



19 ES	11	NUMERO	450.681	10 A1
	21	FECHA DE PRESENTACION		

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
10714/75	15 de Agosto de 1.975	Suiza

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

63 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DEL 4-(3-ALQUIL-AMINOPROPOXI-INDOL.

71 SOLICITANTE (S)

SANDOZ, A. G., entidad suiza

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)

DR. FRANZ TROXLER, FRITZ SEEMANN.

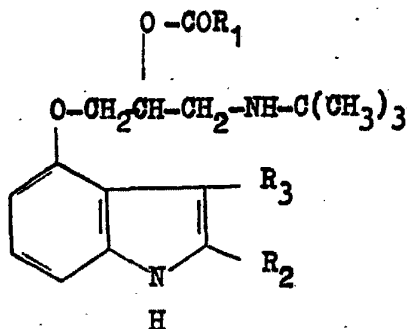
73 TITULAR (S)

74 REPRESENTANTE

D. JAIME GOMEZ ACEBO Y MODET

La presente invención se refiere a derivados del 4-(3-  
alquil-aminopropoxi)-indol.

La presente invención proporciona, en particular, com-  
puestos de fórmula I,



en la que  $R_1$  significa fenilo; fenilo monosustituido por  
flúor; fenilo mono- o disustituido por clo-  
ro; fenilo mono-, di- o trisustituido por me-  
tilo o por metoxi; 1-fenoxialquilo secundario,  
cuyo resto alquilo secundario contiene de 3 a  
5 átomos de carbono y cuyo resto fenilo es  
sin sustituir o está monosustituido por clo-  
ro, y

o bien  $R_2$  significa hidrógeno y

$R_3$  significa metilo,

o bien  $R_2$  significa metilo y

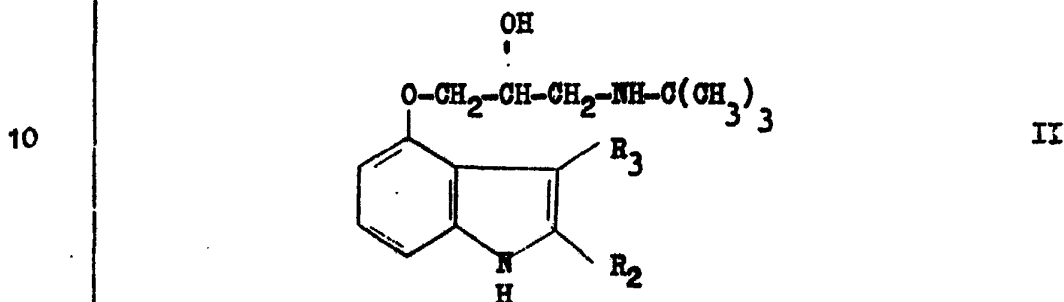
$R_3$  significa hidrógeno o metilo.

El sustituyente  $R_1$  es, de preferencia, fenilo sin  
sustituir. Cuando el resto fenilo lleva más de un sustituyen-  
te, estos sustituyentes son de preferencia, idénticos. Cuando  
 $R_1$  significa 1-fenoxialquilo secundario, el resto fenoxi de  
preferencia, está sustituido por cloro. Tales radicales pre-  
feridos incluyen el 2-(p-clorofenoxi)-2-propilo.

Debido al átomo de carbono asimétrico en la posición  
con relación al átomo de oxígeno, los compuestos de fórmula I

pueden estar presentes en forma de isómeros ópticamente activos o de racematos. De los (R) y (S) enantiómeros se prefieren los que poseen la configuración (S) en el átomo de carbono antes mencionado.

5 La invención proporciona asimismo un procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula I, caracterizado porque se esterifica un compuesto de fórmula II,



en la que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son tales como definidas más arriba.

