

15



PATENTE DE INVENCION

Br. 136.

423288

Int. Cl.²: C07D//A61K

Memoria Descriptiva

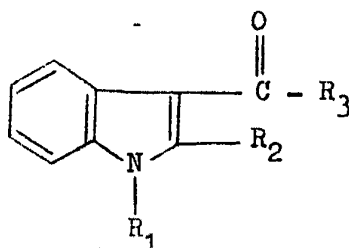
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL INDOL

Solicitante: LABAZ, entidad francesa, residente en Avenue Pierre
1er. de Serbie, 39, 75008-PARIS, Francia

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados del indol que poseen actividad farmacológica.

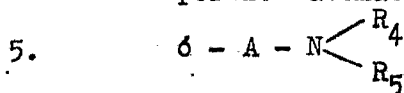
Los derivados del indol obtenidos por la presente invención, tienen la fórmula general:



I



en la que R_1 representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado con no más de 6 átomos de carbono, un grupo bencilo opcionalmente sustituido en la porción aromática por un átomo de cloro o un grupo metoxi,



en donde A representa una cadena alquilenos de 2 a 6 átomos de carbono y R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un grupo alquilo con 1 a 5 átomos de carbono, o R_4 y R_5 junto con el átomo de nitrógeno forman un grupo piperidino, pirrolidino o morfolino;

10. R_2 representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciclohexilo ó un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de fluor, cloro o bromo, o un grupo metoxi; y R_3 representa un grupo 2-piridilo, 3-piridilo ó 4-piridilo.

15. Dentro del alcance de la invención, está también la producción de sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de fórmula I.

20. Como más adelante se demostrará, se ha encontrado que los compuestos obtenidos por la invención poseen una notable actividad fibrinolítica, poseyendo también algunos de ellos una actividad anti-inflamatoria pronunciada.

Los compuestos obtenidos por la invención son útiles por lo tanto para inducir fibrinólisis o tratar estados inflamatorios en un mamífero, mediante administración al mismo de

423283

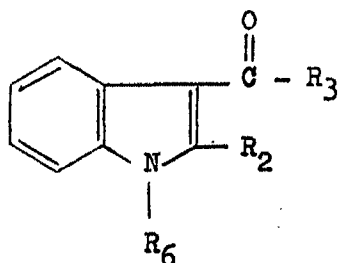


- 3 -

por lo menos un indol como anteriormente se ha definido.

El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula I, comprende condensar, en un medio orgánico inerte, por ejemplo dimetilformamida, hexametilfosforamida o tolueno, un derivado de indol de fórmula general:

5.



II

en la que R_2 y R_3 se definen como anteriormente y R_6 representa un metal alcalino, preferiblemente sodio o potasio, con un compuesto de fórmula general:

10.

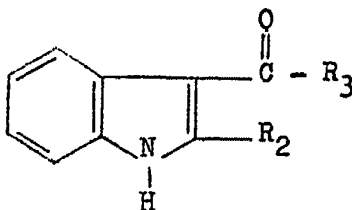


III

en la que R_1 se define como anteriormente y X representa un átomo de cloro, bromo o yodo, para formar el derivado de indol de fórmula I, deseado, tras lo cual, y si se desea, este derivado se puede hacer reaccionar con un ácido orgánico o inorgánico para suministrar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

15.

Los compuestos de fórmula II pueden obtenerse por reacción de un derivado del indol de fórmula:



IV

7/10/66



en la que R_2 y R_3 se definen como anteriormente, con una amida o hidruro de metal alcalino, siendo preferiblemente el metal alcalino sodio o potasio.

5. Los compuestos de fórmula IV son ya compuestos conocidos, habiendo sido descritos en la Patente británica No. 1.318.300, o pueden prepararse a partir de los correspondientes indoles 2-sustituídos mediante el método descrito en dicha patente británica.

10. Los derivados de indol obtenidos por la invención han demostrado poseer útiles propiedades farmacológicas en el cuerpo animal y en particular una actividad fibrinolítica marcada. Algunos compuestos de la invención poseen también una actividad anti-inflamatoria pronunciada.

15. La actividad fibrinolítica hace que estos compuestos sean probablemente valiosos para el tratamiento de estados trombo-embólicos.

20. Para el tratamiento de los estados trombo-embólicos, la técnica empleada hasta el presente está basada en los anticoagulantes. Este tipo de medicación, aunque satisfactorio en un cierto grado, no se efectúa sin embargo en ausencia de cierto peligro. A la hora de describir el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, C. RABY realza este hecho en su libro "Biologie des Hemorragies et des Thromboses" (Masson & Cie, 1966). En relación con los anticoagulantes, dicho señor establece: "Cuando dichos compuestos se administran en dosis

25.

423288



- 5 -

- insuficientes, los mismos no tienen efecto y su protección es puramente ilusoria. Cuando se administran con exceso pueden llegar a ser peligrosos y causar complicaciones hemorrágicas que a veces son fatales. Cuando dichos anticoagulantes son mal elegidos, pueden ser inútiles y peligrosos". En adición, este mismo autor recomienda que con el fin de combatir estados incipientes o existentes de trombosis, la terapia más lógica debería emplear sustancias que son directamente trombolíticas. Por lo tanto, puede llegarse a la conclusión razonada de que constituye una materia de gran importancia la investigación de un agente capaz de combatir estados trombo-embólicos a través del medio de acción fibrinolítica. A este respecto, puede añadirse que los compuestos fibrinolíticos de la invención ejercen un efecto disolvente directo sobre los trombos al nivel de la pared vascular.
- 5.
- 10.
- 15.

Ya son conocidos los compuestos de una estructura similar a la de los compuestos representados por la fórmula I anterior, en especial indoles que tienen un grupo piridil-carbonilo en la posición 3 y que poseen propiedades fibrinolíticas, habiendo sido publicados dichos compuestos en la Patente británica No. 1.318.300.

20.

Se ha encontrado ahora, y según la presente invención, que es posible incrementar a un grado considerable la actividad fibrinolítica de las (3-indolil)piridilcetonas 2-sustituídas descritas en la Patente británica No. 1.318.300,

25.



reemplazando el hidrógeno del nitrógeno indólico con un grupo R_1 como anteriormente se ha definido. Se ha observado que la sustitución de estas 3-indolil-piridil cetonas en la posición I del grupo indolilo convierte a los compuestos así sustituidos en una cantidad tan grande como 15 veces más fibrinolíticos que los correspondientes indoles que no llevan sustituyente alguno en la posición 1.

Este descubrimiento inesperado y bastante inexplicable ha hecho posible la preparación de cierto número de compuestos fibrinolíticos que corresponden a la fórmula I anterior, cuyos compuestos constituyen una valiosa fuente de sustancias potencialmente poderosas para el tratamiento de síndromes trombo-embólicos. Ejemplos de tales compuestos son: (1-metil-2-isopropil-3-indolil) (4-piridil) cetona (1- γ -piperidinopropil-2-isopropil-3-indolil) (2-piridil) cetona, y [1- β -dimetilaminoetil-2-(4-metoxi-fenil)-3-indolil] (3-piridil) cetona, así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Algunos de los compuestos obtenidos según la invención, han resultado poseer actividad anti-inflamatoria que es mucho más intensa que la del ácido acetilsalicílico, si bien es inferior a la actividad mostrada por la indometacina, que constituye uno de los agentes antiinflamatorios más potentes conocido hasta el presente. Sin embargo, los compuestos obtenidos por la invención son considerablemente menos tóxicos y



tienen una acción productora de úlceras mucho más debil que la indometacina. Por lo tanto, resulta posible, con los compuestos de la invención, incrementar la dosis de compuesto activo sin que por ello se produzca un incremento de acción irritante o de toxicidad. Con respecto a la actividad anti-inflamatoria, el compuesto preferido de la invención es (1-metil-2-isópropil-3-indolil) (3-piridil)cetona.

5. Se han realizado experimentos farmacológicos con vista a determinar la actividad fibrinolítica de los compuestos de fórmula I. El procedimiento seguido fué el de Todd (J. Pathol. Bacter. 78, 281, 1959) adaptado a la vena cava inferior de la rata, como se describe en Arzn. Forschung, 20, 358, 1970.

10. En estos experimentos, se utilizó una sola dosis de 100 mg/kg de cada compuesto en mezcla con un diluyente o excipiente, administrada intraperitonealmente.

15. Se dividieron en dos grupos ratas macho que pesaban 150 - 200 g y que habían permanecido sin recibir alimento alguno durante 24 horas. Los animales de un grupo fueron suministrados con la dosis antes indicada del compuesto a ensayar. Los animales del otro grupo, que constituía el grupo de control, fueron tratados del mismo modo exactamente que los animales del ensayo con la excepción de que el compuesto activo presente en la dosis administrada a los animales del ensayo fue reemplazado por una cantidad equivalente del diluyente

20.

25.



o excipiente empleado en la dosis.

- Transcurridos 40 minutos, los animales tratados fueron sacrificados simultáneamente con los animales de control, extrayéndose inmediatamente las venas; las cuales se enjuagaron con una solución salina fisiológica, se congelaron y se cortaron en piezas que tenían un espesor de 20 micras. Sobre cada pieza, se formó una película de fibrina mediante la aplicación de una solución fibrinógena bovina, rica en plasminógeno, y de una solución de trombina.
- 5.
10. Los preparados fueron incubados a 37°C durante 30 minutos, tiempo que los experimentos preliminares habían demostrado ser el periodo de incubación más adecuado. La totalidad de los preparados fueron fijados entonces con una solución al 10 % de formol neutro, manchados con hematoxilina de Harris y cubiertos con gelatina. El examen microscópico reveló tres grados de reacción especialmente:
15. Valor = 0: La película de fibrina permaneció intacta.
- Valor = 1: Las zonas de lisis en el endotelio estaban diseminadas.
20. Valor = 2: Las zonas de lisis eran más grandes y más o menos unidas.
- Valor = 3: La fibrina en contacto con el endotelio estaba casi completamente descompuesta.
25. El índice fibrinolítico representa la media de los valores de las reacciones obtenidos para cada incubación.

423288

- 9 -



La siguiente Tabla expresa en porcentaje el incremento medio de efecto fibrinolítico obtenido con los compuestos ensayados, en comparación con los resultados observados en los animales de control.

R ₁	R ₂	R ₃	Indice fibrinolítico en %
metilo	isopropilo	2-piridilo	+ 105
β-dimetilaminoetilo	isopropilo	2-piridilo	+ 21
γ-piperidinopropilo	isopropilo	2-piridilo	+ 123
β-piperidinoetilo	isopropilo	3-piridilo	+ 77
n-propilo	isopropilo	3-piridilo	+ 25
β-dimetilaminoetilo	isopropilo	3-piridilo	+ 24
γ-piperidinopropilo	isopropilo	3-piridilo	+ 18
metilo	isopropilo	4-piridilo	+ 165
β-dimetilaminoetilo	isopropilo	4-piridilo	+ 44
γ-dimetilaminopropilo	isopropilo	4-piridilo	+ 30
β-dimetilaminoetilo	n-propilo	2-piridilo	+ 50
γ-dimetilaminopropilo	n-propilo	2-piridilo	+ 66
β-dimetilaminoetilo	4-cloro-fenilo	3-piridilo	+ 40
β-dimetilaminoetilo	4-cloro-fenilo	4-piridilo	+ 42
β-piperidinoetilo	4-cloro-fenilo	4-piridilo	+ 50
β-dimetilaminoetilo	4-fluor-fenilo	4-piridilo	+ 50
β-dimetilaminoetilo	4-fluor-fenilo	3-piridilo	+ 90
γ-dimetilaminopropilo	4-fluor-fenilo	3-piridilo	+ 75



R ₁	R ₂	R ₃	Indice fibrinolítico en %
γ-dimetilaminopropilo	fenilo	2-piridilo	+ 46
γ-dimetilaminopropilo	fenilo	3-piridilo	+ 46
β-dimetilaminoetilo	fenilo	2-piridilo	+ 50
β-dimetilaminoetilo	fenilo	3-piridilo	+ 96
β-dimetilaminoetilo	4-metoxi-fenilo	2-piridilo	+ 45
β-dimetilaminoetilo	4-metoxi-fenilo	3-piridilo	+133
β-dimetilaminoetilo	4-metoxi-fenilo	4-piridilo	+ 42

Se llevó a cabo el mismo ensayo con los dos compuestos (2-isopropil-3-indolil)(3- y 4-piridil)cetonas, a una dosis de 10 mg/kg, y se obtuvieron índices fibrinolíticos de + 5 % y + 10 % respectivamente. Un ensayo similar, efectuado con 100 mg/kg de (2-n-propil-3-indolil)(2-piridil) cetona y (2-fenil-3-indolil)(3-piridil) cetona, revelaron unos índices fibrinolíticos de + 2 % y + 20 % respectivamente.

La comparación de estos resultados con los obtenidos con los correspondientes derivados N-sustituídos indicados en la Tabla anterior, debería sugerir que los N-sustituyentes empleados pueden jugar un papel útil en la intensificación del efecto fibrinolítico.

La actividad anti-inflamatoria de los compuestos de la invención fué determinada en la rata por medio de ensayos

426233



- 11 -

de JANSSEN, que implica el empleo de carragenina como agente inflamatorio.

5. En la aponeurosis plantar de las patas traseras de un grupo de ratas hembra, se inyectaron 0,05 ml de una suspensión al 1 % de carragenina, 1 hora después de haberse administrado por vía oral el compuesto a ensayar. Se midió el tamaño de la pata mediante un pletismógrafo, tanto antes como 3 horas después de la administración de la carragenina. La actividad anti-inflamatoria fué calculada como el porcentaje de reducción del edema resultante en comparación con los animales de control que había recibido la misma dosis de carragenina pero sin agente anti-inflamatorio. El valor AD₅₀ fué tomado como la cantidad de compuesto requerida para asegurar una reducción del 50 % del edema.

10. Los experimentos realizados con (1-metil-2-isopropil-3-indolil)(3-piridil) cetona (denominada de aquí en adelante Compuesto A) en comparación con indometacina, fenilbutazona y ácido acetilsalicílico, dieron los siguientes resultados:

Compuesto	AD ₅₀ (mg/kg)
20. Compuesto A	15
Indometacina	4
Fenilbutazona	22
Acido acetilsalicílico	110

25. Estas cifras demuestran que la indometacina es un agente anti-inflamatorio más potente que el Compuesto A y que

la fenilbutazona y ácido acetilsalicílico son menos activos que el Compuesto A.

5. Sin embargo, se ha encontrado que el Compuesto A es menos tóxico que la indometacina y fenilbutazona. Por ejemplo, el valor LD₅₀ de la indometacina resultó ser de 22,5 mg/kg en la rata por vía intragástrica y de 750 mg/kg el de la fenilbutazona. En contra de estas cifras, se encontró que el valor LD₅₀ del Compuesto A, en las mismas condiciones, fué de 2.400 mg/kg.

10. Esto significa que el Compuesto A puede administrarse en dosis más elevadas y durante periodos de tiempo más largos que la indometacina o fenilbutazona, sin producirse efectos secundarios indeseables.

15. Como otro medio para evaluar la utilidad de los compuestos de la invención como agentes anti-inflamatorios, en comparación con las tres sustancias antes indicadas, se llevaron a cabo experimentos sobre ratas que no habían recibido alimento alguno, al objeto de determinar el grado en el cual los compuestos estudiados producían úlceras gástricas en los animales así tratados. Estos experimentos demostraron que la indometacina, como sustancia productora de úlceras, era 60 veces más irritante que el Compuesto A, mientras que la fenilbutazona y el ácido acetilsalicílico eran, respectivamente, 2 y 1,5 veces tan irritantes como el Compuesto A. Se calculó también un índice comparando la dosis media productora de úlceras, expresada

20.

25.

423288

- 13 -



en mg/kg, con el valor AD_{50} , en mg/kg, encontrado en el ensayo de JANSSEN.

Las cifras de índices obtenidas para el Compuesto A así como para la indometacina, fenilbutazona y ácido acetilsalicílico, se ofrecen a continuación:

5.

<u>Compuesto</u>	<u>Índice</u>
Compuesto A	20
Indometacina	1,3
Fenilbutazona	7
10. Acido acetilsalicílico	2

Estas cifras demuestran que la dosis irritante está bastante más alejada de la dosis anti-inflamatoria en el caso del Compuesto A que en el caso de la indometacina, fenilbutazona o ácido acetilsalicílico.

15. Se llevaron a cabo también, en ratas y ratones, un cierto número de ensayos de toxicidad, en particular de ensayos de toxicidad aguda.

En la rata, se encontró que el valor LD_{50} del Compuesto A, administrado por vía intraperitoneal, era de 425 mg/kg, mientras que el valor LD_{50} en el ratón era de 3.250 mg/kg y 900 mg/kg por vía intraperitoneal e intragástrica, respectivamente. Estos resultados fueron obtenidos después de 7 días de observación. Puesto que la dosis farmacológica activa normal se encuentra en la región de 15 mg/kg, puede verse que las dosis tóxicas se encuentran en un nivel bastante superior a esta

20.

25.

405288



- 14 -

cantidad, lo cual significa que existe un margen de seguridad muy amplio.

Otros ensayos de toxicidad realizados con (1- γ -dimetilaminopropil-2-isopropil-3-indóvil)(3-piridil) cetona, dieron lugar a un valor LD₅₀ superior a 2.000 mg/kg por vía intragástrica en la rata.

Podrá apreciarse que para el empleo terapéutico, los compuestos de la invención se administrarán normalmente en forma de una composición farmacéutica o veterinaria que comprende, como ingrediente activo esencial, al menos un compuesto de fórmula I o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable, en asociación con un vehículo farmacéutico para dicho compuesto activo. El vehículo puede ser un diluyente o excipiente sólido o líquido del tipo normalmente empleado en la producción de medicamentos listos para su empleo, por ejemplo, agua destilada, cloruro sódico, lactosa, talco, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, sílice coloidal, ácido algínico, gelatina, polivinilpirrolidona, estearato de polioxi-etilenglicol, propilenglicol, palmitato de isopropilo o carboximetilcelulosa sódica. La composición puede prepararse en una forma adecuada al modo deseado de administración, el cual puede ser por vía oral, rectal o parenteral, o por administración local.

Convenientemente, para su empleo clínico, la composición se prepara en forma de una unidad de dosificación adaptada al modo deseado de administración. La unidad de dosificación



puede ser, por ejemplo, una tableta, píldora, polvo envasado, cápsula o supositorio, o una cantidad discreta de un jarabe, crema, unguento, suspensión o solución. La cantidad de ingrediente activo en cada unidad de dosificación será tal que para cada administración terapéutica se requieran una o más unidades.

5.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

Preparación de (1-metil-2-isopropil-3-indolil) (3-piridil)-
cetona

10.

En un matríz equipado con un agitador mecánico, un condensador vertical, un embudo de goteo y un termómetro, se introdujeron 25 ml de dimetilformamida y 1,44 g de una suspensión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral. A esta mezcla se añadió, gota a gota, y a una temperatura de 35°C, una solución de 5,2 g de (2-isopropil-3-indolil) (3-piridil) cetona en 35 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se agitó a 35°C durante 1 hora hasta completar la formación del derivado sódico de (2-isopropil-3-indolil) (3-piridil) cetona, añadiéndose

15.

se a continuación, gota a gota, 4,25 g de yoduro de metilo. La agitación se continuó durante 20 horas a una temperatura de 40°C, tras lo cual el medio de reacción se vertió en agua. La mezcla resultante se extractó con diclorometano, se evaporó el disolvente y el residuo se recristalizó en heptano.

20.

De este modo, se obtuvieron 1,7 g de (1-metil-2-iso-

25.

