



423798

PATENTE DE INVENCION

Ref: Br. 95 B

Int. Cl.: C07D // A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados del indol con propiedades farmacéuticas.

Solicitante:

LABAZ, entidad francesa, residente en 39, avenue Pierre 1er de Serbie, Paris 8^e, Francia.

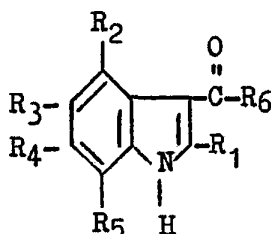
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados del indol que poseen actividad farmacológica, útiles para incluirlos, como ingredientes activos, en composiciones farmacéuticas o veterinarias.

5



Los compuestos farmacológicamente activos con los cuales se relaciona la presente invención son los derivados del indol representados por la fórmula general:

5



I

10

y las sales de adición de ácido de los mismos, farmacéuticamente aceptables, en cuya fórmula R_1 representa hidrógeno, un grupo alquilo inferior de cadena recta o ramificada, ciclohexilo, fenilo, 4-fluorfenilo, 4-clorofenilo o 4-metoxifenilo; R_2 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo inferior de cadena recta o ramificada; R_3 representa hidrógeno, un grupo alquilo inferior de cadena recta o ramificada, un átomo de cloro o un radical metoxi; R_4 representa hidrógeno, un grupo alquilo inferior de cadena recta o ramificada o un átomo de cloro y R_6 representa 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo o el derivado N-óxido correspondiente de los mismos.

15.

20

El término "grupo alquilo inferior" tal como se utiliza en la presente memoria quiere dar a entender un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

25

Como antes se ha indicado, los compuestos de fórmula general (I) pueden incluirse en una composición farmacéutica o veterinaria que comprende, como un ingrediente activo esencial, el derivado de indol definido por la fórmula I o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéutico para el mismo.

30



La totalidad de los derivados N-óxido de la invención son nuevos compuestos.

5 Por consiguiente, mediante el procedimiento de la invención, se proporcionan nuevos derivados del indol representados por la fórmula I, tal como se ha definido anteriormente y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en cuya fórmula R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se definen como anteriormente en la fórmula I y R_6 es el derivado N-óxido.

10 Los compuestos de la presente invención han resultado poseer una valiosa actividad farmacológica en el cuerpo animal y humano la cual es probablemente de utilidad en medicina humana y/o veterinaria. En particular, se ha observado que los compuestos de la invención exhiben una actividad anti-inflamatoria notable en el cuerpo animal y humano y poseen también unas propiedades fibrinolíticas pronunciadas.

15 Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para tratar las inflamaciones en un anfitrión animal o humano o para combatir la trombosis intravascular, que comprende administrar al sujeto relacionado una dosis eficaz de un derivado del indol representado por la fórmula I, tal como se ha definido anteriormente, o de una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable.

25 Con respecto a la actividad antiinflamatoria de los compuestos de la invención, se llevaron a cabo experimentos comparativos que implicaban el uso de carragenina como agente inflamatorio. Una de las sustancias empleadas con fines comparativos fué un agente anti-inflamatorio de elevado poder conocido como indometacina la cual es una sustancia de
30 la misma familia química que los compuestos de la invención,



5 teniendo el mismo núcleo básico de indol. Las otras sustancias fueron fenilbutazona y ácido acetilsalicílico que no están químicamente relacionadas con los compuestos de la invención, pero que son reconocidas por poseer valiosas propiedades anti-inflamatorias.

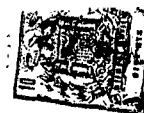
10 Los experimentos comparativos se llevaron a cabo de acuerdo con la técnica de Janssen. La carragenina se inyectó en la aponeurosis plantar de las patas traseras de un grupo de ratas hembras una hora después de que el compuesto a ensayar había sido administrado por vía oral. Se midió el tamaño de la pata mediante un pletismógrafo tanto antes como después de 3 horas de la administración de la carragenina. La actividad anti-inflamatoria se calculó como el porcentaje de reducción del edema resultante en comparación con los animales de control que habían recibido la misma dosis de carragenina sin ningún agente anti-inflamatorio. Se determinó el valor AD₅₀ como la cantidad de compuesto necesario para asegurar una reducción del 50 % del edema.

