



ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A1
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	459.865	
	17-6-77	

PATENTE DE INVENCION

⑨ PRIORIDADES:	⑬ FECHA	⑭ PAIS
⑩ NUMERO		
76.18364	17 de junio de 1.976	Francia.

⑮ FECHA DE PUBLICIDAD	⑯ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑰ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COD	

⑱ TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE INDOL.

⑲ SOLICITANTE (S)
LABAZ.

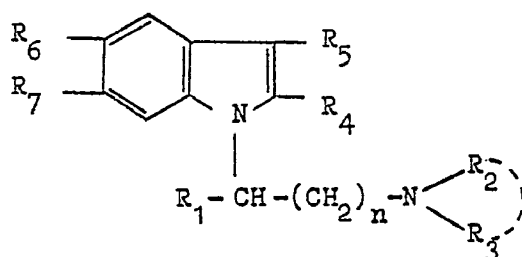
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Avenue Pierre 1er de Serbie 39 F - 75008 Paris, Francia.

⑳ INVENTOR (ES)
Charles PIGEROL, Paul de COINTET de FILLAIND, Pierre EYMARD, Jean-Pierre WERBENEC y Madeleine BROLL.

㉑ TITULAR (ES)

㉒ REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO.

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados de indol, de fórmula general:



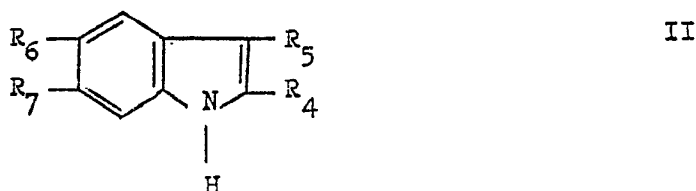
5 en la que R₁ es un átomo de hidrógeno o un radical metilo,
R₂ y R₃, que son iguales o diferentes, son cada uno un átomo
de hidrógeno, un radical metilo o etilo, un radical bencilo
o juntos representan una cadena pentametileno, hexametileno,
oxidietileno o N-metilaminodietileno, formando así un ciclo
con el átomo de nitrógeno, R₄ es un radical fenilo, 2', 4'-
10 dimetilfenilo, isopropilo, ciclopropilo, 1-metilciclopropilo,
ciclopentilo o ciclohexilo, R₅ es un átomo de hidrógeno, un
radical alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos
de carbono, un radical metiltio o etiltio o un radical acilo
de cadena recta con 2 a 6 átomos de carbono, R₆ es un átomo
15 de hidrógeno o un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo
de cloro o bromo, un radical metilo, metoxi, hidroxilo, carboxi,
nitro, amino, metilamino o dimetilamino, R₇ es un átomo de
hidrógeno o un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de
cloro y n es 1 ó 2, con la condición de que al menos dos de
20 los grupos R₅, R₆ y R₇ sean un átomo de hidrógeno y a condi-
ción de que, cuando n es 2, al menos uno de los grupos R₂ y
R₃ no sea un átomo de hidrógeno.

Los compuestos de fórmula general I, obtenidos mediante el procedimiento de esta invención, tienen propieda-

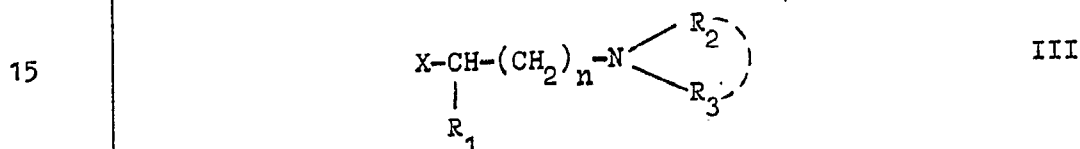
des farmacéuticas, incluyéndose dentro del alcance de la invención las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I tales como, por ejemplo, los hidrocloruros, dihidrocloruros y fumaratos.

5 Los compuestos de fórmula I en donde R_1 representa un radical metilo se consideran bajo su forma racémica u ópticamente activa.

10 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar haciendo reaccionar un derivado de indol adecuadamente sustituido, de fórmula general:



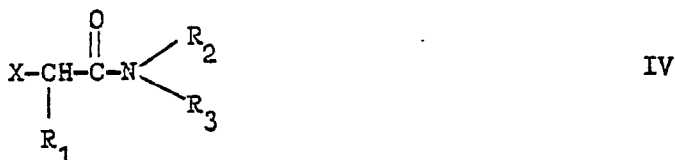
en la que R_4 , R_5 , R_6 y R_7 se definen como en la fórmula I, con hidruro sódico y haciendo reaccionar el derivado así obtenido con un compuesto halogenado de fórmula general:



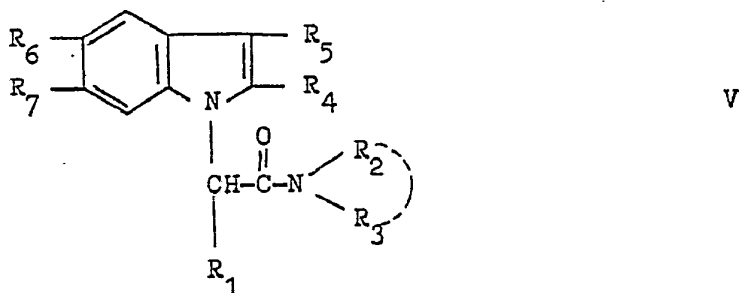
en la que X es un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o bromo, y R_1 , R_2 , R_3 y n se definen como en la fórmula I.

20 Los compuestos de fórmula I, en la que n es 1, se pueden preparar alternativamente haciendo reaccionar un derivado adecuadamente sustituido de fórmula II con hidruro sódico y haciendo reaccionar el compuesto así obtenido

con un derivado halogenado de fórmula general:



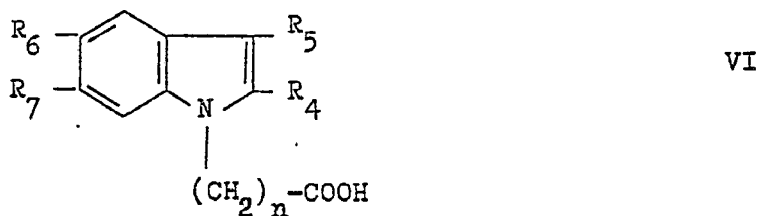
5 en la que X es un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o bromo, y R₁, R₂ y R₃ se definen como en la fórmula I, para dar un compuesto de fórmula general:



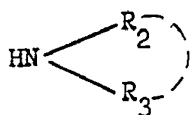
el cual se reduce mediante Le Al H₄, opcionalmente en presencia de cloruro de aluminio.

10 Los compuestos halogenados de fórmulas III y IV se condensan sobre el derivado sódico de indol en diversos disolventes orgánicos tales como, por ejemplo, benceno, tolueno, 1,2-dimetoxietano, bis(2-metoxietil)éter y particularmente el N,N-dimetilformamida.

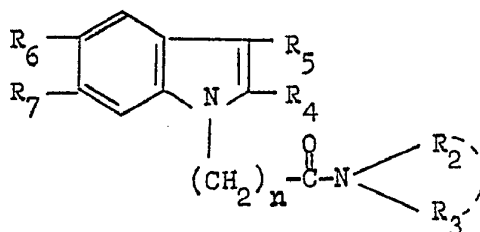
15 Los compuestos de fórmula I en la que R₁ es un átomo de hidrógeno, se pueden preparar alternativamente haciendo reaccionar un derivado ácido de fórmula general:



en la que R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y n se definen como en la fórmula I, con una amina de fórmula general:



5 en la que R_2 y R_3 se definen como en la fórmula I en presencia de trietilamina y cloroformiato de etilo, para dar una amida de fórmula general:



10 en la que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y n se definen como en la fórmula I, la cual se reduce mediante $LiAlH_4$, en presencia de cloruro de aluminio, para dar el compuesto requerido de fórmula I.

15 Adicionalmente, se puede preparar 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-hidroxi-indol haciendo reaccionar 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-metoxi-indol, habiéndose preparado este último compuesto por el método general, con ácido bromhídrico o yodhídrico.

20 El 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-carboxi-indol se puede preparar por hidrólisis ácida de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-ciano-indol, preparado por el método general a partir de 2-fenil-5-ciano-indol, preparado asimismo por reacción de cianuro potásico con el derivado de fórmula II en donde R_4 es un grupo fenilo y R_6 es un átomo de

bromo.

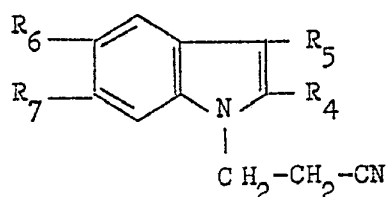
El 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-amino-indol se puede obtener por hidrogenación catalítica de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-nitro-indol, habiéndose preparado este último compuesto por el método general.

5 El 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-metilamino-indol se puede preparar haciendo reaccionar 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-amino-indol, preparado como anteriormente, con cloroformiato de etilo y reducción del compuesto así obtenido con Li Al H_4 .

10 Por el método anteriormente descrito, pero a partir de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-metilamino-indol, se puede preparar también el 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-dimetilamino-indol.

15 Los compuestos de fórmula VI, en donde n es 1, se pueden preparar haciendo reaccionar un derivado adecuadamente sustituido de fórmula II con cloroacetato de etilo y saponificando el éster así obtenido para formar el compuesto requerido de fórmula VI.

20 Los compuestos de fórmula VI, en la que n es 2, se pueden preparar haciendo reaccionar un derivado adecuadamente sustituido de fórmula II con acrilonitrilo, en presencia de hidróxido de N-bencil-trimetilamonio en dioxano, para obtener un compuesto de fórmula general:



IX

el cual se hidroliza en un medio ácido para formar el compuesto requerido de fórmula VI.

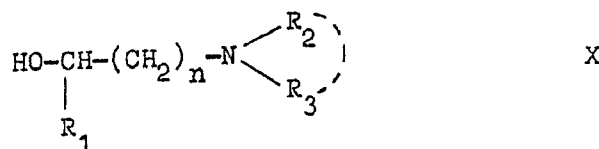
5 Los compuestos de fórmula II, en la que R_5 es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, se pueden preparar por la síntesis indólica de FISCHER, la cual se describe, por ejemplo, en la Patente francesa No. 2.273.841 o, cuando R_5 es un átomo de hidrógeno, por la síntesis indólica de BISCHLER la cual se describe también en la citada Patente francesa.

10 Los derivados de indol de fórmula II, en la que R_5 es un radical acilo, se pueden preparar por el método de VILSMEIER, a partir de un derivado indólico adecuadamente sustituido. Este método se describe por RAISON en J. Chem. Soc. 3319 (1949).

15 Los compuestos de fórmula II, en la que R_5 es un radical metiltio o etiltio, se pueden preparar haciendo reaccionar un derivado indólico adecuadamente sustituido con tiourea, en presencia de etanol y agua, y a continuación con sulfato de dimetilo o de dietilo.

20 Los compuestos de fórmula II, en la que R_4 es un grupo fenilo y R_6 es un grupo nitro, se pueden preparar alternativamente por nitración de 2-fenilindol con ácido nítrico, en presencia de ácido sulfúrico concentrado.

25 Los compuestos halogenados de fórmula III se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula:



en la que R_1 , R_2 , R_3 y n se definen como en la fórmula I, con

cloruro de tionilo, en presencia de heptano y N,N-dimetilformamida.

5 Los compuestos de fórmula X o son compuestos conocidos, habiendo sido descritos en Berichte, por LADENBURG : 14, 1878 (1881) et 14, 2408 (1881), BEREND : 17, 512 (1884), GABRIEL y COLMAN : 40, 425 (1907), BRAUN : 49, 969 (1916) y BRAUN, BRAUNSDORF y RATH : 55, 1666 (1922) o bien se pueden preparar por los métodos descritos en estas publicaciones.

10 Los compuestos halogenados de fórmula IV o son compuestos conocidos o bien se pueden preparar por métodos ya conocidos.

Los compuestos de fórmula I han resultado poseer valiosas propiedades farmacológicas que los hacen probablemente útiles en terapia humana y veterinaria.

15 En particular, se ha encontrado que dichos compuestos presentan propiedades psicotrópicas que producen notables efectos timoanalépticos sobre el sistema nervioso central.

20 Por consiguiente, los compuestos obtenidos por la invención, así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, son de utilidad en terapia humana como agentes antidepresivos y antiagresivos y en terapia veterinaria como agentes antiagresivos.

25 Entre los antidepresivos más ampliamente utilizados en la actualidad, puede hacerse mención particular de los timoanalépticos tricíclicos tales como imipramina o 5-(3-dimetilamino-propil)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina.

30 Este último compuesto, que tiene un notable efecto estimulante sobre el humor, presenta desafortunadamente, cuando se utiliza a dosis activas, efectos secundarios indese-

bles tales como, por ejemplo, profunda transpiración con flujos repentinos, dificultades en la acomodación óptica, sequedad de la boca y retenciones urinarias.

5 Otro timoanaléptico tricíclico interesante es iprindol o 5-(3-dimetilaminopropil)-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5H-cicloocta/b/indol, el cual posee no solo propiedades antidepresivas muy marcadas sino también propiedades anticolinérgicas más débiles que la imipramina.

10 Desafortunadamente, el iprindol produce efectos hepato-tóxicos muy pronunciados que pueden causar casos serios de ictericia.

Los compuestos de la invención poseen propiedades antidepresivas del tipo iprindol, pero no presentan las principales desventajas de esta molécula.

15 El iprindol, aunque es un compuesto tricíclico, es muy diferente de los derivados de tipo imipramina, mientras que los compuestos de la invención, que son compuestos bicíclicos, presentan muy sorprendentemente las mismas propiedades beneficiosas que el iprindol, sin producir los mismos efectos
20 secundarios indeseables.

El estudio farmacológico del efecto antidepresivo de una sustancia es muy difícil debido a que es naturalmente imposible encontrar un animal deprimido o inducir la depresión en dicho animal.

25 Sin embargo, en el transcurso de los años, han sido desarrollados por los farmacólogos modelos experimentales de depresión.

Las nuevas sustancias a ensayar se someten a estos modelos comparándose sus efectos con aquellos de un

agente antidepresivo bien conocido que ya ha resultado ser activo en terapia humana.

Los compuestos de la invención han sido comparados con los antidepresivos más estrechamente relacionados, hablando en términos químicos, principalmente iprindol.

Por razones de claridad, los compuestos de la invención que han sido ensayados se enumeran a continuación:

- 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-indol (1)
- 1-(3'-piperidino-propil)-2-fenil-indol (2)
- 1-(2'-dibencilamino-etil)-2-fenil-indol (3)
- 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-cloro-indol (4)
- 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-6-cloro-indol (5)
- 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-nitro-indol (6)
- 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-metoxi-indol (7)
- 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-bromo-indol (8)
- 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-metil-indol (9)
- 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-3-acetil-indol (10)
- 1-(3'-piperidino-propil)-2-fenil-3-acetil-indol (11)
- 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-3-metiltio-indol (12)
- 1-(2'-dietilamino-etil)-2-fenil-3-acetil-indol (13)
- 1-(2'-dietilamino-etil)-2-fenil-3-metiltio-indol (14)
- 1-(3'-dietilamino-propil)-2-fenil-3-pentanoil-indol (15)
- 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-3-metil-indol (16)
- 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-3-etil-indol (17)
- 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-3-isopropil-indol (18)
- 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-(2',4'-dimetil-fenil)-indol (19)
- 1-(3'-dimetilamino-propil)-2,3-diisopropil-indol (20)
- 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-ciclohexil-indol (21)
- 1-(2'-dietilamino-etil)-2-ciclohexil-indol (22)
- 1-(3'-piperidino-propil)-2-ciclohexil-indol (23)
- 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-ciclopentil-indol (24)

- 1-(3'-piperidino-propil)-2-ciclopentil-indol (25)
1-(2'-ciclohexilenimino-etil)-2-ciclopentil-indol (26)
1-(2'-dietilamino-etil)-2-ciclopentil-indol (27)
1-(3'-piperidino-propil)-2-ciclopropil-indol (28)
5 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-(1'-metil-ciclopropil)-indol (29)
1-(3'-dimetilamino-propil)-2-ciclopropil-indol (30)
1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-amino-indol (31)
1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-hidroxi-indol (32)
1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-metilamino-indol (33)
10 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-dimetilamino-indol (34)
1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-carboxi-indol (35)
1-(2'-morfolino-etil)-2-fenil-indol (36)
1-(2'-N-metilpiperazinil-etil)-2-fenil-indol (37)
1-(2'-amino-etil)-2-fenil-indol (38)
15 1-(2'-N-metilamino-etil)-2-fenil-indol (39)
1-(3'-N-metilamino-propil)-2-fenil-indol (40)
1-(2'-dietilamino-1'-metil-etil)-2-fenil-indol (41)

Se han realizado ensayos farmacológicos con los compuestos indicados anteriormente, habiéndose obtenido los siguientes resultados:

1) Toxicidad

A lotes de 10 ratones se suministra una dosis oral de 500 mg/kg del compuesto bajo estudio y se anotan los porcentajes de muertes que se presentan en el espacio de 48 horas después de la administración.

Se obtienen los siguientes resultados:

TABLA I

Compuesto	Muertes, %	Compuesto	Muertes, %	Compuesto	Muertes, %
1	20	15	40	29	20
2	0	16	20	30	0
3	0	17	60	31	100
4	0	18	100	32	40
5	20	19	0	33	20
6	20	20	0	34	20
7	20	21	0	35	40
8	20	22	0	36	20
9	40	23	0	37	0
10	0	24	0	38	60
11	20	25	0	39	0
12	0	26	0	40	0
13	20	27	40	41	20
14	0	28	40	Iprindol	20

2) Determinación de las propiedades timoanalépticas

Se determina la acción antagonista de los compuestos de la invención sobre los efectos de reserpina.

5

Es bien conocido que la reserpina provoca a veces verdaderos estados depresivos cuando se utiliza en terapia humana (tratamiento de la hipertensión arterial) mientras que, cuando se administra a un animal, provoca un síndrome espectacular, principalmente hipotermia, ptosis y catatonía.

10

Estos efectos diferentes de la reserpina son antagonizados por los antidepresivos conocidos y la acción anti-reserpínica de los compuestos de la invención ha sido

comparada con aquella del iprindol.

5 Una solución acuosa o una suspensión oleosa, conteniendo 100 mg/kg del compuesto bajo estudio, se administra por vía oral a lotes de 5 ratas macho de la cepa OFA con un peso de 150 a 200 gms. Transcurridos 30 minutos, se administran 5 mg/kg de reserpina por vía intraperitoneal a los animales.

Se llevan a cabo las siguientes observaciones:

a) Inhibición de ptosis

10 La ptosis se evalúa para cada ojo y los resultados se anotan como un porcentaje de inhibición en comparación con la ptosis inducida por reserpina en los animales de control (los cuales no habían recibido el compuesto bajo ensayo).

15 Se utiliza la siguiente escala y los resultados son registrados en la Tabla dada a continuación:

- 0 = 0 a 20% de inhibición
- 1 = 20 a 40% de inhibición
- 2 = 40 a 60% de inhibición
- 3 = 60 a 80% de inhibición
- 20 4 = 80 a 100% de inhibición

TABLA II

Compuesto	Inhibición	Compuesto	Inhibición	Compuesto	Inhibición
1	1	13	1	31	1
3	1	14	1	33	2
25 6	1	15	1	34	1
7	1	16	1	35	1
8*	1	17	1	39	1
10	1	20	2	Iprindol	1
12	2	21	1		

*Se utiliza una dosis de 25 mg/kg por vía intraperitoneal.

Estas cifras demuestran que la actividad de los compuestos de la invención es al menos igual a la actividad del iprindol, mientras que los compuestos 12, 20 y 33 son incluso superiores.

b) Inhibición de catatonia

Se utiliza el ensayo del alambre de estirado para evaluar la catatonia inducida por reserpina. Las patas frontales de las ratas se colocan sobre un hilo horizontalmente estirado, situado a 15 cm del suelo, considerándose como catatónicos los animales que mantienen esa posición durante al menos 30 segundos.

Se emplea la misma escala anterior para expresar el porcentaje de inhibición en comparación con los animales de control.

Se obtienen los siguientes resultados:

TABLA III

Compuesto	Inhibición	Compuesto	Inhibición	Compuesto	Inhibición
1	2	18	1	33	1
4	1	19	1	34	1
6	1	20	1	35	1
8*	1	24	1	36	1
12	1	27	1	37	1
14	1	29	1	38	2
16	2	30	1	39	1
17	2	31	2	40	1

*Se emplea una dosis de 25 mg/kg por vía intraperitoneal.

En este ensayo, se encuentra igualmente que los compuestos de la invención son al menos tan activos como el iprindol, siendo superiores los compuestos 1, 16, 17, 31 y 38.

c) Inhibición de la hipotermia

Se mide la temperatura rectal por medio de una sonda. La inhibición de hipotermia, inferior a 0,5°C en comparación con los animales de control, se considera como nula.

A excepción del compuesto 22, los compuestos de la invención resultan carecer de efectos sobre la hipotermia inducida por reserpina. El iprindol no ejerce ningún efecto.

d) Conclusión

Teniendo en cuenta los resultados globales, puede llegarse a la conclusión de que los compuestos 1, 12, 16, 17, 20, 31 y 33 presentan propiedades anti-reserpina superiores que el iprindol, mientras que los otros compuestos pueden ser considerados como equivalentes al iprindol.

3) Determinación de propiedades anticolinérgicas

a) Acción antagonista con respecto a tremorina.

El efecto anticolinérgico de los compuestos de la invención (o en su lugar la ausencia de dicho efecto) se estudio evaluando su acción antagonista con respecto a tremorina.

Este estudio se efectúa también comparando los compuestos de la invención al iprindol el cual es un antidepresivo considerado como químicamente libre de propiedades anticolinérgicas, dando lugar dichas propiedades, como antes se ha establecido, a efectos secundarios indeseables.

Transcurridos 30 minutos desde la administración per os del compuesto a ensayar, se administra una dosis de 10 mg/kg por vía intraperitoneal a lotes de 10 ratones macho de la cepa OF1. Las dosis de los compuestos de la invención se indican en la siguiente Tabla IV.

Los efectos de la tremorina han sido separados en efectos centrales (temblores, akinesia) y efectos periféricos (transpiración, hipersalivación, sedación y diarrea).

Se utiliza el método de EVERETT, el cual se describe en Nature, 177, 238 (1956).

Los resultados son anotados 30 minutos después de la administración de la tremorina y se expresan en porcentaje de inhibición de acuerdo con la escala anterior.

Se obtienen los siguientes resultados:

TABLA IV

Compuesto	Dosis mg/kg	Efectos centrales	Efectos periféricos	Compuesto	Dosis mg/kg	Efectos centrales	Efectos periféricos
1	50	2	2	22	100	1	0
2	100	1	1	23	100	2	2
3	100	0	0	24	100	1	1
4	100	1	0	25	100	2	1
5	100	1	0	26	100	1	1
6	100	0	0	27	100	2	1
7	100	3	2	28	100	0	1
8	100	1	1	29	100	2	1
9	100	0	0	30	100	1	1
10	100	1	0	31	100	1	1
11	100	1	1	32	100	2	2
12	100	0	0	33	100	1	3
13	100	0	0	34	100	1	1
14	100	0	0	35	100	0	0
15	100	0	1	36	100	0	0
16	100	2	1	37	100	3	3
17	100	1	0	38	100	0	0
18	100	0	2	39	100	0	0
19	100	0	0	40	100	0	1
20	100	1	1	41	100	1	1
21	100	1	1	Trinidad	100 ^{3*}	3	3

5

10

15

*Via oral.

5 Estos resultados demuestran que los compuestos de la invención son notablemente menos anticolinérgicos que el iprindol mientras que el último compuesto es considerado ya como clínicamente desprovisto de tales propiedades.

Solamente el compuesto 37 resulta ser equivalente al iprindol.

b) Efecto antagonista con respecto a proclorperazina

10 Se efectúan también ensayos con vistas a determinar el porcentaje de inhibición, por los compuestos de la invención, de la catatonía inducida por un neuroléptico, especialmente proclorperazina.

Este ensayo revela también la presencia (o ausencia) de propiedades anticolinérgicas en un antidepresivo.

15 El compuesto a ensayar se administra por vía oral a lotes de cinco ratas macho de la cepa OFA y, transcurridos 30 minutos, se administra por vía intraperitoneal una dosis de 12,5 mg/kg de proclorperazina.

20 La intensidad de la catatonía se evalúa por el ensayo del alambre estirado y los resultados se anotan como un porcentaje de inhibición de acuerdo con la escala anteriormente usada.

Los resultados se ofrecen a continuación:

TABLA V

Compuesto	Dosis mg/kg	Inhibición	Compuesto	Dosis mg/kg	Inhibición
1	50	2	22	75	1
2	75	1	23	100	0
3	75	0	24	75	1
4	75	2	25	100	2
5	75	1	26	100	1
6	75	0	27	75	2
7	75	0	28	100	0
8	75	1	29	75	2
9	100	0	30	75	2
10	75	0	31	100	1
11	75	1	32	75	0
12	75	1	33	100	2
13	75	1	34	50	1
14	75	1	35	50	0
15	100	0	36	75	1
16	100	1	37	75	2
17	100	1	38	100	1
18	100	2	39	100	1
19	100	1	40	100	2
20	100	2	41	75	2
21	75	1	Iprindol	75	2

Como en el ensayo anterior, los compuestos de la invención resultan ser menos anticolinérgicos que el iprindol a excepción, sin embargo, de los compuestos 4, 24, 27, 29, 30, 37 y 41 que resultan ser equivalentes al iprindol.

c) Conclusión

En estos dos ensayos, solamente el compuesto 37

resulta ser equivalente al iprindol, siendo todos los otros compuestos menos anticolinérgicos que el iprindol.

4) Potenciación de la estereotipia inducida por anfetamina

5 Es conocido que la anfetomina induce estereotipia en la rata y se admite generalmente que esto se debe a la estimulación de los receptores dopaminérgicos y a la inhibición de la re-absorción de dopamina en el neurón.

Igualmente, se sabe que los timoanalépticos potencian esta estereotipia.

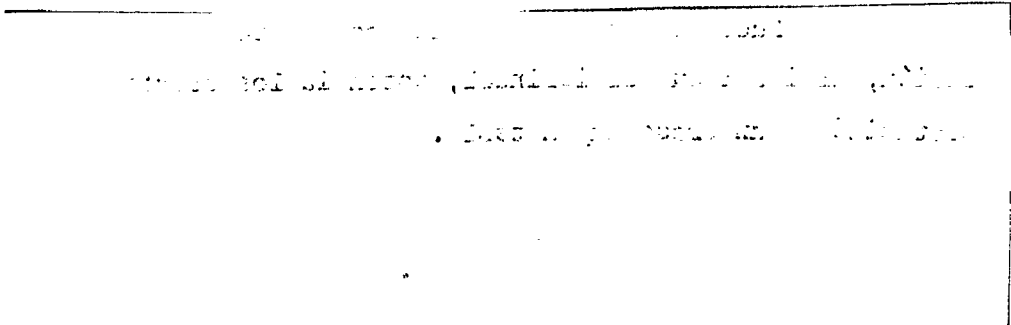
10 De nuevo, los compuestos de la invención son comparados al iprindol, un timoanaléptico bien conocido.

A lotes de cinco ratas macho de la cepa OFA se suministra por vía oral 50 mg/kg del compuesto bajo ensayo y, transcurridos 30 minutos, se administra 10 mg/kg de sulfato de anfetamina por vía intraperitoneal a los animales.

15 Se anota la intensidad de la estereotipia 6 horas después de la administración de la anfetamina, de acuerdo con la escala de HALLIWELL, descrita en Brit. J. Pharmacol. 23, 330 (1964).

20 Los resultados se expresan en porcentaje de potenciación en comparación con los animales de control, de acuerdo con la siguiente escala:

- 0 = de 0 a 20% de potenciación
- 1 = de 20 a 40% de potenciación
- 2 = de 40 a 60% de potenciación
- 25 3 = de 60 a 80% de potenciación



Los resultados son los siguientes:

TABLA VI

Compuesto	Potenciación	Compuesto	Potenciación
1	3	22	3
2	3	24	3
5	3	25	3
7	3	27	3
10	3	29	3
11	3	31	3
13	3	33	3
14	3	34	3
15	3	37	3
21	3	Iprindol	3

Puede observarse que los compuestos de la invención, al igual que el iprindol, potencian los efectos de la anfetamina en un grado muy notable.

5) Potenciación de la toxicidad de yohimbina

Es bien conocido que la mayoría de los antidepresivos tricíclicos potencian la toxicidad de yohindina.

La acción de los compuestos de la invención sobre la toxicidad de yohindina se determina por consiguiente.

A lotes de 10 a 20 ratones macho de la cepa OF1 se suministra por vía oral o intraperitoneal el compuesto a ensayar y, transcurridos 30 minutos, se administra una dosis de 25 mg/kg de yohindina por vía subcutánea.

Los resultados se expresan como un porcentaje

de la potenciación en comparación con los animales de control, de acuerdo con la escala anterior:

TABLA VII

	Compuesto	Dosis mg/kg	Potenciación
5	15	125	1
	17	125	1
	19	125	2
	25	125	2
	26	125	1
10	31	125	2
	33	100	2
	34	100	1
	38	125	3
	40	100	1

15 Estas cifras confirman que los compuestos de la invención, al igual que los antidepresivos tricíclicos conocidos, potencian la toxicidad de yohimbina.

6) Determinación de propiedades antiagresivas

20 Las propiedades antiagresivas de los compuestos de la invención se determinan por medio del ensayo de ratas "asesinas", de acuerdo con el método de KARLI, Behaviour, 10, 81 (1956).

25 Se seleccionan ratas que fueron introducidas en jaulas inmediatamente después de sacrificar tres ratones, introducidos uno detrás de otro en dicha jaula, constituyéndose lotes de 6 animales.

Las ratas fueron suministradas con el compuesto bajo ensayo por vía intraperitoneal y una hora después de que los tres ratones fueran introducidos sucesivamente en la jaula.

5 Los resultados fueron anotados como un porcentaje de inhibición en comparación con los animales de control, de acuerdo con la escala usada para el estudio de las propiedades anti-reserpina.

TABLA VIII

	Compuesto	Dosis mg/kg	Inhibición
10	1	20	2
	6	40	1
	7	60	2
	10	20	1
	11	20	1
15	31	60	3
	31	40	2
	33	40	3
	34	40	3
	40	40	1
20	Iprindol	40	1
	Iprindol	60	2

25 Estas cifras demuestran que los compuestos de la invención poseen propiedades antiagresivas más poderosas que el iprindol, a excepción de los compuestos 6 y 40 que pueden considerarse como equivalentes al iprindol.

7) Determinación de propiedades analgésicas

La acción analgésica de los compuestos de la invención fue determinada por medio del ensayo KOSTER, Fed.

Proc. 18, 412 (1959).

El compuesto a ensayar se administra por vía oral a lotes de 10 ratones hembra, con un peso de 13 a 17 g, que permanecen sin recibir alimento alguno desde el día antes de la administración.

Transcurridos 60 minutos, se inyecta una solución al 1 % de ácido acético (0,2 ml/20 g de peso) por vía intraperitoneal. El número de movimientos de estiramiento se anota durante los 20 minutos después de la inyección.

