación de compuestos policíclicos de la fórmula

20.



25.

en la que

R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno, alquilo inferior, alqueno in-



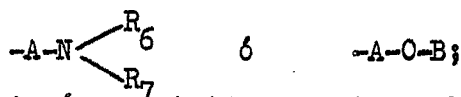


419019

ferior o un radical de la fórmula



5. donde S es un alquileno inferior de cadena rec-  
ta con 1 a 7 átomos de carbono que puede com-  
portar uno o mas substituyentes de alquilo in-  
ferior, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son hidrógeno, alquilo infe-  
rior, hidroxialquilo inferior o haloalquilo  
inferior, o tomados junto con el átomo de ni-  
trógeno, son un grupo heterocíclico de 5 ó 6  
10. miembros con otro heteroátomo, a lo sumo, que  
puede ser azufre, oxígeno o nitrógeno y B es  
hidrógeno, alquilo inferior o alcenoilo in-  
ferior; siempre que por lo menos uno de R<sub>2</sub> ó  
15. R<sub>4</sub> sea un radical de la fórmula



R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> son hidrógeno, trifluorometilo, halógeno, al-  
quilo inferior, alcoxilo inferior, amino, cian-  
no. o nitro;

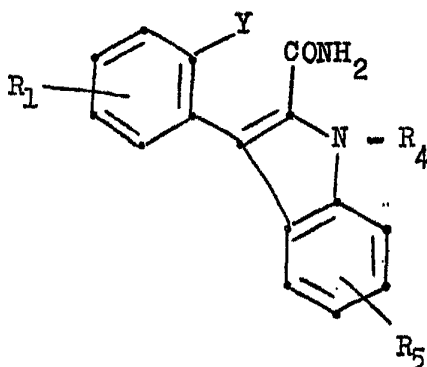
20. así como los omega-N-oxidos de estos compuestos y las  
sales de adición de estos compuestos con ácidos, carac-  
terizado porque se hace reaccionar un compuesto de la  
fórmula





24 SEP. 1974

419019



II

5.

en la que

Y es un grupo partiente y

10.

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado antes indicado, y porque, si se desea, se convierte un compuesto de la fórmula I en un omega-N-óxido o una sal de adición con un ácido.

15.

2. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización se prefieren como compuestos de la fórmula II aquéllos en donde la cadena de alquileo inferior A contenida en el grupo R<sub>2</sub> o R<sub>4</sub> contiene de 2 a 7 átomos de carbono.

20.

3. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II con una base fuerte en presencia de un disolvente inerte a una temperatura comprendida entre unos 100°C y unos 200°C.

25.

4. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque en una forma particular de su realización se utiliza un compuesto de la fórmula

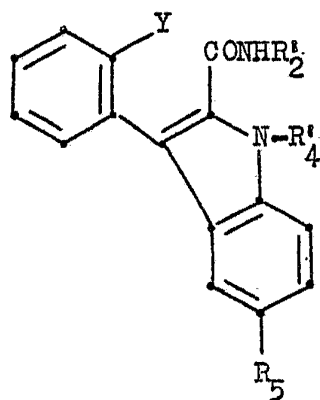




24 SEP

419019

5.



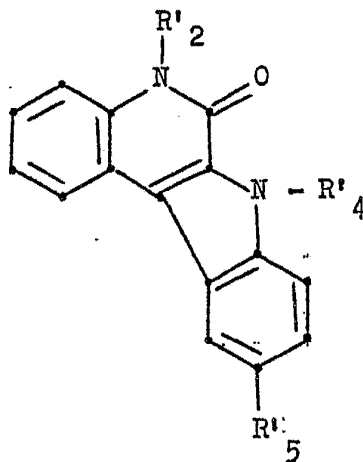
en la que

10.

$R'_2, R'_4, R'_5$  e Y tienen el significado indicado antes,

como material de partida de la fórmula II, para la formación de los compuestos de la fórmula general con la estructura

15.



I'a

en la que

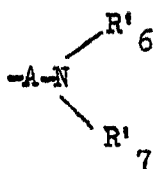
20.

$R'_2$  y  $R'_4$  son, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior, alquilenos inferiores o





419019



donde A es un alquileo inferior

5.

de cadena recta con 1 a 7 átomos de carbono que puede comportar uno o más substituyentes de alquilo inferior, y R'<sub>6</sub> y R'<sub>7</sub> son, independientemente, hidrógeno o alquilo inferior, o tomados junto con el átomo de nitrógeno, son un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros con otro heteroátomo, a lo sumo, que puede

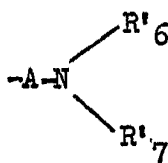
10.

ser azufre, oxígeno o nitrógeno; y

R'<sub>5</sub> es nitro, halógeno, de preferencia cloro o trifluorometilo; siempre que uno R'<sub>2</sub> o

R'<sub>4</sub> sea un radical de la fórmula

15.



o sus sales de adición con ácidos.

20.

5. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque en otra forma particular de su realización se utiliza como material de partida un compuesto de la fórmula II en donde R<sub>2</sub> es 2-dimetilaminometilo y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son hidrógeno, para la formación de 5-(2-dimetilamino)-7H-indolo [2,3-c]-quinolin-6(5H)-ona.

25.

6. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque





4192019 SEP

- en otra forma particular de su realización se utiliza como material de partida un compuesto de la fórmula II, en donde  $R_2$  y  $R_5$  son hidrógeno y  $R_4$  es 2-dietilaminoetil, para la formación de 7-(2-dietilaminoetil)-7H-indolo
5. [2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.
7. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 ó la 4, caracterizado porque en otra forma particular de su realización se utiliza como material de partida un compuesto de la fórmula II, en donde  $R_5$  es cloro, para la formación de un compuesto de la fórmula I'a, en donde  $R_5$  es cloro.
10. 8. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 ó la 7, caracterizado porque en otra forma particular de su realización se utiliza 5-cloro-N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida como material de partida de la fórmula II, para la formación de 10-cloro-5-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.
15. 9. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o la 7, caracterizado porque en otra forma particular de su realización se utiliza 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-N-(2-metilaminoetil)-indol-2-carboxamida como material de partida de la fórmula II, para la formación de 10-cloro-5-(2-metilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.
20. 10. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o la 7, caracterizado porque en otra forma particular de su realización se utiliza N-(2-aminoetil)-5-cloro-3-(2-fluorofenil)-indol-2-carboxamida como mate-
- 25.



419019

24 SET.



rial de partida de la fórmula II, para la formación de 10-cloro-5-(2-aminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.

5. 11. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o la 7, caracterizado porque en otra forma particular de su realización se utiliza como material de partida un compuesto de la fórmula II, en donde  $R_2$  es hidrógeno,  $R_4$  es 2-dimetilaminoetilo y  $R_5$  es un átomo de cloro en la posición 10, para la formación de 10-cloro-7-(2-dimetilaminoetil)-7H-indolo[2,3-c]quinolin-6(5H)-ona.

10.

12. Procedimiento para la preparación de compuestos policíclicos.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 87 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 24 SET. 1973

p. a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO

