

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

ES	11 21	475565	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 30 NOV. 1978	

PATENTE DE INVENCION

24 PRIORIDADES: 21 NUMERO	22 FECHA	23 PAIS
50053/77	I Diciembre 1977	Inglaterra

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

64 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE INDOL"

71 SOLICITANTE (S)

JOHN WYETH & BROTHER LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire, Inglaterra

72 INVENTOR (ES)

John Leheup Archibald - Terence James Ward

73 TITULAR (ES)

JOHN WYETH & BROTHER LIMITED

74 REPRESENTANTE

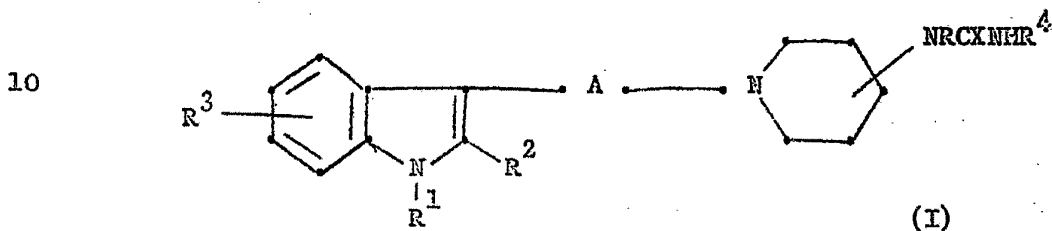
D. JAIME ISERN CUYAS; Agente Oficial de la Propiedad Industrial

POOR
QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de indol, al procedimiento para su preparación y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 En la patente británica nº 1425354 de la peticionaria se describe y reivindica compuestos de la fórmula general:



15 y sus sales de adición de ácido y sales amónicas cuaternarias, en donde R representa hidrógeno o alquilo inferior, R¹ representa hidrógeno, alquilo inferior, arilo, alquilo inferior o aroilo, R² representa hidrógeno, alquilo inferior o arilo, R³ representa hidrógeno, halógeno, alcoxilo inferior, aril-alcoxilo inferior, hidroxilo o alquilo inferior, R⁴ representa hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo con 5 a 7 átomos de carbono, aril-alquilo inferior, arilo (incluyendo arilo heterocíclico), o acilo, A representa un radical alquilénico, mono- o dicxo- o hidroxialquilénico con 1 a 5 átomos de carbono y X representa oxígeno o azufre.

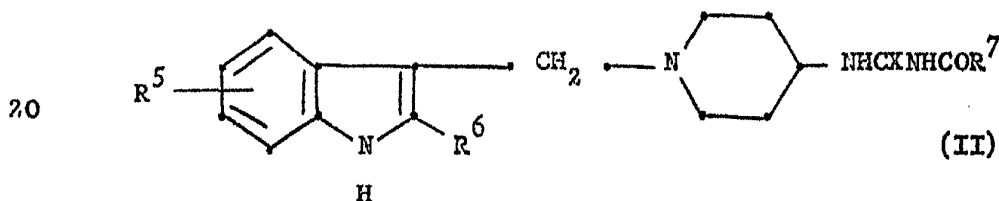
20

25

Según la patente británica de la peticio-
naria 1 425 354 los compuestos de la fórmula I exhiben ac-
tividad sobre el sistema cardiovascular, particularmente
actividad hipotensiva y/o anti-hipertensiva. Ahora se ha
5 descubierto, sorprendentemente, que ciertos compuestos com-
prendidos en la fórmula general I, pero no ejemplificados
en dicha patente británica, exhiben actividad psicotrópi-
ca medida por la inhibición de la absorción de 5-hidroxi-
triptamina en los pliegues del cerebro, al tiempo que po-
10 seen actividad hipotensora o anti-hipertensora muy reduci-
da en comparación con otros compuestos de la fórmula gene-
ral I. Por consiguiente los compuestos son valiosos como
antidepresivos. Así pues el presente invento se refiere a
estos compuestos y a su empleo.

15

El presente invento proporciona, por con-
siguiente, nuevos compuestos de la fórmula II



y sus sales de adición de ácido amónicas cuaternarias
aceptables en farmacia, en donde R⁵ representa hidrógeno,
25 hidroxilo, alcoxilo inferior o alquilo inferior, R⁶ re-

presenta hidrógeno o alquilo inferior y R⁷ representa fenilo, alcoxi-fenilo inferior, halofenilo o tenilo y X representa oxígeno o azufre.