Los resultados se expresan en porcentaje de inhibición en comparación con los animales de control, de acuerdo con la escala anterior.

TABLA IX

Compuesto	Dosis mg/kg	Inhibición
1	200	3
16	200	3
17	200	2
18	50	1
19	200	2
31	200	3
40	50	2
Iprindol	100	2

Estos resultados demuestran que los compuestos de la invención son al menos equivalentes al iprindol y, en varios casos, son incluso superiores.

8) Acción anestésica local

Se suministra a cobayos, por vía subcutánea,

0,2 ml de una solución fisiológica que contiene 0,5 % del compuesto bajo ensayo, inyectándose la solución en dos puntos marcados sobre los lomos de los animales.

Se anota el número de estimulaciones de la córnea que no provoca cierre alguno de los párpados, en periodos de 5, 10, 15, 20, 25 y 30 minutos después de la inyección.

Se llevan a cabo seis estimulaciones por cada periodo de tiempo y los resultados se expresan en porcentaje de inhibición en comparación con los animales de control, de acuerdo con la escala anterior:

TABLA X

Compuesto	Inhibición	Compuesto	Inhibición
1	3	23	3
6	3	25	3
7	3	27	2
9	3	28	2
12	3	29	2
14	3	30	3
16	3	31	3
17	3	37	3
19	3	38	3
21	3	39	3

Estos resultados demuestran que los compuestos de la invención tienen una acción anestésica local muy marcada.

9) Determinación de hepato-toxicidad

Se lleva a cabo un estudio de toxicidad sub-aguda

sobre la rata con el compuesto 31 y con iprindol, utilizando una dosis oral diaria de 150 mg/kg.

Los resultados del análisis (Tabla XI) demuestran que el compuesto 31 es mucho menos agresivo con respecto al hígado que el iprindol.

5

Lote	Urea g/l	Glucosa g/l	Colesterol g/l	Lípidos g/l	Proteínas g/l	SGOT(1) mIU	SGPT(2)	Bilirrubina mg/l	Histología
Control	0,42±0,05	1,22±0,10	0,84±0,14	4,0±0,2	59,3±1,2	50,0±7,0	20,1±3,0	3,5±0,7	Nada que registrar
Iprindol	0,66±0,22	1,26±0,12	1,08±0,16	5,4±0,9	67,0±1,6	90,5±59,5	44,6±28,3	4,3±1,0	Foco de necrosis hepática
Compuesto 31	0,53±0,10	1,19±0,13	0,81±0,07	4,0±0,3	62,8±1,8	54,3±8,7	28,0±7,6	2,6±0,7	

(1) transaminasa de oxalato de succinoglutarato de suero.

(2) transaminasa de piruvato de succinoglutarato de suero.

10) Conclusión

Se ha encontrado que la mayoría de los compuestos de la invención son superiores al iprindol, ya que los mismos tienen propiedades antidepresivas superiores o iguales al iprindol y debido a que tienen efectos secundarios menos notables.

Tomando como base los resultados globales de los ensayos, se ha encontrado que el compuesto 31 es el compuesto más ventajoso entre los compuestos de la invención.

10

15

sobre la rata con el compuesto 31 y con iprindol, utilizando una dosis oral diaria de 150 mg/kg.

Los resultados del análisis (Tabla XI) demuestran que el compuesto 31 es mucho menos agresivo con respecto al hígado que el iprindol.

5

Lote	Urea g/l	Glucosa g/l	Colesterol g/l	Lípidos g/l	Proteínas g/l
Control	0,42±0,05	1,22±0,10	0,84±0,14	4,0±0,2	59,3±1,2
Iprindol	0,66±0,22	1,26±0,12	1,08±0,16	5,4±0,9	67,0±1,6
Compuesto 31	0,53±0,10	1,19±0,13	0,81±0,07	4,0±0,3	62,8±1,8

(1) transaminasa de oxalato de succinoglutarato de suero.

(2) transaminasa de piruvato de succinoglutarato de suero.

10) Conclusión

10 Se ha encontrado que la mayoría de los compuestos de la invención son superiores al iprindol, ya que los mismos tienen propiedades antidepresivas superiores o iguales al iprindol y debido a que tienen efectos secundarios menos notables.

15 Tomando como base los resultados globales de los ensayos, se ha encontrado que el compuesto 31 es el compuesto más ventajoso entre los compuestos de la invención.

42

Proteínas g/l	SGOT(1) mIU	SGPT(2)	Bilirrubina mg/l	Histología
59,3±1,2	50,0±7,0	20,1±3,0	3,5±0,7	Nada que registrar
57,0±1,6	90,5±59,5	44,6±28,3	4,3±1,0	Foco de necrosis hepática
52,8±1,8	54,3±8,7	28,0±7,6	2,6±0,7	

tanol y el medio de reacción se evapora hasta sequedad para dar hidrocioruro de 1-cloro-3-dimetilaminopropano el cual se almacena en esta forma.

5 La base se regenera entonces justo antes de la operación de alquilación de 2-fenil-indol. De este modo, se obtiene 1-cloro-3-dimetilamino-propano. Punto de ebullición: 30-31°C. (13 mm Hg).

10 Siguiendo el mismo procedimiento pero usando los productos de partida adecuados, se obtienen los siguientes compuestos:

<u>Compuesto</u>	<u>punto de ebullición, °C.</u>
1-cloro-3-dietilamino-propano	45 (13 mm/Hg.)
1-cloro-3-piperidino-propano	84-87 (13 mm/Hg)
1-cloro-2-dimetilamino-etano	(sin analizar)
15 1-cloro-2-hexametilenimino-etano	(sin analizar)
1-cloro-2-pirrolidino-etano	(sin analizar)
1-cloro-2-dibencilamino-etano	(sin analizar)

b) Preparación de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-indol

20 Mientras se agita bajo una atmósfera de nitrógeno, se mezcla una solución de 25 ml de dimetilformamida seca conteniendo 19,3 g (0,1 moles) de 2-fenil-indol con una suspensión de 2,9 g (0,12 moles) de hidruro sódico en 50 ml de dimetilformamida seca, manteniéndose la temperatura de la mezcla entre 10 y 15°C.

25 La duración de la operación de adición se determina por la intensidad de la liberación de hidrógeno, siendo de unos 15 minutos.

La mezcla se deja subir hasta temperatura ambiente y se añaden 14 g (0,1 moles) de 1-cloro-3-dimetilamino-

propano y se deja reaccionar durante 10 horas a temperatura ambiente o durante 4 horas a 50°C.

5 Con vistas a mejorar el rendimiento, el avance de la reacción se controla por cromatografía de capa fina, con una mezcla de hexano/acetato de etilo/metanol (70/28/2) como eluyente, bajo una atmósfera saturada de amoníaco y sobre un soporte de sílice.

10 Si la reacción es incompleta, se añade un ligero exceso de 1-cloro-3-dimetilamino-propano mientras se aumenta el tiempo de reacción.

Una vez terminada la reacción, el medio se vierte en una solución helada de ácido clorhídrico y se lava con éter con el fin de eliminar el 2-fenil-indol no alquilado.

15 La base se regenera a partir de su hidrocioruro por medio de una solución al 20% de hidróxido sódico y se extrae con éter, se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora.

20 Después de la recristalización en una mezcla de dimetilformamida y agua, se obtiene 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-indol. Rendimiento: 70%. Punto de fusión: 52°C.

25 El hidrocioruro se obtiene tratando una solución etérea de la base con una corriente gaseosa de ácido clorhídrico. El hidrocioruro precipita y se filtra y recristaliza en isopropanol para dar hidrocioruro de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenilindol. Rendimiento: 95%; Punto de fusión: 200°C.

Siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos en forma de una base, hidrocioruro o fumarato.

Esta última sal se obtiene disolviendo 0,02 moles de la base en 200 ml de metanol puro y añadiendo a la solución 2,32 g (0,02 moles) de ácido fumárico. El fumarato precipita casi inmediatamente y la solución metanólica se hierve hasta la disolución del precipitado.