15 El procedimiento puede llevarse a cabo de manera análoga a la adoptada para la acilación de alcoholes secundarios, por ejemplo, mediante reacción con anhídridos de ácido o haluros de ácido derivados de ácidos de fórmula R<sub>1</sub>COOH, en donde R<sub>1</sub> tiene el significado antes definido, preferentemente los

20 anhídridos de tales ácidos. Utilizando como agente de acilación un anhídrido de ácido, la reacción puede realizarse, por ejemplo, a una temperatura comprendida entre 0° y 100°C aproximadamente, de preferencia en presencia de un exceso del anhídrido de ácido.

Anteriormente a la acilación, conviene protonizar el

25 grupo amino, por ejemplo mediante adición de un ácido, especialmente el ácido R<sub>1</sub>COOH, o bien utilizar el compuesto de fórmula II en forma de una sal de adición de ácido, por ejemplo el clorhidrato. Utilizando haluros de ácido, por ejemplo el clorhidrato. Utilizando haluros de ácido, la acilación puede

30 efectuarse preferentemente a temperatura ambiente o a tempera-

turas ligeramente elevadas.

En el procedimiento de la invención, la configuración del átomo de carbono sustituido asimétricamente queda inalterada, de modo que a partir de materias de partida racémicas se obtienen productos racémicos finales de fórmula I, y a partir de materias de partida ópticamente activas, se obtienen los correspondientes productos finales ópticamente activos.

Los compuestos de fórmula I resultantes pueden aislarse y purificarse de acuerdo con procedimientos conocidos.

Las formas de base libre de los compuestos de fórmula I pueden convertirse en las formas de sal de adición de ácido y vice versa mediante técnicas usuales.

Los compuestos de partida son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos conocidos o en analogía a procedimientos conocidos.

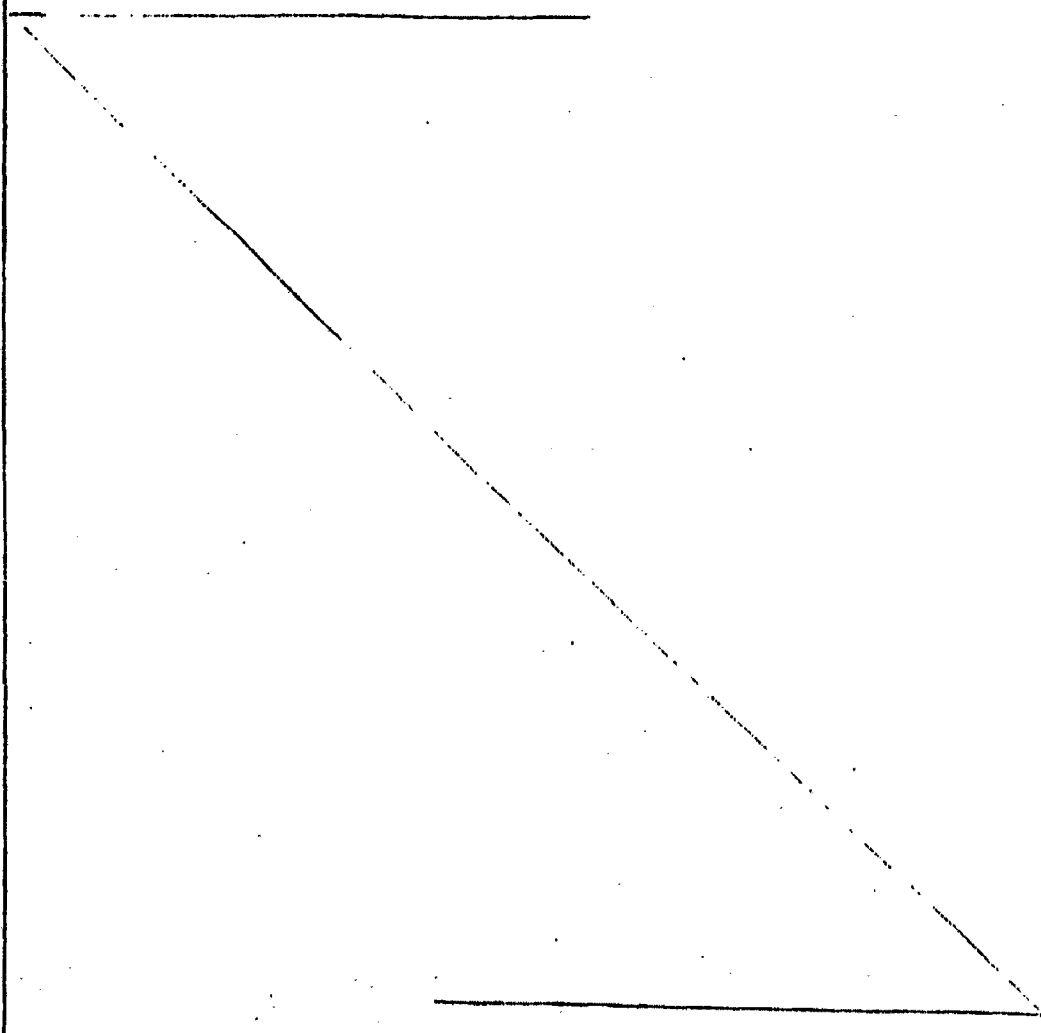
En los siguientes Ejemplos no limitativos, todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados y son sin corregir.