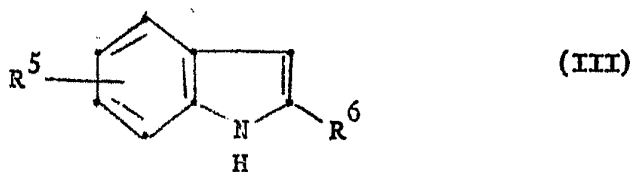
5 El término "inferior" en relación a los radiales de alquilo o alcoxilo aquí utilizados significa que el radical contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Usualmente estos radicales se prefieren cuando contienen de 1 a 4 átomos de carbono.

10 Ejemplos de radicales de alquilo inferior para R⁵ o R⁶ son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo e iso-butilo. Ejemplos de radicales de alcoxilo inferior para R⁵ son metoxilo, etoxilo, propoxilo y butoxilo. Cuando R⁵ es hidroxilo o alcoxilo inferior éste se encuentra, de preferencia, en la posición 5.

Los compuestos preferidos del invento son
 1-[1-(indol-3-ilmetil)piperid-4-il]-3-benzoil-urea;
 1-benzoil-3-[1-(5-hidroxi-indol-3-il)metil]piperid-4-il]-urea;
 20 1-[1-(indol-3-ilmetil)piperid-4-il]-3-(2-tencoil)-urea y
 1-[1-(indol-3-ilmetil)piperid-4-il]-3-benzoil-tiourea y sus sales de adición de ácido.

Los procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula II se incluyen en el invento.
 25 El procedimiento preferido comprende hacer reaccionar un

indol de la fórmula III.



en donde

R^5 y R^6 tienen el significado antes indicado, con formaldehído y un derivado de piperidina de la fórmula IV

10



15

en donde

R^7 y X tienen el significado antes indicado.

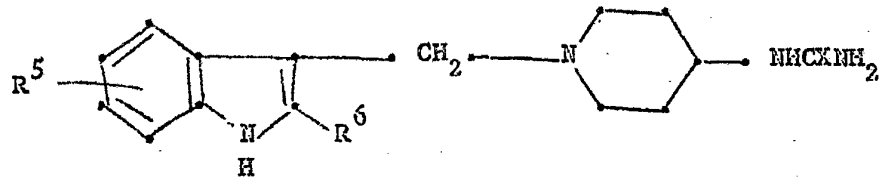
20

El formaldehído utilizado en las reacciones anteriores puede adoptar forma de una solución en un disolvente inerte o como paraformaldehído.

Los métodos alternativos de preparación de los compuestos de la fórmula II son los siguientes:

(i) acilación de un compuesto de la fórmula V

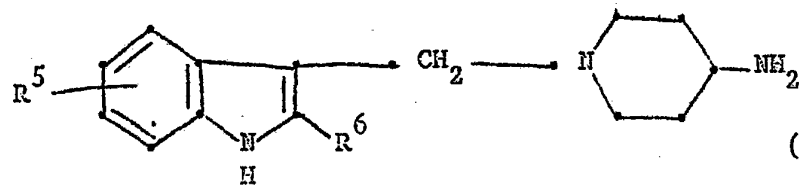
25



(V)

5

utilizando un agente acilante que contiene el grupo COR^7 ;
 (ii) reacción de un compuesto de la fórmula VI

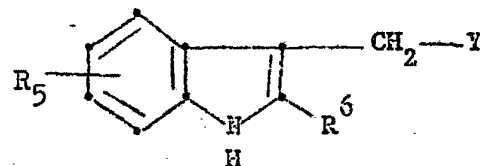


(VI)

10

con un isocianato o isotiocianato de la fórmula $\text{R}^7 \text{CONCX}$
 o con un compuesto de la fórmula $\text{R}^7 \text{CONHCXNH}_2$;
 (iii) reacción de un compuesto de la fórmula VII