Si es necesario, la disolución se completa añadiendo gradualmente dimetilformamida y la solución se trata por último con carbón activo, se filtra y se deja cristalizar.

Se obtienen los siguientes productos:

10	Compuesto	Punto de fusión, °C.	Rendimiento, %
	Hidrocloruro de 1-(3'-piperidino-propil)-2-fenilindol	240 (isopropanol)	65
	Fumarato ácido de 1-(3'-dimetil-amino-propil)-2-(2',4'-dimetil-fenil)-indol	90 (metanol)	76
15	Fumarato ácido de 1-(3'-dimetil-amino-propil)-2-ciclopropil-indol	153 (metanol)	66
	Fumarato ácido de 1-(3'-piperidino-propil)-2-ciclopropil-indol	143 (metanol)	78
20	Fumarato ácido de 1-(3'-dimetil-amino-propil)-2-(1'-metil-ciclopropil)-indol	191 (metanol)	72
	Fumarato ácido de 1-(3'-dimetil-amino-propil)-2-ciclopentil-indol	148 (metanol)	75
	Fumarato ácido de 1-(3'-dimetil-amino-propil)-2-ciclohexilindol	183 (metanol)	72
25	1-(3'-piperidino-propil)-2-ciclohexilindol	67 (metanol)	90
	1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-cloro-indol	90 (hexano)	75
	Hidrocloruro de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-6-cloro-indol	220 (isopropanol)	70

	Hidrocloruro de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-bromo-indol	200 (isopropanol)	70
	1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-metil-indol	80 (purificación por conversión a hidrocioruro)	60
	Hidrocloruro de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-metoxi-indol	185 (isopropanol)	75
	1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-ciano-indol	sin analizar	
5	1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-nitro-indol	90 (ciclohexano)	
	1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-3-acetil-indol	109 (heptano)	85
	Hidrocloruro de 1-(3'-piperidino-propil)-2-fenil-3-acetil-indol	240 (isopropanol)	90
	Fumarato ácido de 1-(3'-piperidino-propil)-2-ciclopentil-indol	151-157 (metanol)	76
	Hidrocloruro de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-3-pentanoil-indol	190 (isopropanol)	70
10	Fumarato ácido de 1-(3'-dimetil-amino-propil)-2-fenil-3-metil-indol	174 (metanol)	68
	1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-3-etil-indol	69 (etanol-agua 60/40)	90
	Fumarato ácido de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-3-isopropil-indol	166 (metanol)	72
	Fumarato ácido de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2,3-diisopropil-indol	173-175 (metanol)	64
	1-(2'-dimetilamino-etil)-2-fenil-3-acetil-indol	105 (agua)	62
15	Fumarato ácido 1-(2'-ciclohexilen-imino-etil)-2-fenil-indol	212 (etanol)	75
	1-(2'-dibencilamino-etil)-2-fenil-indol	103 (hexano)	90
	1-(2'-pirrolidino-etil)-2-fenil-indol	77 (hexano)	70

Fumarato ácido de 1-(2'-dietilamino-etil)- 2-ciclopentilindol	171 (metanol)	76
Fumarato ácido de 1-(2'-ciclohexilenimino- etil)-2-ciclopentil-indol	195 (metanol)	75
Fumarato ácido de 1-(2'-dietilamino-etil)- 2-ciclohexilindol	197 (metanol)	72
Fumarato ácido de 1-(2'-ciclohexilenimino- etil)-2-ciclohexil-indol	205-206 (metanol)	68

5

EJEMPLO 2

Hidrocloreuro de 1-(3'-metilamino-propil)-2-fenil-indol

a) Preparación de 1-(2'-ciano-etil)-2-fenil-indol

10

Se añaden sucesivamente 6 ml de hidróxido de N-ben-
cil-trimetilamonio y 26 ml de acrilonitrilo a 72 g (0,37 moles)
de 2-fenil-indol en 200 ml de dioxano.

15

La mezcla se deja reposar durante una noche a 60°C
en un baño de agua termostatado y el medio de reacción se co-
loca en un congelador hasta la cristalización del producto
final. Después de la filtración y recristalización tres veces
en etanol, se obtiene 1-(2'-ciano-etil)-2-fenil-indol. Rendi-
miento: 80%; Punto de fusión: 90°C.

b) Preparación de ácido 3-(2'-fenil-1'-indolil)-propiónico

20

Se refluje 1-(2'-ciano-etil)-2-fenil-indol obtenido
anteriormente en ácido clorhídrico al 36 % y del medio caliente
precipita casi la totalidad del ácido.

25

El ácido se filtra y se purifica por transformación
en su sal sódica. Después de la recristalización en etanol,
se obtiene ácido 3-(2'-fenil-1'-indolil)-propiónico. Rendi-
miento: 85%; Punto de fusión: 129°C.

c) Preparación de 3-(2'-fenil-1'-indolil)-N-metilpropionamida

Se agitan 26,5 g (0,1 moles) de ácido 3-(2'-fenil-

1'-indolil)-propiónico en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro y se añaden 14 ml de trietilamina.

5 La temperatura se mantiene entre -5 y -10°C por medio de una mezcla de hielo de dióxido de carbono y acetona y se vierten en la solución 10 ml de cloroformiato de etilo en una pequeña cantidad de tetrahidrofurano, teniendo cuidado para que la temperatura no supere los 0°C. El medio se deja reposar durante 30 minutos a -5°C y se añade metilamina, previamente enfriada a -10°C.

10 La agitación se continúa durante algunas horas y, mientras se agita, se vierten 600 ml de una solución acuosa fría al 5% de hidróxido sódico en el medio de reacción. El aceite formado se extrae con éter y el disolvente se evapora finalmente bajo presión reducida.

15 La amida así obtenida se recristaliza en isopropanol para dar 3-(2'-fenil-1'-indolil)-N-metilpropionamida. Rendimiento: 75%; Punto de fusión: 126°C.

d) Preparación de 1-(3'-N-metilamino-propil)-2-fenil-indol

20 Mientras se agita a temperatura ambiente, se vierten 5,56 g (0,02 moles) de 3-(2'-fenil-1'-indolil)-N-metilpropionamida, en solución en una cantidad mínima de tetrahidrofurano, en una mezcla que contiene 2,66 g (0,02 moles) de cloruro de aluminio, 3,05 g (0,08 moles) de Li Al H_4 y 100 ml de tetrahidrofurano.

25 Al final de la operación de adición, la mezcla se refluye durante 5 horas, se deja enfriar y se hidroliza lentamente con pequeñas piezas de hielo bajo una atmósfera de nitrógeno. El gel formado se agita vigorosamente en presencia de éter, se filtra y se lava varias veces con éter.

Las fases etéreas se recogen y evaporan, pero no hasta sequedad. El producto se recibe en éter, se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio.

5 El hidrocioruro de 1-(3'-metilamino-propil)-2-fenil-indol se obtiene tratando la solución etérea con una corriente gaseosa de ácido clorhídrico seco y filtrando el precipitado el cual se recrystaliza por último en isopropanol. Rendimiento: 72%; Punto de fusión: 187°C.

EJEMPLO 3

10 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-hidroxi-indol

En 70 ml de ácido clorhídrico al 57% se disuelven 7 g (0,23 moles) de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-metoxiindol, preparado como en el ejemplo 1.

15 La temperatura aumenta ligeramente correspondiendo a la formación del hidroyoduro de amina. El medio de reacción se agita durante 2 horas en un baño de agua hirviendo y la solución se clarifica progresivamente y se vierte en agua.

La solución se neutraliza a pH 7 con hidróxido sódico y se extracta con éter.

20 La solución etérea se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida.

El producto en bruto se recrystaliza en una mezcla de ciclohexano-benceno (95/5) para dar 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-hidroxi-indol.

25 Rendimiento: 85%. Punto de fusión: 130°C.

EJEMPLO 4

Hidrocioruro de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-carboxi-indol

Se refluye 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-ciano-indol, preparado como en el ejemplo 1, durante 5 horas,

en ácido clorhídrico, y la solución acuosa se concentra bajo presión reducida.