15 Los siguientes compuestos resultaron ser particularmente útiles como agentes anti-inflamatorios:

- 20 3-(2-isopropil)-indolil-3-piridil cetona (compuesto A)
- 3-(2-isopropil)-indolil-4-piridil cetona (compuesto B)
- 3-(2-etil)-indolil-3-piridil cetona (compuesto C)
- 3-(2-metil)-indolil-3-piridil cetona (compuesto D)

25 Los valores AD₅₀ registrados para estos compuestos así como para las sustancias empleadas con fines comparativos, fueron los siguientes:

<u>Compuesto</u>	<u>AD₅₀ (mg/kg)</u>
A	22
B	28



<u>Compuesto</u>	<u>LD₅₀ (mg/kg)</u>
C	45
D	45
indometacina	4
fenilbutazona	22
ácido acetilsalicílico	110

Estas cifras demuestran que la indometacina es un agente anti-inflamatorio más poderoso que los compuestos de la invención mientras que la fenilbutazona es más activa que algunos de estos últimos.

Sin embargo, se ha descubierto que los compuestos de la invención son menos tóxicos que la indometacina y o bien menos tóxicos o más activos que la fenilbutazona. Por ejemplo, el valor LD₅₀ en las ratas por vía intragástrica para la indometacina resultó ser de 22,5 mg/kg y para la fenilbutazona fué de 750 mg/kg. En contraste con estas cifras, se encontró que incluso a una dosis tan elevada como de 4.000 mg/kg, los compuestos A y B resultaron ser no tóxicos.

Esto significa que dichos compuestos pueden administrarse en dosis superiores y en periodos más largos que cualquiera de las sustancias indometacina o fenilbutazona sin efectos secundarios indeseables.

Como otro medio de evaluar la utilidad de los compuestos de la invención como agentes anti-inflamatorios en comparación con las tres sustancias indicadas anteriormente, se llevaron a cabo experimentos sobre ratas que no habían recibido alimento alguno con el fin 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 una sustancia productora de úlceras,

423798

- 6 -



fué 80 veces más irritante que el compuesto A, mientras que la fenilbutazona y el ácido acetyl salicílico fueron respectivamente tres veces más irritantes y dos veces más irritantes que el compuesto A.

5 Con respecto a la actividad fibrinolítica de los compuestos de la invención, se realizaron experimentos farmacológicos de acuerdo con el procedimiento de Todd (J. Pathol. Bact. 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 empleó una dosis simple de 100 mg/kg de cada compuesto estudiado, administrada intraperitonealmente.

15 Se dividieron en dos grupos unas ratas macho que pesaban de 150 a 200 mg y que no habían recibido alimento alguno durante 24 horas. Los animales de un grupo fueron administrados con la dosis antes indicada del compuesto a ensayar. Los animales del otro grupo, que constituían el grupo de control, fueron tratados exactamente del mismo modo que los animales del ensayo, excepto que el compuesto activo presente en la dosis administrada a los animales del ensayo fué reemplazado por una cantidad equivalente del diluyente o excipiente empleado en la dosis.

20 Transcurridos 40 minutos, los animales tratados fueron sacrificados simultaneamente con los animales de control, extrayéndose inmediatamente las venas, las cuales se enjuagaron con una solución de sal fisiológica, se congelaron y se cortaron en piezas de un espesor de 20 micras. Sobre cada una de las piezas, se formó una película de fibrina mediante la aplicación de una solución fibrinógena bovina, rica en plasminógeno y de una solución de trombina.

25

30



La mayor parte de los preparados se incubaron a 37°C durante periodos de tiempo que oscilaban de 5 a 90 minutos mientras que algunos de los citados preparados no fueron incubados en absoluto. A continuación, todos los preparados fueron fijados con formol, manchados con hematoxilina de Harris y cubiertos con gelatina. El examen microscópico reveló 3 grados de reacción de acuerdo con la longitud del tiempo de incubación.

Valor = 0 : La película de fibrina permaneció intacta.

Valor = 1 : Las zonas de lisis en el endotelio fueron desestimadas.

Valor = 2 : Las zonas de lisis fueron mas grandes y más o menos unidas.

Valor = 3 : La fibrina en contacto con el endotelio fué casi completamente descompuesta.

El índice fibrinolítico representa la media de los valores de las reacciones obtenidos para cada periodo de incubación.