15



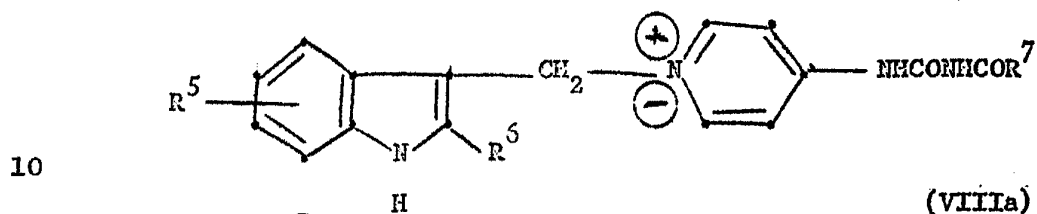
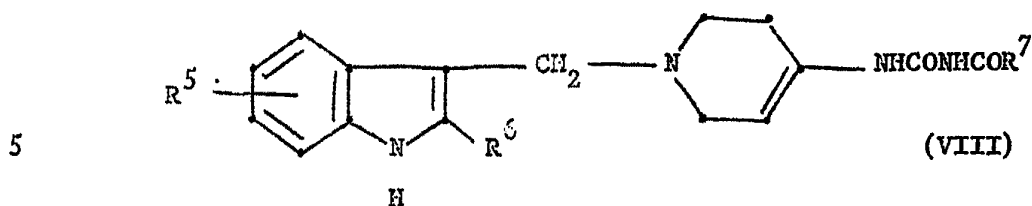
(VII)

20

en donde Y es un átomo de halógeno, o un átomo o radical
 equivalente sustituible, por ejemplo un radical sulfónili-
 co orgánico tal como un radical tosílico o un radical amí-
 nico sustituido tal como dimetilamino o un radical amóni-
 co trisustituido tal como trimetil-anonio ($\text{N}^+(\text{Me})_3$), con
 un compuesto de la fórmula IV tal como se ha definido an-
 teriormente;

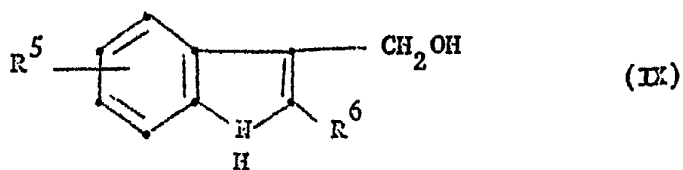
25

(IV) reducción de un compuesto de la fórmula VIII o VIIIa



en donde X es un anión, por ejemplo un ión de haluro,
por ejemplo mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo
en presencia de níquel Raney o un catalizador de platino;

15 (v) reacción de un compuesto de la fórmula IX



20 con un compuesto de la fórmula IV tal como se ha definido
anteriormente en donde X es oxígeno, en presencia de un
catalizador, por ejemplo níquel Raney.

En los métodos (i) a (v) R^5 , R^6 , R^7 ,
y X tienen el significado antes indicado.

25 Cuando se produce un compuesto de la

fórmula (I) en donde R⁵ representa alcoxilo inferior, la desalquilación al compuesto hidroxílico correspondiente - puede llevarse a cabo en forma conocida.

5 Los métodos de preparación de los compuestos de partida de las fórmulas IV, V, VI, VII, VIIIa y IX se describen generalmente en la patente británica 1.425.354.

10 El invento incluye también las composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo un compuesto de la fórmula II tal como se ha definido anteriormente. El compuesto activo puede ser, si se desea, triturado finamente. En adición al ingrediente activo las composiciones contienen también un vehículo atóxico. Para la preparación de las composiciones farmacéuticas puede utilizarse cualquier vehículo apropiado conocido. En una composición de esta índole el vehículo puede ser un sólido, líquido o mezcla de un sólido con un líquido. Las composiciones en forma sólida incluyen polvos, pastillas y cápsulas. Un vehículo sólido puede ser una o mas sustancias que pueden actuar también como agente saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes suspensores, ligantes o agentes desintegradores de pastillas, puede ser también un material de encapsulación. En los polvos el vehículo es un sólido finamente dividido que se combina con el ingrediente activo finamente dividido. En las pastillas el ingrediente activo se mezcla con un vehículo que tiene las propiedades li-

15

20

25

gantes necesarias en proporciones apropiadas y compactado a la forma y tamaño deseados. Los polvos y pastillas contienen, de preferencia, de 5 a 99% y de preferencia de 10 a 80% del ingrediente activo.

5 La composición farmacéutica adopta, de preferencia, forma de dosificación unitaria. La forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, sello o pastilla, o puede ser el número apropiado de éstas en forma de paquete. La cantidad de ingrediente activo en una dosis unitaria de composición puede variarse o ajustarse de 10 5 mg o menos a 500 o más, según la exigencia particular y la actividad del ingrediente activo.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento.