5 El hidrocioruro de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-carboxi-indol precipitado se filtra y se recristaliza en una mezcla de etanol-heptano.

Rendimiento: 72%; Punto de fusión 205°C.

EJEMPLO 5

1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-amino-indol

10 Mientras se agita, se mezclan 32,3 g (0,1 moles) de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-nitro-indol, preparado como en el ejemplo 1, con 15 g (0,3 moles) de hidrato de hidrazina, 300 ml de etanol absoluto puro y una pequeña cantidad de níquel Raney.

15 La reacción se deja avanzar lentamente a 25°C durante 1 hora y se controla el grado de desarrollo mediante cromatografía de capa fina.

20 La solución se filtra y el etanol se elimina bajo presión reducida. Precipita 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-amino-indol el cual se recoge en un rendimiento del 92%.

Esta sustancia se purifica obteniendo el hidrocioruro en una solución acuosa y lavando la sal con éter y regenerando la base, o bien por recristalización en una mezcla de hexano-etanol. Punto de fusión: 126°C.

25 Se obtiene el hidrocioruro de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-amino-indol disolviendo la base pura en una mezcla de isopropanol-éter 50/50 y, mientras se agita con un agitador magnético, se burbujea gas clorhídrico a través de la

solución, la cual había sido en primer lugar ligeramente enfriada. El precipitado formado se filtra, se lava con isopropanol, a continuación con heptano y por último se recrystaliza en isopropanol. Rendimiento: 95%; Punto de fusión: descomposición a unos 220°C.

5

EJEMPLO 6

Hidrocioruro de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-metil-amino-indol

a) Preparación de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-etoxi-carboxamidoindol

10

Se vierten 4,08 g (0,376 moles) de cloroformiato de etilo recientemente destilado, a temperatura ambiente y gota a gota, en una solución de 11 g (0,367 moles) de 1-(3'-dimetilamino-propil-2-fenil-5-amino-indol, preparado como en el ejemplo 5, en 150 ml de éter seco y se mantiene la agitación durante 2 horas, todavía a temperatura ambiente.

15

El precipitado formado se filtra y se lava varias veces con éter, se disuelve luego en 200 ml de agua. La solución acuosa se lava entonces tres veces con éter y la base se obtiene con una solución al 10% de hidróxido sódico.

20

La solución se extracta con éter y la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. El éter se evapora y el producto obtenido se recrystaliza en ciclohexano conteniendo unas cuantas gotas de etanol. Se obtienen 8,9 g de producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre una columna de alúmina básica, empleando éter como eluente, para dar 8,6 g de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-etoxicarboxamido-indol. Rendimiento: 63%.

25

b) Preparación de hidrocioruro de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-metilaminoindol

5 Una solución de 16,8 g (0,046 moles) de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-etoxicarboxamido-indol en 100 ml de tetrahidrofurano seco, se añade, a temperatura ambiente, a una suspensión de 6,1 g (0,16 moles) de hidruro de litio-aluminio en 150 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla se deja reposar durante 1 hora a temperatura ambiente y se calienta progresivamente hasta el reflujo del tetrahidrofurano.

10 El reflujo se mantiene durante 5 horas y la mezcla se deja enfriar. El medio de reacción se hidroliza entonces por medio de pequeñas piezas de hielo, se agita en presencia de 500 ml de éter y se filtra. El residuo mineral se lava con éter y las fracciones etéreas se recogen y evaporan.

15 El producto obtenido se purifica obteniendo el hidrocioruro y regenerando la base por medio de una solución diluída de hidróxido sódico y extractando la base con éter. La solución etérea se seca y el dihidrocioruro se obtiene directamente tratando la solución con una corriente gaseosa de ácido clorhídrico seco. El precipitado blanco se recristaliza
20 en isopropanol para dar dihidrocioruro de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-metilamino-indol. Rendimiento: 80%; punto de fusión: 210-220°C.

25 Siguiendo el mismo procedimiento pero a partir de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-metilamino-indol, se prepara dihidrocioruro de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-dimetilamino-indol. Rendimiento: 85%; Punto de fusión: 200°C (descomposición).

EJEMPLO 7

1-(1'-metil-2'-dietilamino-etil)-2-fenil-indol

a) Preparación de N,N-dietil-2-(fenil-2'-1'-indolil)-propionamida

5 Mientras se agita y bajo una atmósfera de nitrógeno, se añade una solución de 19,3 g (0,1 moles) de 2-fenil-indol en 25 ml de dimetilformamida a una suspensión de 2,4 g (0,1 moles) de hidruro sódico en 50 ml de dimetilformamida. Una vez desprendido todo el hidrógeno, se introducen 19,7 g (0,12 moles) de 2-cloro-N,N-dietilpropionamida a temperatura ambiente, habiéndose preparado este último haciendo reaccionar, 10 a 0°C en éter, dietilamina pura con cloruro de ácido 2-cloropropiónico y destilando la solución a 80-82°C bajo una presión de 1 mm de Hg.

15 El medio de reacción se calienta a 60°C y esta temperatura se mantiene durante 4 horas.

La solución se vierte en una mezcla de hielo y agua y se extracta con éter para dar N,N-dietil-2-(2'-fenil-1'-indolil)-propionamida. Rendimiento: 60%.

20 Este producto se envía directamente en la siguiente etapa y no se analiza.

b) Preparación de 1-(1'-metil-2'-dietilamino-etil)-2-fenil-indol

25 A temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno, se añade una solución de 27,7 g (0,09 moles) de N,N-dietil-2-(2'-fenil-1'-indolil)-propionamida en 100 ml de éter seco, a una suspensión de 6,85 g (0,18 moles) de Li Al H₄ en 50 ml de éter seco.

30 La mezcla se mantiene durante una hora a 20-25°C y se refluxa durante 3 horas. La mezcla se enfría en un baño de hielo y se hidroliza lentamente añadiendo pequeñas piezas

de hielo. Mientras se agita fuertemente, se añaden 150 ml de éter y la solución se filtra. La fase etérea se lava con agua y a continuación con ácido clorhídrico.

5 La solución acuosa del hidrocloruro se lava con éter. La base se forma añadiendo una solución de hidróxido sódico, extractando con éter y secando sobre sulfato de magnesio.

La sustancia obtenida proporciona dos productos cuando se somete a cromatografía de capa fina.

10 Estos dos productos se separan por cromatografía sobre una columna de alúmina neutra, con éter de petróleo/benceno como eluente.

Se obtiene 1-(1'-metil-2'-dietilamino-etil)-2-fenil-indol con un rendimiento del 67%. Punto de fusión: 190°C.

15 EJEMPLO 8

1-(2'-amino-etil)-2-fenil-indol

a) Preparación de ácido (2-fenil-1-indolil)-acético

20 Mientras se agita y bajo una atmósfera de nitrógeno, se añade una solución de 20 g (0,105 moles) de 2-fenil-indol en 50 ml de dimetilformamida a una suspensión de 5,5 g (0,115 moles) de hidruro sódico en 100 ml de dimetilformamida, controlándose la liberación de hidrógeno, tras lo cual se añaden 16 g (0,13 moles) de cloroacetato de etilo y el medio de reacción se calienta a 70°C durante 3 horas con un
25 baño de agua. La mezcla se vierte entonces en agua conteniendo una pequeña cantidad de ácido acético y la solución se extrae con éter. La fase etérea se lava varias veces con agua y se seca sobre sulfato de magnesio.

30 El acetato de (2-fenil-1-indolil)-etilo obtenido se saponifica con una solución alcohólica al 20% de hidróxido

potásico y el disolvente se evapora.

El residuo se disuelve en agua y el 2-fenil-indol no reaccionado se extracta con éter.

5 La fase acuosa se purifica por ebullición en presencia de carbón activado y se acidifica con ácido clorhídrico para dar un precipitado blanco el cual se recristaliza en etanol.

b) Preparación de (2'-fenil-indolil-acetamida)

10 Se usa el mismo procedimiento del ejemplo 2c pero a partir de ácido (2-fenil-1-indolil)-acético y añadiendo amoníaco líquido en lugar de metilamina, enfriándose primeramente el medio de reacción a -20°C.