423288

- 16 -



propil-3-indolil) (3-piridil) cetona, p.f. 114°C, lo que representa un rendimiento del 30,9 %. Siguiendo el mismo método que el descrito anteriormente pero utilizando los productos de partida adecuados, se prepararon los compuestos siguientes:

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>
5.	(1,2-dimetil-3-indolil) (3-piridil) cetona	90
	(1-etil-2-metil-3-indolil) (3-piridil) cetona	98
	(1-metil-2-isopropil-3-indolil) (2-piridil) cetona	75
	(1-metil-2-isopropil-3-indolil) (4-piridil) cetona	106
10.	(1-etil-2-isopropil-3-indolil) (3-piridil) cetona	80
	(1-etil-2-isopropil-3-indolil) (2-piridil) cetona	125
	(1-etil-2-isopropil-3-indolil) (4-piridil) cetona	98
	(1-n-propil-2-isopropil-3-indolil) (3-piridil) cetona	94
	(1-n-butil-2-isopropil-3-indolil) (3-piridil) cetona	63
15.	(1-n-hexil-2-isopropil-3-indolil) (3-piridil) cetona	P.E. 190 - 195 (0,01 mm/Hg) $n_D^{20} = 1,5997$
	Hidrocloruro de (1-metil-2-n-propil-3-indolil)(2-piridil) cetona	130
	(1-metil-2-n-propil-3-indolil) (4-piridil) cetona	104
	(1-metil-2-etil-3-indolil) (3-piridil) cetona	87

49 3288



- 17 -

<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>
(1-metil-2-n-propil-3-indolil) (3-piridil) cetona	104
(1-metil-2-isobutil-3-indolil) (3-piridil) cetona	111 - 112
(1-metil-2-isobutil-3-indolil) (2-piridil) cetona	67
5. (1-metil-2-isobutil-3-indolil) (4-piridil) cetona	123
(1-metil-2-ciclohexil-3-indolil) (4-piridil) cetona	148

EJEMPLO 2Preparación de (1-metil-2-n-butil-3-indolil)(3-piridil) cetona

- En un matr az equipado con un agitador mecánico, un condensador vertical, un embudo de goteo y un termómetro, se
10. introdujeron 40 ml de tolueno seco y 2,7 g de una suspensión al 50 % de sodamida en tolueno. A esta mezcla se añadió, gota a gota, una solución de 6,5 g de (2-n-butil-3-indolil)(3-piridil) cetona en 40 ml de tolueno seco y 20 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se calentó a 100 C y a esta temperatura se mantuvo hasta el cese de desprendimiento de amoniaco.
15. La mezcla se enfrió a 0 C y se añadieron entonces al medio de reacción, gota a gota, 4,9 g de yoduro de metilo. Esta mezcla se llevó a temperatura ambiente y se mantuvo la agitación durante 20 horas. El medio de reacción fué vertido entonces en
20. agua y extractado con dicloroetano. El disolvente fué evaporado y el residuo obtenido se recristalizó en heptano.

De esta manera, se obtuvieron 4,8 g de (1-metil-2-



n-butyl-3-indolyl)(3-pyridyl) cetona, p.f. 89-90°C, lo que representa un rendimiento del 71,6 %.

EJEMPLO 3

Preparación de oxalato de (1-γ-piperidinopropil-2-isopropil-3-indolil)(3-piridil) cetona

5. En un matr az equipado con un agitador mecánico, un condensador vertical, un embudo de goteo y un termómetro, se introdujeron 25 ml de dimetilformamida y 1,25 g de una suspensión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral. A esta mezola se a nadi , gota a gota y a una temperatura de 35°C, una solución de 6,6 g de (2-isopropil-3-indolil)(3-piridil) cetona en 35 ml de dimetilformamida. El medio de reacción fué agitado durante 1 hora a 35°C, hasta completar la formación del derivado sódico de (2-isopropil-3-indolil)(3-piridil) cetona y a conti-
10. nuaci n se a nadi ron, gota a gota, 4,8 g de 1-piperidino-3-cloro-propano. La agitación se mantuvo durante 15 horas a una temperatura de 40°C; la mezcla de reacción se vertió en agua. La mezcla fué acidificada con una solución diluida de ácido clorhídrico y extractada con dicloroetano. La fase acuosa se
15. alcalinizó y extractó con dicloroetano. Se recogieron las fracciones orgánicas y se evaporaron bajo un elevado vació el disolvente y las fracciones volátiles. El aceite residual fué recibido en éter y el oxalato requerido se precipitó a nadiendo una solución et rea de ácido oxálico. El precipitado fue fil-
20. trado y recristalizado en etanol absoluto. De este modo, se ob-
- 25.



tuvieron 8,4 g de oxalato de (1- γ -piperidinopropil-2-isopropil-3-indolil)(3-piridil) cetona, p.f. 218°C, que representa un rendimiento del 70,5 %.