15 EJEMPLO 1

1-[1-(indol-3-ilmetil)piperid-4-il]-3-benzoilurea

Se adicionó solución de formaldehído al 40% enfriada por hielo (0,62 cm³, 0,0082 moles) a una solución enfriada por hielo de 4-benzoilureidopiperidina 20 (2,00 g, 0,0081 mol) en agua (8 cm³) y ácido acético (2 cm³). Se virtió la solución en indol (0,95 g, 0,0081 mol), se agitó durante 16 horas a la temperatura del ambiente y se virtió en una solución de hidróxido potásico (4,00 g) en agua (40 cm³). La solución y cristales precipitados se 25 enfriaron con hielo durante 4 horas antes de recoger los

5 cristales por filtración y lavado con agua enfriada por hielo ($3 \times 10 \text{ cm}^3$). Se disolvieron los cristales secos en la cantidad mínima de etanol y se acidificaron (pH 1) con cloruro de hidrógeno etanólico. La solución se enfrió con hielo, con el raspado y adición de éter precipitaron cristales, que se recogieron por filtración, se lavaron con éter (15 cm^3 se secaron, lo que dió 1-[1-(indol-3-ilmetil)piperid-4-il]-3-benzoilurea como el clorhidrato $3/4$ hidrato (2,70 g, 81%), punto de fusión $261-262^\circ\text{C}$.

10 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{HCl} \cdot 3/4 \text{H}_2\text{O}$ requiere C, 61,97; H, 6,26; N, 13,14.

Hallado: C, 62,16; H, 6,10; N, 13,37.

EJEMPLO 2

1-(1-(5-metoxiindol-3-ilmetil)piperid-4-il)-3-benzoilurea

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo el 5-metoxi-indol por indol se obtuvo el compuesto del epígrafe en forma del clorhidrato, $3/4$ hidrato, punto de fusión $243-246^\circ\text{C}$.

20 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{HCl} \cdot 3/4 \text{H}_2\text{O}$ requiere C, 60,52; H, 6,29; N, 12,27

Hallado: C, 60,83; H, 6,11; N, 12,35

EJEMPLO 3.

1-[1-(indol-3-ilmetil)piperid-4-il]-3-(2-tencil)-urea

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 se hizo reaccionar formaldehido, 4-(2-tencil)ureidopi-

peridina e indol para obtener el compuesto del epigrafe que se aisló como el clorhidrato, punto de fusión 231-232°C.

EJEMPLO 4.

1-benzoil-3-[1-(2-metilindol-3-il)metil]piperid-4-il]urea

5 Se prepara el compuesto del epigrafe a partir de formaldehido (1,6 cm³, solución acuosa al 40%) 4-benzoilureidopiperidina (5 g, 0,02 mol) y 2-metilindol (2,6 g, 0,02 mol) en ácido acético (12 cm³) y se aísla en forma similar al producto del ejemplo 1, lo que dá la
10 base pura (1,65 g, 21%), punto de fusión 209-211°C.
Hallado: C, 71,04; H, 6,78; N, 14,46; C₂₃H₂₆N₄O₂ requiere C, 70,74; H, 6,71; N, 14,35%

La base se convirtió en el clorhidrato.

La recristalización por tres veces en metanol dió
15 (0,55 g, 6,3%), punto de fusión 180-181°C (d).
Hallado: C, 63,29; H, 6,37; N, 12,68; C₂₃H₂₆N₄O₂HCl 0.5H₂O requiere C, 63,37; H, 6,47; N, 12,85.

EJEMPLO 5

1-benzoil-3-[1-(5-hidroxiindol-3-il)metil]piperid-4-il]urea

20 Se prepara el compuesto del epigrafe a partir de formaldehido (0,4 cm³, 0,005 mol), 4-benzoilureidopiperidina (1,25 g, 0,005 mol) y 5-hidroxiindol (0,67 g, 0,005 mol) en ácido acético (3 cm³) de forma similar al ejemplo 1 y se aísla como la base libre que se convierte
25 en el clorhidrato hemihidrato (0,17 g, 8%) punto de fu-

sión 200°C. Hallado: C, 60,14; H, 6,11; N, 12,71;
 $C_{22}H_{24}N_4O_3$. HCl $0,5H_2O$ requiere C, 60,34; H, 5,98;
N, 12,79.