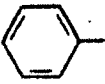
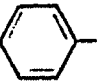
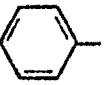
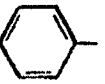
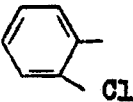
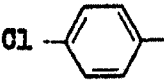
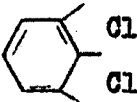
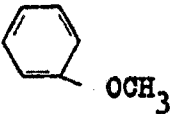
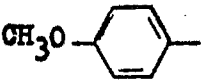
EJEMPLO 1    4-(2-benzoiloxi-3-butil terc.-aminopropoxi)-  
2-metil-indol

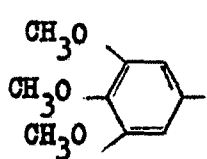
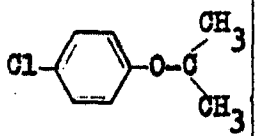
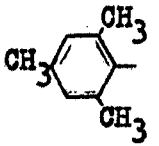
Se disuelven, con calentamiento, 26 g de ácido benzoico en 50 cc de triamida del ácido hexametilfosfórico y luego se añaden 3,5 g de 1-butil terc.-amino-3-(2-metil-indol-4-iloxi)-2-propanol. Después de enfriar, se añaden 3,0 g de anhídrido del ácido benzoico y se continúa agitando durante 20 horas a temperatura ambiente. La solución amarilla, límpida, resultante, se vierte sobre hielo, se le añade 0,5 litros de éter y se la continúa agitando durante 2 horas. Después de alcalinizar el líquido con amoníaco concentrado, se separa la fase etérea, se la sacude con ácido tartárico, se la alcaliniza con solu-

5 ción de hidróxido de sodio bajo enfriamiento con hielo y se la  
extracta con cloruro de metileno. Después de la evaporación  
del disolvente, se cristaliza el residuo con 1 mol de ácido  
ácido fórmico en metanol y acetona. El hidrogenfumarato del com-  
puesto que figura en el título tiene un punto de fusión de  
189-191°.