5. Siguiendo el mismo método que el descrito anteriormente, pero utilizando los productos de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>
	Dioxalato de (1- β -dimetilaminoetil-2-isopropil-3-indolil)(4-piridil)cetona	176
	Oxalato de (1- β -dimetilaminoetil-2-isopropil-3-indolil)(3-piridil)cetona	220
10.	Oxalato de (1- β -piperidinoetil-2-isopropil-3-indolil)(3-piridil)cetona	252
	Oxalato de (1- β -morfolinoetil-2-isopropil-3-indolil)(3-piridil)cetona	250
	Sesquioxalato de (1- γ -dimetilaminopropil-2-isopropil-3-indolil)(3-piridil)cetona	180
	Oxalato de (1- γ -dimetilaminopropil-2-isopropil-3-indolil)(4-piridil)cetona	232
	Oxalato de (1- γ -dimetilaminopropil-2-isopropil-3-indolil)(2-piridil)cetona	200
15.	Oxalato de (1- β -dimetilaminoetil-2-isopropil-3-indolil)(2-piridil)cetona	230
	Oxalato de (1- γ -piperidinopropil-2-isopropil-3-indolil)(2-piridil)cetona	215
	Oxalato de (1- γ -dimetilaminopropil-2-n-propil-3-indolil)(2-piridil)cetona	170
	Oxalato de (1- β -dimetilaminoetil-2-n-propil-3-indolil)(2-piridil)cetona	202
	Oxalato de (1- β -dimetilaminoetil-2-fenil-3-indolil)(2-piridil)cetona	156



	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>
	(1- γ -dimetilaminopropil-2-fenil-3-indolil) (2-piridil) cetona	88
	Oxalato de (1- β -dimetilaminoetil-2-fenil-3-indolil) (3-piridil) cetona	232
	Sesquioxalato de (1- γ -dimetilaminopropil-2-fenil-3-indolil) (3-piridil) cetona	188
5.	Sesquioxalato de (1- β -dimetilaminoetil-2-fenil-3-indolil) (4-piridil) cetona	222
	Sesquioxalato de (1- γ -dimetilaminopropil-2-fenil-3-indolil) (4-piridil) cetona	198
	Oxalato de (1- β -dimetilaminoetil-2-(4-fluor-fenil)-3-indolil) (2-piridil) cetona	188
	Oxalato de (1- γ -dimetilaminopropil-2-(4-fluor-fenil)-3-indolil) (2-piridil) cetona	142
	Sesquioxalato de (1- β -dimetilaminoetil-2-(4-fluor-fenil)-3-indolil) (3-piridil) cetona	160
10.	Sesquioxalato de (1- γ -dimetilaminopropil-2-(4-fluor-fenil)-3-indolil) (3-piridil) cetona	176
	Sesquioxalato de (1- β -dimetilaminoetil-2-(4-fluor-fenil)-3-indolil) (4-piridil) cetona	230
	Sesquioxalato de (1- γ -dimetilaminopropil-2-(4-fluor-fenil)-3-indolil) (4-piridil) cetona	212
	Sesquioxalato de (1- β -dimetilaminoetil-2-(4-cloro-fenil)-3-indolil) (2-piridil) cetona	175
	Sesquioxalato de (1- γ -dimetilaminopropil-2-(4-cloro-fenil)-3-indolil) (2-piridil) cetona	135
15.	(1- β -dimetilaminoetil-2-(4-cloro-fenil)-3-indolil) (3-piridil) cetona	135

423288



- 21 -

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>
	γ -1-dimetilaminopropil-2-(4-cloro-fenil)-3-indolil / (3-piridil) cetona	132
	Dioxalato de β -1-dimetilaminoetil-2-(4-cloro-fenil)-3-indolil / (4-piridil) cetona	220
	Oxalato de γ -1-dimetilaminopropil-2-(4-cloro-fenil)-3-indolil / (4-piridil) cetona	206
5.	β -1-piperidinoetil-2-(4-cloro-fenil)-3-indolil / (4-piridil) cetona	161
	Sesquioxalato de γ -1-piperidinopropil-2-(4-cloro-fenil)-3-indolil / (4-piridil) cetona	218
	Sesquioxalato de β -1-dimetilaminoetil-2-(4-metoxi-fenil)-3-indolil / (2-piridil) cetona	164
	Oxalato de γ -1-dimetilaminopropil-2-(4-metoxi-fenil)-3-indolil / (2-piridil) cetona	135
	Dioxalato de β -1-dimetilaminoetil-2-(4-metoxi-fenil)-3-indolil / (3-piridil) cetona	206
10.	Dioxalato de γ -1-dimetilaminopropil-2-(4-metoxi-fenil)-3-indolil / (3-piridil) cetona	188
	Oxalato de β -1-dimetilaminoetil-2-(4-metoxi-fenil)-3-indolil / (4-piridil) cetona	190
	Oxalato de γ -1-dimetilaminopropil-2-(4-metoxi-fenil)-3-indolil / (4-piridil) cetona	244
	Dioxalato de β -1-dimetilaminoetil-2-(2-metoxi-fenil)-3-indolil / (4-piridil) cetona	210
	Sesquioxalato de γ -1-dimetilaminopropil-2-(2-metoxi-fenil)-3-indolil / (4-piridil) cetona	207
15.	Dioxalato de β -1-dimetilaminoetil-2-(4-bromo-fenil)-3-indolil / (3-piridil) cetona	203
	Dioxalato de γ -1-dimetilaminopropil-2-(4-bromo-fenil)-3-indolil / (3-piridil) cetona	190
	Dioxalato de β -1-dimetilaminoetil-2-(4-bromo-fenil)-3-indolil / (4-piridil) cetona	218
	Oxalato de β -1-dimetilaminoetil-2-(2-metoxi-fenil)-3-indolil / (2-piridil) cetona	216