Los compuestos de la invención que probaron tener el índice fibrinolítico más elevado fueron los compuestos A y B anteriores junto con los siguientes:

3-(2-metil)-indolil-4-piridil cetona (compuesto E)

3-(2-etil)-indolil-4-piridil cetona (compuesto F)

3-(2-n-propil)-indolil-4-piridil cetona (compuesto G)

3-[2-(4-clorofenil)]-indolil-3-piridil cetona (compuesto H)

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

<u>Compuesto</u>	<u>Indice fibrinolítico (en %)</u>
A	146
B	132
E	104

423798 - 8 -



Compuesto Indice fibrinolítico (en %)

F	108
G	75
H	87

5 Las siguientes sustancias que son reconocidas por poseer propiedades fibrinolíticas en humanos fueron sometidas al mismo ensayo que anteriormente se ha descrito con fines comparativos pero las mismas dieron resultados puramente negativos:

- O-(β -hidroxi-etil)rutosido
10 Etil-tri-O-bencil-3,5,6-D-glucofuranosido
Acido nicotínico

15 Podrá apreciarse que para uso terapéutico, los compuestos de la invención se administrarán normalmente en forma de una composición farmacéutica o veterinaria. La composición puede tener cualquier forma apropiada al modo deseado de administración. Convenientemente, la composición se fabricará en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, una cápsula, tableta o suspensión para administración oral, un supositorio para administración rectal o un ungüento para aplicación topical.
20

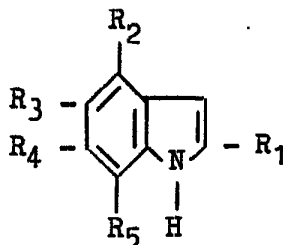
25 Las composiciones farmacéuticas o veterinarias comprenderán normalmente, como un ingrediente activo esencial, como mínimo un compuesto de fórmula I o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable, en asociación con un vehículo farmacéutico. El vehículo puede ser un diluyente o excipiente sólido o líquido del tipo normalmente empleado en la producción de medicamentos listos para utilizarse, por ejemplo, lactosa, talco, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, sílice coloidal, ácido algínico, gelatina, polivinilpirrolidona, estearato de polioxietilenglicol, propilen
30



glicol, palmitato de isopropilo o carboximetilcelulosa sódica.

En lo que se relaciona con los compuestos conocidos que caen dentro de la definición de la fórmula I, se apreciará que las composiciones farmacéuticas y veterinarias no incluyen meras soluciones de los derivados del indol en agua corriente o un disolvente orgánico no tóxico común, en donde dichas soluciones no se encuentran en una forma de dosificación unitaria. Realmente, la invención incluye sin embargo, dentro de su alcance, composiciones que comprenden el derivado del indol activo en, por ejemplo, agua destilada, agua libre de pirógenos o una solución salina.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse por procedimientos conocidos o por procedimientos análogos a los mismos en el caso de los nuevos compuestos de la invención, partiendo de un indol representado por la siguiente fórmula general:



II

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se definen como anteriormente en conexión con la fórmula I.

Estos compuestos pueden obtenerse también por reacción de un indol de fórmula II en forma de su derivado de órgano-magnesio, obtenido por reacción del indol con un haluro de alquil-magnesio de acuerdo con procedimientos conocidos, con un haluro, con preferencia el cloruro, de ácido 2-, 3- ó 4-pi



ridilcarboxílico o del correspondiente derivado N-óxido del mismo y ulterior hidrólisis del complejo formado, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en la memoria de la Patente USA Nº 2.814.625.

5 Los compuestos de partida representados por la fórmula II en la que R₁ tiene los mismos significados que en la fórmula I y R₂, R₃, R₄ y R₅ representan hidrógeno, son productos conocidos. Los otros compuestos de partida de fórmula II pueden prepararse por diferentes procesos conocidos de acuerdo con la naturaleza de los sustituyentes implicados; por ejemplo, aquellos compuestos en los que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ representan hidrógeno o un grupo alquilo inferior de cadena recta o ramificada, pueden prepararse mediante la síntesis de Madelung. Aquellos compuestos en los que, por ejemplo, R₁ representa un grupo alquilo inferior de cadena recta o ramificada, fenilo o un fenilo sustituido, R₃ representa un grupo alquilo inferior de cadena recta o ramificada, un átomo de cloro o un grupo metoxi o R₂, R₄ y R₅ representan hidrógeno, pueden prepararse mediante la síntesis de Fischer. Otros procedimientos que pueden ser empleados, según el caso, son las síntesis de Reissart, la síntesis de Nenitzescu o el método descrito por Piper y Stevens en Journal of Heterocyclic Chemistry 1966, 3, 95 - 99.

25 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los derivados del indol que pueden ser utilizados en las composiciones farmacéuticas o veterinarias.