EJEMPLO 6

5 3-(4-metoxibenzoil)-1-(1-[indol-3-ilmetil]piperid-4-il)-
urea

Se prepara el compuesto del epigrafe a par-
tir de formaldehído (0,4 cm³, solución acuosa al 40%)
4-(4-metoxibenzoilureido)piperidina (1,39 g, 0,005 mol) e
10 indol (0,6 g, 0,005 mol) en ácido acético (3 cm³) siguien-
do el procedimiento general del ejemplo 1, lo que dá
2,1 g (95%) del compuesto del epigrafe en forma de la base
libre. La base se convierte en el clorhidrato con cloru-
ro de hidrógeno etanólico, lo que dá (1,8 g, 82%) del clor-
15 hidrato del compuesto del epigrafe, punto de fusión 220-
222°C.

Hallado: C, 62,27; H, 6,34; N, 12,35; $C_{23}H_{26}N_4O_3$. HCl
requiere C, 62,37; H, 6,14; N, 12,65.

EJEMPLO 7

20 1-[1-(indol-3-ilmetil)piperid-4-il]-3-(2-tenoil)urea

Se disolvió 1-(indol-3-ilmetil)-4-ureidopi-
peridina (0,4 g, 1,47 mmol) en una mezcla de piridina
(10 cc) y dimetilformamida (4 cc) y se adiciona cloruro
de tenil-2-carbonilo (0,27 g, 1,84 mmol).

25 Se deja reposar la solución a la temperatura del ambiente

durante 5 días y luego se adiciona mas cloruro de tenil-2-carbonilo (0,27 g, 1,84 mmol). Al día siguiente se evaporaron los disolventes para obtener un aceite de color rojo intenso del que precipitó el compuesto del epigrafe en forma de clorhidrato mediante la adición de metanol, punto de fusión 231-232°C (con ligera descomposición).

Hallado: C, 56,78; H, 5,69; N, 13,67. $C_{20}H_{22}N_4O_2 \cdot HCl$ requiere C, 57,34; H, 5,53; N, 13,37.

10 EJEMPLO 8

1-(4-fluorobenzoil)-3-(1-[indol-3-ilmetil]piperid-4-il)urea

Se preparó el compuesto del epigrafe a partir de formaldehído (0,4 cm³, solución acuosa al 40% indol (0,6 g, 0,005 mol) y 4-(4-fluorobenzoilureido)piperidina (1,33 g, 0,005 mol) en ácido acético (3 cm³), siguiendo el procedimiento general del ejemplo 1, lo que dió 1,7 g (85%) del compuesto del epigrafe en forma de la base libre. La base se convirtió en el clorhidrato con cloruro de hidrógeno etanólico, (1,4 g, 65,2%) doble punto de fusión 210°C y 260°C.

Hallado: C, 61,42; H, 5,72; N, 12,95. $C_{22}H_{23}FN_4O_2 \cdot HCl$ requiere C, 61,32; H, 5,61; N, 13,00.

EJEMPLO 9

1-(indol-3-ilmetil)-4-ureidopiperidina

25

Se adicionó 1-[1-(indol-3-ilmetil)-pi-

perid-4-il]-3-benzoilurea (0,5 g, 1,33 mmol) a una solución de hidróxido sódico (1 g, 0,025 mol) en agua (4 cc) y metanol (16 cc). Se agitó la suspensión resultante durante 3 horas hasta que se disolvió todo el material sólido y luego se dejó reposar a la temperatura del ambiente, lo que dió una solución azul. Se evaporaron los disolventes en vacío y el residuo sólido se trituró a fondo con agua, se recogió y se secó (0,32 g, 88,9%). El compuesto del epígrafe obtenido se recristalizó luego en etanol acuoso, punto de fusión lento ablandamiento a partir de 122-128°C.

Hallado: C, 55,75; H, 7,80; N, 20,20: $C_{15}H_{20}N_4O$
requiere C, 66,15; H, 7,40; N, 20,57

EJEMPLO 10

1-[1-(indol-3-ilmetil)piperid-4-il]-3-benzoiltiurea

Se adicionó cloruro de benzoilo (0,49 g, 3,5 mmol) a una solución de tiocianato amónico 0,29 g, 3,82 mmol) en acetona seca (4 cm³). Se calentó la mezcla reaccional bajo reflujo durante diez minutos, luego se adicionó 4-amino-1-(indol-3-ilmetil)piperidina (0,78 g, 3,41 mmol). Se agitó la suspensión a la temperatura del ambiente durante 1 hora, luego se calentó bajo reflujo durante 15 minutos y se vertió en agua (20 cm³), con lo que precipita un aceite. Se decantó la fase acuosa sobrenadante y se trituró el aceite con propan-2-ol bajo reflujo, lo que dió el compuesto del epígrafe en forma

de la sal hidrocianato (0,18 g, 11,7%), punto de fusión 183-185°C.