423288

- 22 -



	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión,</u> °C
	Oxalato de $\sqrt{1-\gamma}$ -dimetilaminopropil-2-(2-metoxi-fenil)-3-indolil/ (2-piridil) cetona	210
5.	Dioxalato de $\sqrt{1-\beta}$ -dimetilaminoetil-2-(2-metoxi-fenil)-3-indolil/ (3-piridil) cetona	162
	Dioxalato de $\sqrt{1-\gamma}$ -dimetilaminopropil-2-(2-metoxi-fenil)-3-indolil/ (3-piridil) cetona	163
	Dioxalato de $\sqrt{1-\beta}$ -dimetilaminoetil-2-(3-metoxi-fenil)-3-indolil/ (3-piridil) cetona	205
10.	Dioxalato de $\sqrt{1-\gamma}$ -dimetilaminopropil-2-(3-metoxi-fenil)-3-indolil/ (3-piridil) cetona	214
	Dioxalato de $\sqrt{1-\beta}$ -dimetilaminoetil-2-(3-metoxi-fenil)-3-indolil/ (4-piridil) cetona	209
15.	Dioxalato de $\sqrt{1-\gamma}$ -dimetilaminopropil-2-(3-metoxi-fenil)-3-indolil/ (4-piridil) cetona	132
	Sesquioxalato de $\sqrt{1-\beta}$ -dimetilaminoetil-2-(3-metoxi-fenil)-3-indolil/ (2-piridil) cetona	140
	Oxalato de $\sqrt{1-\gamma}$ -dimetilaminopropil-2-(3-metoxi-fenil)-3-indolil/ (2-piridil) cetona	120
20.	Oxalato de $\sqrt{1-\beta}$ -dimetilaminoetil-2-(2-cloro-fenil)-3-indolil/ (2-piridil) cetona	196-197
	Dioxalato de $\sqrt{1-\beta}$ -dimetilaminoetil-2-(2-cloro-fenil)-3-indolil/ (3-piridil) cetona	169-171
25.	Sesquioxalato de $\sqrt{1-\beta}$ -dimetilaminoetil-2-(2-cloro-fenil)-3-indolil/ (4-piridil) cetona	213-215
	$\sqrt{1-\beta}$ -dimetilaminoetil-2-(3-cloro-fenil)-3-indolil/ (2-piridil) cetona	
	$\sqrt{1-\beta}$ -dimetilaminoetil-2-(3-cloro-fenil)-3-indolil/ (3-piridil) cetona	
30.	Oxalato de $\sqrt{1-\beta}$ -dimetilaminoetil-2-(3-cloro-fenil)-3-indolil/ (4-piridil) cetona	202-204
	$\sqrt{1-\gamma}$ -dimetilaminopropil-2-(4-bromo-fenil)-3-indolil/ (4-piridil) cetona	

423288



- 23 -

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>
	Oxalato de $\underline{1}$ - β -dimetilaminoetil-2-(4-bromo-fenil)-3-indolil / (2-piridil)-cetona	214
	Oxalato de $\underline{1}$ - -dimetilaminopropil-2-(4-bromo-fenil)-3-indolil / (2-piridil) cetona	190
	Oxalato de (1- β -pirrolidinoetil-2-isopropil-3-indolil) (3-piridil) cetona	248
5.	Sesquioxalato de (1- β -pirrolidinoetil-2-isopropil-3-indolil) (2-piridil) cetona	155

EJEMPLO 4

Preparación de $\underline{1}$ -(4-metoxi-bencil)-2-isopropil-3-indolil / (3-piridil) cetona

10. En un matr az, equipado con agitador mecánico, condensador vertical, embudo de goteo y termómetro, se introdujeron 25 ml de dimetilformamida y 1,44 g de una suspensión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral. A esta mezcla se añadió, gota a gota y a una temperatura de 35 C, una solución de 5,2 g de (2-isopropil-3-indolil) (3-piridil) cetona en 35 ml de dimetilformamida.
15. El medio de reacción se agitó durante 1 hora a 35 C hasta completar la formación del derivado sódico de (2-isopropil-3-indolil) (3-piridil) cetona, tras lo cual se añadieron, gota a gota, 4,7 g de cloruro de p-metoxibencilo. La agitación se mantuvo durante 15 minutos a una temperatura
20. de 40 C y la mezcla se vertió en agua y se extractó con diclorometano. El disolvente fué evaporado y el residuo recristalizado en heptano.

De esta manera, se obtuvieron 0,8 g de $\underline{1}$ -(4-metoxi-



bencil)-2-isopropil-3-indolil/ (3-piridil) cetona, p.f. 190°C, que representa un rendimiento del 10,5 %.

Siguiendo el mismo método que el descrito anteriormente pero empleando los productos de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>
	(1-bencil-2-isopropil-3-indolil) (3-piridil) cetona	128
	(1-(4-cloro-bencil)-2-isopropil-3-indolil) (3-piridil) cetona	134
	(1-(2-cloro-bencil)-2-isopropil-3-indolil) (3-piridil) cetona	129
10.	(1-(2-metoxi-bencil)-2-isopropil-3-indolil) (3-piridil) cetona	120

EJEMPLO 5

Preparación de (1-alil-2-isopropil-3-indolil)(4-piridil)cetona

En un matríz equipado con agitador mecánico y un termómetro, se introdujeron 30 ml de hexametilfosforamida y 10,6 g (0,04 moles) de (2-isopropil-3-indolil)(4-piridil)cetona.