10 Procedimiento de manera análoga a la descrita en el  
Ejemplo 1, pero utilizando materias de partida apropiadas en  
cantidades aproximadamente equivalentes, se pueden obtener los  
compuestos de fórmula I siguientes:



Ejemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	M.P.
2		H	CH <sub>3</sub>	Fu <sup>W</sup> : 178-180°
3		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Fu <sup>W</sup> : 185-187°
4 1)		OH <sub>3</sub>	H	HMo <sup>W</sup> : 95°
5 2)		OH <sub>3</sub>	H	HMo <sup>W</sup> : 95°
6		CH <sub>3</sub>	H	HMo <sup>W</sup> : 91-94°
7		CH <sub>3</sub>	H	HMo <sup>W</sup> : 167-169°
8		CH <sub>3</sub>	H	HMo <sup>W</sup> : 96-99°
9		CH <sub>3</sub>	H	HMo <sup>W</sup> : 151-153°
10		CH <sub>3</sub>	H	HMo <sup>W</sup> : 138-141°

Ejemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	M.P.
11		CH <sub>3</sub>	H	HMo <sup>##</sup> : 128-131°
12		CH <sub>3</sub>	H	HMo <sup>##</sup> : sinteri- za a 85°
13		CH <sub>3</sub>	H	HMo <sup>##</sup> : 136-138°

1) (S)-Enantiomero

2) (R)-Enantiomero

■ Fu = Bis(base)fumarato

■ HMo = Hidrogenmalonato

Los compuestos de fórmula I exhiben actividad farmacológica. Dichos compuestos exhiben, en particular, un efecto bloqueador sobre los receptores adrenérgicos, como lo demuestran los ensayos usuales, por ejemplo por una inhibición del efecto positivo inotrópico de la adrenalina en el atrio del conejillo de indias aislado y latiendo espontáneamente, y una inhibición de la taquicardia y de la hipotensión causadas por el isoproterenol en el ensayo de insuflación con gatos anestesiados.

Debido a su efecto bloqueador sobre los receptores adrenérgicos, los compuestos están indicados para utilizarse como agentes bloqueadores. Tales agentes están indicados inter alia para el tratamiento profiláctico y terapéutico de afecciones coronarias, en particular de la Angina pectoris, para el tratamiento del síndrome cardíaco hiperkinético y de la estenosis aórtica subvalvular con hipertrofia muscular.

Una dosificación diaria indicada es de aproximadamente 1 a 200 mg., convenientemente de 10 a 200 mg aproximadamente de compuesto, aplicados convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis que contiene de 0,25 aprox. a 10 mg aprox., preferentemente de 2,5 a 100 mg aprox. del compuesto, o en forma de preparación de acción prolongada.

Además, los compuestos exhiben una actividad antiarrítmica, como lo demuestran los ensayos usuales, por ejemplo por una protección contra la arritmia cardíaca inducida por el cloroforno en ratones de acuerdo con el método de J.W. Lawson (J. Pharmacol. Exp. Therap. 160, 22-31 (1.968)). Debido a ello, los compuestos están indicados para utilizarse en el tratamiento profiláctico y terapéutico de los desórdenes del ritmo cardíaco y de las taquicardias. Una dosificación diaria indicada es de 5 aprox. a 200 mg aprox., administrada convenientemente en do-

sis divididas 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis que contiene de 1 a 50 mg aprox. del compuesto, o en forma de preparación de acción prolongada.

5 En adición, los compuestos de fórmula I inhiben la lipólisis inducida por el isoproterenol, tal como lo demuestran los ensayos usuales. Por ejemplo, puede observarse la inhibición de la lipólisis in vitro en células adiposas aisladas del tejido adiposo epidérmico de ratas, habiéndose aislado las células de acuerdo con el método de M. Rodbell (J. Biol. Chem. 239, 375-380  
10 (1.964).

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como inhibidores de una concentración aumentada de ácido graso libre en la sangre, inducida por el stress emocional, y, por lo tanto, los compuestos están indicados para el tratamiento profiláctico o curativo del miocardismo.  
15

Además, los compuestos inhiben la glicogenólisis inducida por el isoproterenol, como lo demuestran los ensayos usuales, por ejemplo, por una inhibición de la lipólisis estimulada por el isoproterenol en ratas in vivo.