EJEMPLO 1

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

30 En un matraz de 1.000 ml, equipado con un agitador, un condensador vertical y un embudo de goteo, se colocaron 60 ml

de éter anhidro, y 3,28 g de magnesio. A la vez que se agi-
 taba, se añadieron, gota a gota, a través del embudo; 22,7 g
 de yoduro de metilo. La mezcla se mantuvo en el punto de ebu-
 llición, mientras que se agitaba constantemente hasta consumir
 5. se todo el magnesio. A la solución así obtenida, se añadie-
 ron rápidamente, gota a gota, a través del embudo de goteo,
 20,6 g de 2-isopropil-indol disueltos en 200 ml de éter y el
 conjunto se mantuvo en el punto de ebullición durante 15 mi-
 10 nutos, después de los cuales se añadió rápidamente, gota a go-
 ta, a través del embudo, una solución de 17,4 g de cloruro de
 nicotinoilo en 200 ml de éter. El medio de reacción se hir-
 vió durante 2 horas y, entonces, se enfrió, añadiéndose a
 continuación 20 g de bicarbonato sódico disueltos en 200 ml
 de agua. La agitación se continuó durante 15 minutos y el
 15 medio de reacción se filtró entonces. El producto insoluble
 obtenido se extractó con etanol mientras se encontraba en ebu-
 llición. La solución alcohólica se filtró y el etanol se eli-
 minó a presión reducida. De este modo se obtuvieron 23,4 g
 de residuo sólido que, cuando se recrystalizaron en isopropa-
 20 nol, proporcionaron 18,6 g de 3-(2-isopropil)-indolil-3-piri-
 dil cetona, p.f. 227°C. Rendimiento: 54,2 %.

Se prepararon los siguientes compuestos utilizando el
 procedimiento descrito en el ejemplo anterior:

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>
25	3-indolil-3-piridil cetona	212
	3-(2-metil)-indolil-2-piridil cetona	205
	3-(2-metil)-indolil-3-piridil cetona	203
	3-(2-metil)-indolil-4-piridil cetona	236
30	3-(2-metil-5-metoxi)-indolil-3-piridil cetona	190

423798

- 12 -



	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>
	3-(2-metil-5-cloro)-indolil-2-piridil cetona	218
	3-(2-metil-5-cloro)-indolil-3-piridil cetona	212
5	3-(2-metil-5-cloro)-indolil-4-piridil cetona	266
	3-(2-metil-6-cloro)-indolil-2-piridil cetona	238
	3-(2-metil-6-cloro)-indolil-3-piridil cetona	239
10	3-(2-metil-6-cloro)-indolil-4-piridil cetona	251
	3-(2-etil)-indolil-2-piridil cetona	172
	3-(2-etil)-indolil-3-piridil cetona	204
	3-(2-etil)-indolil-4-piridil cetona	214
	3-(2-n-propil)-indolil-2-piridil cetona	171
15	3-(2-n-propil)-indolil-3-piridil cetona	191
	3-(2-n-propil)-indolil-4-piridil cetona	196
	3-(2-isopropil)-indolil-2-piridil cetona	166
	3-(2-isopropil)-indolil-4-(piridil-1-óxi do) cetona	214
20	3-(2-isopropil)-indolil-4-piridil cetona	248
	3-(2-isopropil-4-metil)-indolil-3-piridil cetona	240
	3-(2-isopropil-5-metil)-indolil-3-piridil cetona	208
	3-(2-isopropil-6-metil)-indolil-3-piridil cetona	191
25	3-(2-isopropil-7-metil)-indolil-3-piridil cetona	206
	3-(2-isopropil-5-metoxi)-indolil-3-piridil cetona	176
	3-(2-n-butil)-indolil-3-piridil cetona	174
	3-(2-isobutil)-indolil-3-piridil cetona	165
30	3-(2-isobutil)-indolil-4-piridil cetona	231



	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>
	3-(2-tertiobutil)-indolil-3-piridil cetona	212
	3-(2-ciclohexil)-indolil-3-piridil cetona	230
5	3-(2-fenil)-indolil-2-piridil cetona	241
	3-(2-fenil)-indolil-4-piridil cetona	310
	3- \int 2-(4-fluorfenil) \int -indolil-2-piridil cetona	263
	3- \int 2-(4-fluorfenil) \int -indolil-3-piridil cetona	260
10	3- \int 2-(4-fluorfenil) \int -indolil-4-piridil cetona	270
	3- \int 2-(4-clorofenil) \int -indolil-2-piridil cetona	268
	3- \int 2-(4-clorofenil) \int -indolil-3-piridil cetona	261
15	3- \int 2-(4-clorofenil) \int -indolil-4-piridil cetona	254
	3- \int 2-(4-metoxifenil) \int -indolil-3-piridil cetona	208