Hallado: C, 61,39; H, 5,61; N, 15,66%

$C_{22}H_{22}N_4OS$. HCNO requiere C, 61,17; H, 5,58; N, 15,51%.

5 EJEMPLO 11

3-(3-metoxibenzoil)-1-(1-[indol-3-ilmetil]piperid-4-il)-urea

Se preparó el compuesto del epígrafe siguiendo el procedimiento general del ejemplo 1 a partir de formaldehído (0,4 cm³, solución acuosa al 40%), 1-(3-metoxibenzoil)-3-(piperid-4-il)urea (1,39 g, 5 mmol) e indol (0,6 g, 5 mmol) en ácido acético (3 cm³). Rendimiento 2,1 g. Este se convirtió en el clorhidrato con cloruro de hidrógeno etanólico (1,8 g), rendimiento 81 %, punto de fusión 234-235°C.

Hallado: C, 62,75; H, 6,32; N, 12,68

$C_{23}H_{26}N_4O_3 \cdot HCl$ requiere C, 62,37; H, 6,14; N, 12,65.

EJEMPLO 12

1-[1-(indol-3-ilmetil)piperid-4-il]-3-benzoilurea

Se calentó bajo reflujo, durante 3 horas una solución de 4-amino-1-indol-3-ilmetil)piperidina (1,14 g, 5 moles) y benzoilurea (0,82 g, 5 mmoles) en piridina (4 cm³). Luego se diluyó la solución con agua y el producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, lo que dió el compuesto del epígrafe (1,5 g, 79%). El producto se convirtió en el clorhidrato tal como se ha descrito en el ejemplo 1.

Evaluación farmacológica

Se efectuó una comparación entre el compuesto preferido del invento, 1-[1-(indol-3-ilmetil)-

-piperid-4-il]-3-benzoil-urea (compuesto I) y uno de los compuestos preferidos de la patente británica 1425354 o sea 1 benzoil-3-/1-(2-[3-indolil]etil)piperid-4-il/urea (compuesto II) que se describe en el ejemplo 8 de la patente 1.425.354. Este compuesto puede nombrarse también de forma alternativa, como 1-[2-(/indol-3-il/etil)piperid-4-il]-3-benzoil-urea.

Los resultados de estas pruebas muestran que ambos compuestos I y II son potentes inhibidores de la absorción de 5HT pero débiles inhibidores de absorción de noradrenalina. Sin embargo, en contraste al compuesto II, el compuesto I no induce marcada depresión del SNC en animales o reduce notablemente la presión sanguínea de ratas hipertensas. En adición el compuesto I no antagoniza el 5HT receptor post-sináptico in vitro.

Inhibición de noradrenalina y absorción de 5-hidroxitriptamina en los cortes del cerebro.

Los efectos de los compuestos de prueba sobre la absorción neuronal de la noradrenalina en los cortes del cortex cerebral preparado del cerebro de la rata se determina según el método descrito por Snyder, Green and Hendley, cinéticas de acumulación de H³-norepinefrina en cortes de distintas regiones del cerebro de la rata (J. Pharm. Exp. Therap. 164: 90-102) 1968). Los efectos de los compuestos de prueba sobre la absorción de 5-hidroxi triptamina se obtiene de forma similar a excepción de que se utiliza H³ 5-hidroxitriptamina en lugar de H³ noradrenalina. Las curvas de concentración-respuesta se obtienen para el compuesto de prueba y para el agente estandar,

imipramina. La potencia de cada compuesto de prueba se expresa en proporción a la que posee la imipramina. Así, pues, la relación de potencia para el compuesto de prueba.

5 Concentración molar de imipramina dando 50% de inhibición de absorción de NA (o 5HT)

Concentración molar del fármaco de prueba dando 50% de inhibición absorción de NA (o 5HT)

Resultados

10

Compuesto	Relación de potencia (imipramina, 1,0)	
	Noradrenalina	5-hidroxitriptamina
II	0,2	8,0
I	0,06	10,0

15

Ambos compuestos son potentes inhibidores de la absorción de 5-hidroxitriptamina y muy débiles inhibidores de absorción de noradrenalina.

20

ACTIVIDAD anti-hipertensiva

La actividad anti-hipertensiva se determina con el procedimiento siguiente.