15 siguiendo el mismo método pero usando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión</u>	<u>Rendimiento %</u>
	N-metil-(2-fenil-1-indolil)-acetamida	190 (isopropanol)	35
	N-/(2-fenil-1-indolil)-acetil/-morfolina	235 (tolueno)	60
	N-/(2-fenil-1-indolil)-acetil/-N-metil-piperazina	175 (ciclohexano + etanol)	45
20	N,N-dimetil-(2-fenil-1-indolil)-acetamida	161 (ciclohexano)	70
	N,N-dietil-(2-fenil-1-indolil)-acetamida	128 (ciclohexano)	72

c) Preparación de hidrocioruro de 1-(2'-amino-etil)-2-fenil-indol

Se usa el mismo procedimiento del ejemplo 2d pero a partir de los compuestos preparados anteriormente.

5 Sin embargo, el producto obtenido se purifica obteniendo el hidrocioruro y regenerando la base la cual se seca y recristaliza.

10 Por último, se obtiene hidrocioruro de 1-(2'-amino-etil)-2-fenil-indol haciendo burbujear gas clorhídrico seco a través de una solución etérea de la base y recristalizándose en isopropanol. Rendimiento: 75%; Punto de fusión: 222°C.

15 Siguiendo el mismo procedimiento pero usando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

Compuesto	Punto de fusión, °C.	Rendimiento %
Hidrocioruro de 1-(2'-metilamino-etil)-2-fenil-indol	197 (isopropanol)	70
1-(2'-morfolino-etil)-2-fenil-indol	80 (hexano)	65
Dihidrocioruro de 1-(2'-N-metilpiperazínil-etil)-2-fenil-indol	180 (isopropanol)	60 (última etapa)
20 Oxalato ácido de 1-(2'-dietilamino-etil)-2-fenil-indol	180 (etanol)	72

EJEMPLO 10

1-(2'-dimetilamino-etil)-2-fenil-3-metiltio-indol

a) Preparación de 2-fenil-3-metiltio-indol

25 Una mezcla que contiene 1.000 ml de etanol puro, 200 ml de agua, 95 g (1,25 moles) de tiourea y 120,5 g (0,62 moles) de 2-fenil-indol, se calienta a 50-60°C y se añaden lenta-

mente 157,7 g (0,62 moles) de yodo. El medio de reacción se deja entonces enfriar a temperatura ambiente y se añaden 100 g de hidróxido sódico, teniendo cuidado para que la temperatura no supere los 30°C, por medio de un baño de agua e hielo.

Transcurridos 30 minutos, se añaden 50 g más de hidróxido sódico, se vierten 80 g de sulfato de dimetilo en el medio de reacción, el cual se refluje durante 30 minutos.

Después de enfriar, el producto se precipita añadiendo agua fría. El precipitado se filtra, se lava abundantemente con agua, se seca y se recrystaliza en una mezcla de hexano/benceno para dar 2-fenil-3-metiltio-indol. Rendimiento: 87%; Punto de fusión: 103°C.

b) Preparación de ácido 3-(2'-fenil-3'-metiltio-1'-indolil)-propiónico

Una solución de 24 g (0,1 moles) de 2-fenil-3-metiltio-indol en 50 ml de dimetilformamida, se hace reaccionar durante 30 minutos con 2,4 g (0,1 moles) de hidruro sódico y se añaden 18,1 g (0,1 moles) de 3-bromo-etil-propionato. El medio de reacción se deja reposar durante 4 horas a 25-40°C, se vierte en agua y se extracta con éter. La fase etérea se lava con agua y el producto en bruto obtenido se saponifica refluendo en presencia de una solución etanólica al 10% de hidróxido sódico. El disolvente se evapora y la solución acuosa de la sal sódica se lava con éter.

La solución acuosa se acidifica finalmente mediante una solución de ácido clorhídrico y el ácido 3-(2'-fenil-3'-metiltio-1'-indolil)-propiónico precipitado se recrystaliza en acetato de etilo.

c) Preparación de 3-(2'-fenil-3'-metiltio-1'-indolil)-N,N-dimetilpropionamida

5 Se usa el mismo método del ejemplo 2c, excepto que el ácido obtenido anteriormente se hace reaccionar con dimetilamina en lugar de metilamina.

d) Preparación de 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-3-metiltioindol

10 Se usa el mismo método del ejemplo 2d, pero a partir de la amida anterior, para dar 1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-3-metiltio-indol, del cual el hidrocloreuro funde a 90°C.

15 Por el mismo procedimiento pero usando los productos de partida adecuados, se prepara también 1-(2'-diethylamino-etil)-2-fenil-3-metiltio-indol. Punto de fusión del hidrocloreuro: 167°C.

EJEMPLO 11

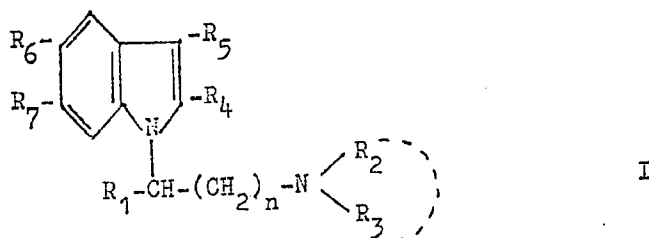
Se preparan tabletas conteniendo los siguientes ingredientes, de acuerdo con las técnicas farmacéuticas conocidas:

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/tableta</u>
1-(3'-dimetilamino-propil)-2-fenil-5-amino-indol	30
Almidón, talco, estearato de magnesio	q.s. 100 mg.

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

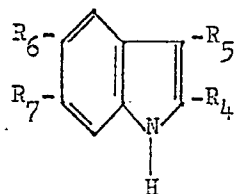
1.- Procedimiento para preparar derivados del indol, de fórmula general:



5 y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en cuya fórmula R_1 es un átomo de hidrógeno o un radical metilo, R_2 y R_3 , que son iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno, un radical metilo o etilo, un radical bencilo o re-
 10 presentan juntos una cadena pentametileno, hexametileno, oxidietileno o N-metilaminodietileno, formando así un ciclo con el átomo de nitrógeno, R_4 es un radical fenilo, 2',4'-dimetilfenilo, isopropilo, ciclopropilo, 1-metil-ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, R_5 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono, un radical metiltio o etiltio o un radical acilo de cadena recta con
 15 2 a 6 átomos de carbono, R_6 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, un radical metilo, metoxi, hidroxilo, carboxi, nitro, amino, metilamino o dimetilamino, R_7 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y n es 1 ó 2, con la condición de que al
 20 menos dos de los grupos R_5 , R_6 y R_7 sean un átomo de hidrógeno y que, cuando n es 2, al menos uno de los grupos R_2 y R_3 no sea un átomo de hidrógeno; caracterizado porque un compuesto de fór-

6

mula general:



5

en la que R_4 , R_5 , R_6 y R_7 se definen como en la fórmula I, se hace reaccionar con hidruro de sodio y el compuesto así obtenido se hace reaccionar con un compuesto halogenado de fórmula general:



10

en la que X es un átomo de halógeno y R_1 , R_2 , R_3 y n se definen como anteriormente en la fórmula I, para dar el compuesto deseado de fórmula I el cual, si se desea, se hace reaccionar con un ácido adecuado para dar la correspondiente sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque X es un átomo de cloro o bromo.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción con el compuesto de fórmula III se efectúa en presencia de N,N-dimetilformamida.

4.- Procedimiento para preparar derivados del indol,

20

tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

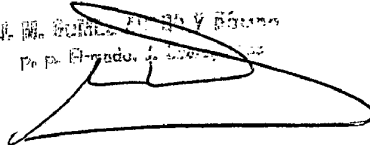
Esta Memoria consta de 44 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 22 SET. 1977

L A B A Z.

J. M. GARCÍA FERRAZ Y BUSTOS
P.º de El Prado, 4. 28014 MADRID



20