EJEMPLO 2

20 Se prepararon tabletas comprimiendo polvos no granulados de los siguientes ingredientes de acuerdo con las técnicas farmacéuticas conocidas:

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

EJEMPLO 3

30 Se prepararon cápsulas de gelatina dura conteniendo los



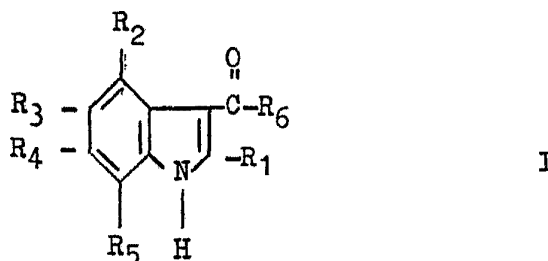
siguientes ingredientes, según las técnicas farmacéuticas conocidas:

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

- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo 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 el 9-12-1970, con el nº 58.543, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL INDOL CON PROPIEDADES FARMACEUTICAS, caracterizándose por lo siguiente:

1º.- Procedimiento para la obtención de derivados del indol con propiedades farmacéuticas, de fórmula general:

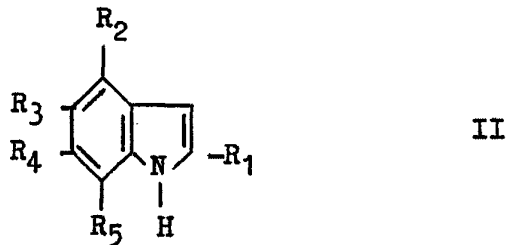


y las sales de adición de ácido de los mismos, farmacéuticamente aceptables, en cuya fórmula R₁ representa hidrógeno, un

ME



grupo alquilo inferior de cadena recta o ramificada, ciclohe-
 xilo, fenilo, 4-fluorfenilo, 4-clorofenilo o 4-metoxifenilo;
 R₂ y R₅, que pueden ser iguales o diferentes, representan hi-
 drógeno o un grupo alquilo inferior de cadena recta o ramifi-
 cada; R₃ representa hidrógeno, un grupo alquilo inferior de
 5 cadena recta o ramificada, un átomo de cloro o un radical me-
 toxi; R₄ representa hidrógeno, un grupo alquilo inferior de
 cadena recta o ramificada o un átomo de cloro y R₆ representa
 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo o el derivado N-óxido co-
 10 rrespondiente de los mismos; caracterizado porque un indol de
 fórmula general:



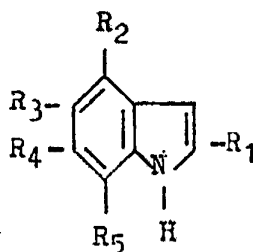
en la que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se definen como anteriormente,
 se hace reaccionar en forma de su derivado de órgano-magnesio
 20 con un haluro, preferiblemente el cloruro de ácido 2-, 3- ó
 4-piridilcarboxílico o el correspondiente derivado N-óxido
 del mismo y el complejo formado se hidroliza para proporci-
 onar la cetona requerida; y las cetonas así obtenidas se ha-
 cen reaccionar ulteriormente, si se desea, con el ácido orgá-
 25 nico o inorgánico apropiado para proporcionar la sal de adi-
 ción farmacéuticamente aceptable requerida.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
 rizado porque para la obtención de derivados del indol de la
 anterior fórmula general I y sus sales de adición de ácido
 30 farmacéuticamente aceptables, en la que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅

M/E



se definen como anteriormente y R_6 es el derivado N-óxido de un grupo 2-piradilo, 3-piridilo ó 4-piridilo, un indol de fórmula general:



II

5
10
15
en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se definen como anteriormente, se hace reaccionar en forma de su derivado de órgano-magnesio con un haluro preferiblemente el cloruro, del derivado N-óxido de ácido 2-, 3- ó 4-piridilcarboxílico y el complejo formado se hidroliza para proporcionar la cetona requerida; y las cetonas así obtenidas se hacen reaccionar ulteriormente, si se desea, con el ácido orgánico o inorgánico apropiado para proporcionar la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable requerida.

20
3^a.- Procedimiento para la obtención de derivados del indol con propiedades farmacéuticas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 27 ABR. 1974

25

LABAZ.

J. F. ... Y ...
... Fernández