25

Se convirtieron en hipertensas ratas hembras mediante nefrectomía unilateral y la implantación s.c. de una pella conteniendo 30 mg de acetato de deoxicorticosterona. El agua de bebida se sustituye por solución salina normal ad lib durante las primeras cuatro semanas después de la preparación. La presión sanguínea se

estabiliza a un nivel hipertensivo después de 6 semanas. Se mide la presión sistólica indirectamente antes de la dosificación con un compuesto de prueba utilizando un transductor de impulsos neumáticos E y M y un registrador Devices MK2. A grupos de 4 ratas se administra por vía oral suspensiones o soluciones del compuesto de prueba en 0,5% de hidroxipropil-metil-celulosa, 0,9% de vehículo salino. Se registran de nuevo las presiones sanguíneas al cabo de 2,6 y 24 horas y los resultados se expresan como un porcentaje de los valores pre-dosis comparado con los de un grupo similar de ratas que reciben el vehículo solo.

Resultados

Compuesto	Dosis (mg/kg p.o.)	Tiempo (h.) después de dosificación	PS (control %)	RC (control %)
II	10	2	64 *	109 *
		6	82	96
		24	99	97
	25	2	49 *	119
		6	52 *	104
		24	79 *	97
	50	2	51 *	105
		6	51 *	90
		24	62 *	96
I	50	2	90	101
		6	102	98
		24	106	84

* Notablemente distinto del control

PS = presión sanguínea sistólica

RC = rata cardiaca

5 El compuesto II indujo una marcada reducción de la presión sanguínea pero el compuesto I no tuvo notable actividad.

En otro procedimiento para determinar la actividad anti-hipertensiva en ratas hipertensas, el compuesto II mostró marcada actividad, mientras que el compuesto I mostró una moderada actividad.

10 Actividad sobre el SNC (efecto sobre el comportamiento de ratones)

15 Los compuestos de prueba se administraron oralmente a tres ratones (CF-1 14 a 24 gramos) con cada una de las dosis siguientes: 400, 127, 40 y 12, 7 mg/kg. Los animales se observaron durante dos horas durante cuyo tiempo se apreciaron signos de estimulación general (o sea actividad motora espontánea aumentada, hiperactividad sobre la estimulación táctil, contracción nerviosa), depresión
20 general (o sea actividad motora espontánea disminuida, respiración disminuida) y actividad autonómica (o sea, miosis, midriasis, diarrea).

Resultados

Compuesto	Observación	Dosis inferior (mg/kg p.o.) para inducir el efecto	
5	II	Actividad decreciente	4,0
		Ataxia	127
		Catalepsia	400
		Respiración decreciente	400
		Fotosis	40
10	I	Actividad decreciente	400
		Ligera debilidad	400

El compuesto II induce signos de sedación a dosis considerablemente inferiores que las del compuesto I requeridas para inducir un efecto similar.

15

Actividad motora (comportamiento exploratorio en ratones)

Los compuestos de prueba se administraron i.p. a ratones (3 grupos de 4 por dosis) al tiempo 0. Setenta y cinco minutos después se transfirieron los animales a cajas cuadradas dispuestas por debajo de las cabezas detectoras de monitores de actividad Aktograph. La actividad exploratoria de los ratones se contó sobre el siguiente periodo de 20 minutos.

20

Resultados

25

Compuesto	Dosis (mg/kg i.p.)	Señal de actividad exploratoria (desviación estandard)
5 II	12,5	57,3 (14,1)
I	12,5	203,3 (16,3)
Control		265,0 (18,2)

10 El compuesto II originó una marcada reducción del comportamiento exploratorio, pero el compuesto I careció virtualmente de efecto.

Antagonismo 5HT in vitro

15 A 10^{-6} M el compuesto II indujo un bloqueo no competitivo de la respuesta de ilión de rata aislada frente a 5-hidroxitriptamina. A la misma concentración el con puesto I originó la preparación al relax, pero las respueg tas a la administración subsiguiente de 5HT no se vieron afectadas.