20 Por lo tanto, los compuestos están indicados para utilizarse como inhibidores de la hiperglicemia inducida por el stress emocional. Para estos usos, una dosificación diaria indicada es de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg., aplicada convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis que contiene de aprox. 0,25 a aprox. 100 mg.,  
25 o en forma de preparación de acción prolongada.

Los (S)-enantiómeros de los compuestos de fórmula I y sus formas de sal de adición de ácidos son, por lo general, más activos que los correspondientes (R)-enantiómeros.

30 Los compuestos preferidos de la presente invención in-

cluyen el 4-(2-benzoiloxi-3-butil terc.-aminopropoxi)-2-metil-indol.

5 Los compuestos de la presente invención exhiben mayores actividades beneficiosas de lo que se hubiera esperado de tales compuestos.

10 Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal de adición de ácido exhiben el mismo orden de actividad como las formas de base libre y se preparan fácilmente de manera convencional. Las formas de sal de adición de ácido representativas incluyen el fumarato, el hidrogenfumarato y el hidrogenmalonato.

15 La presente invención proporciona asimismo una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico. Tales composiciones pueden presentarse, por ejemplo, en forma de una solución o de una tableta.

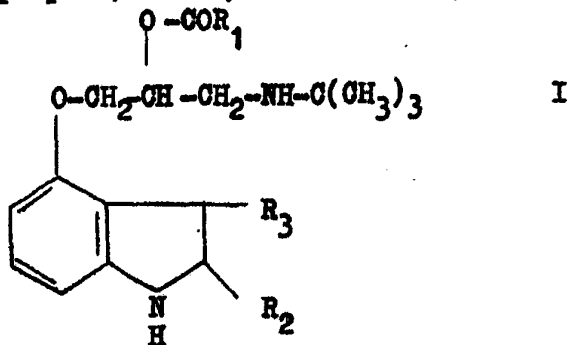
20 En un grupo de compuestos,  $R_1$  significa fenilo, o fenilo monosustituido por flúor, por cloro, por metilo o por metoxi, y  $R_2$  significa hidrógeno y  $R_3$  significa metilo, o bien  $R_2$  significa metilo y  $R_3$  significa hidrógeno o metilo.

25 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.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de derivados del 4-(3-alkil-aminopropoxi)-indol, de fórmula I,

5



10

en la que  $R_1$  significa fenilo; fenilo monosustituido por flúor; fenilo mono- o disustituido por cloro; fenilo mono-, di- o trisustituido por metilo o por metoxi; 1-fenoxialquilo secundario, cuyo resto alquilo secundario contiene de 3 a 5 átomos de carbono, y cuyo resto fenilo es sin sustituir o esta monosustituido por cloro,

15

y

o bien  $R_2$  significa hidrógeno,

y  $R_3$  significa metilo,

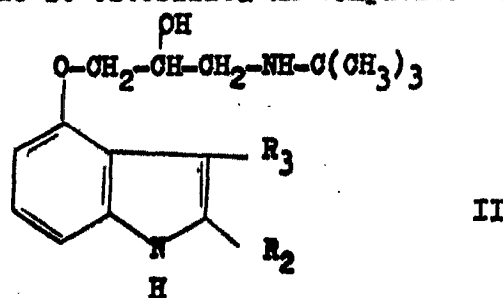
20

o bien  $R_2$  significa metilo,

y  $R_3$  significa hidrógeno o metilo,

caracterizado por que se esterifica un compuesto de fórmula II,

25



30

en la que  $R_2$  y  $R_3$  son tales como definidas más arriba.

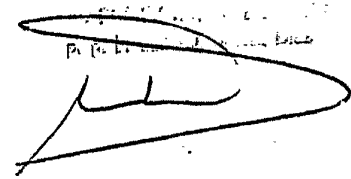
2. Procedimiento para la producción de derivados del 4-(3-alquil-aminopropil)-indol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 11 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 6 JUL. 1977

SANDOZ, A.G.

A large, stylized handwritten signature in black ink, appearing to be a cursive representation of the name 'Sandoz'.