El medio de reacción se agitó hasta que se había disuelto completamente la cetona y se enfrió entonces a 0°C.

A esta temperatura, se añadieron 2,1 g (0,044 moles) de una suspensión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral. La agitación se mantuvo durante 5 horas a temperatura ambiente, hasta completar la formación del derivado sódico de (2-isopropil-3-indolil)(4-piridil)cetona. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron rápidamente 4,8 g (0,044 moles) de bromuro de



alilo. La mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente y la agitación se mantuvo durante 20 horas, tras lo cual se vertió en agua y se extractó con dicloroetano. El disolvente fué evaporado y el residuo destilado bajo vacío.

5. De este modo, se obtuvieron 9,3 g de (1-alil-2-isopropil-3-indolil)(4-piridil)cetona, p.e. 165-175°C/0,001 mm de Hg, lo cual representa un rendimiento del 76 %.

Siguiendo el mismo método anterior pero empleando los productos de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

10.

Compuesto

(1-alil-2-isopropil-3-indolil)
(2-piridil)cetona P.E. 180-190°C
(0,005 mm/Hg)

Picrato de (1-alil-2-isopropil-3-
indolil)(3-piridil)cetona P.F. 174°C.

EJEMPLO 6

15.

Se prepararon tabletas comprimiendo polvo sin granular de los siguientes ingredientes, de acuerdo con las técnicas farmacéuticas conocidas:

<u>Ingrediente</u>	<u>mg</u>
(1-metil-2-isopropil-3-indolil) (3-piridil)cetona	100
20. Lactosa	142
Celulosa microcristalina	48
Sílice coloidal	1
Acido alginico	6
Estearato de magnesio	3
	<hr/>
	300

EJEMPLO 7

Según las técnicas farmacéuticas convencionales, se prepararon cápsulas de gelatina dura conteniendo los siguientes ingredientes:

5.	<u>Ingrediente</u>	<u>mg</u>
	(1-metil-2-isopropil-3-indolil) (3-piridil)cetona	100
	Lactosa	100
	Sílice coloidal	5
		<hr/>
		205

10.

N O T A

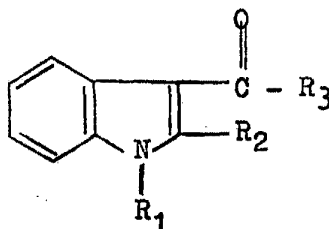
=====

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con el nº 7866/73 de 16 de febrero de 1.973; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:

20. PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL INDOL; caracterizándose por lo siguiente:

25.

1.- Procedimiento para preparar derivados de indol, de fórmula general:



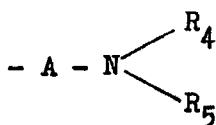
I

423288

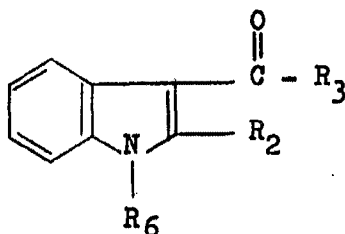
- 27 -



5. y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en la que R_1 representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado con no más de 6 átomos de carbono, un grupo bencilo opcionalmente sustituido en la porción aromática por un átomo de cloro o un grupo metoxi, ó



10. en donde A representa una cadena alquileno de 2 a 6 átomos de carbono y R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un grupo alquilo con 1 a 5 átomos de carbono, o R_4 y R_5 junto con el átomo de nitrógeno forman un grupo piperidino, pirrolidino o morfolino; R_2 representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciclohexilo ó un grupo fenilo opcionalmente
15. sustituido por un átomo de flúor, cloro o bromo, o un grupo metoxi; y R_3 representa un grupo 2-piridilo, 3-piridilo ó 4-piridilo; caracterizado porque comprende condensar un derivado del indol de fórmula general:



II

20. en la que R_2 y R_3 se definen como anteriormente y R_6 representa un metal alcalino, en un medio orgánico inerte, con un compuesto halogenado de fórmula general:

29



R₁ - X

III

en la que R₁ se define como anteriormente y X representa un átomo de cloro, bromo o yodo, para formar el derivado de indol requerido de fórmula I, el cual, si se desea, puede hacerse reaccionar con un ácido orgánico o inorgánico para proporcionar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

5.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el metal alcalino es sodio o potasio.

10.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el disolvente inerte es dimetilformamida, hexametilfosforamida o tolueno.

15.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado porque el ácido orgánico es ácido oxálico y el ácido inorgánico es ácido clorhídrico.

5.- Procedimiento para preparar derivados del indol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20.

Esta Memoria consta de 28 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 FEB. 1974

L A B A Z.

J. GÓMEZ ACEDO y C^o S^o L^o S^o
p. p. Firmado: L. Goeta Fernández