Otros resultados farmacológicos:

20 Inhibición de la absorción de noradrenalina o 5-hidroxi-triptamina en los cortes del cerebro.



Compuesto	Relación de potencia (inipranina = 1,0)	
	Noradrenalina	5-hidroxitriptamina
Ejemplo 2	inactivo	3,2
Ejemplo 3	0,19	7,8
5 Ejemplo 4	0,16	0,8
Ejemplo 5	0,2	12,3
Ejemplo 6	0,06	5,0
Ejemplo 7	0,19	7,8
Ejemplo 8	0,1	1,04
10 Ejemplo 10	-	6,5
Ejemplo 11	-	2,7

= . =

15

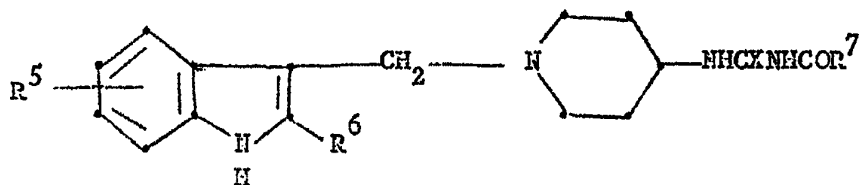
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

20

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de indol de la fórmula general II

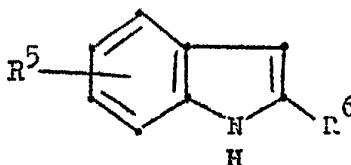




(II)

5 o una sal de adición de ácido o amónica cuaternaria respectiva, en donde R⁵ representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior o alquilo inferior, R⁶ representa hidrógeno o alquilo inferior y R⁷ representa fenilo, alcoxi-fenilo inferior, halofenilo, o tenilo y X representa oxígeno o azufre
10 caracterizado porque

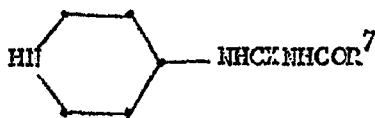
(a) se hace reaccionar un indol de la fórmula III



(III)

15

en donde R⁵ y R⁶ tienen el significado antes indicado, con formaldehído y un derivado de piperidina de la fórmula IV



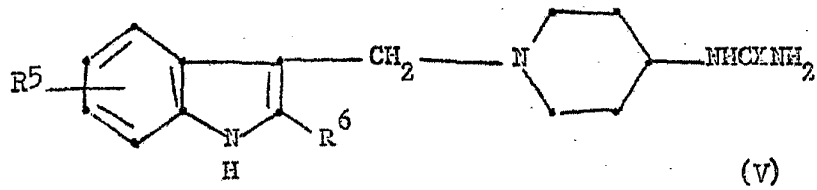
(IV)

20

en donde R⁷ y X tienen el significado antes indicado,

(b) se acila un derivado de indol de la fórmula V



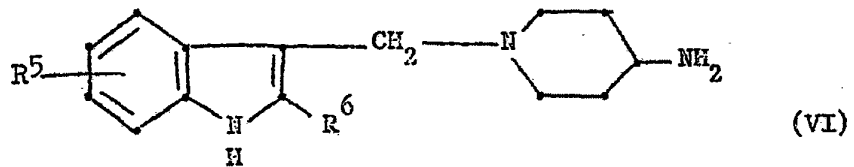


5

en donde R^5 , R^6 y X tienen el significado antes indicado, con un agente acilante que contiene el grupo $CO R^7$ en donde R^7 tiene el significado antes indicado,

10

(c) se hace reaccionar un derivado de indol de la fórmula VI

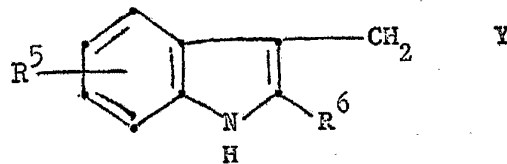


15

en donde R^5 y R^6 tienen el significado antes indicado, con un isocianato o isotiocianato de la fórmula $R^7 CONCX$ o con un compuesto de la fórmula $R^7 CONHCXNH_2$ en donde R^7 y X tienen el significado antes indicado,

20

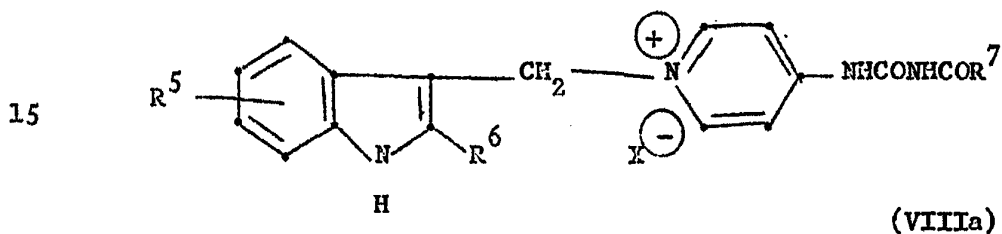
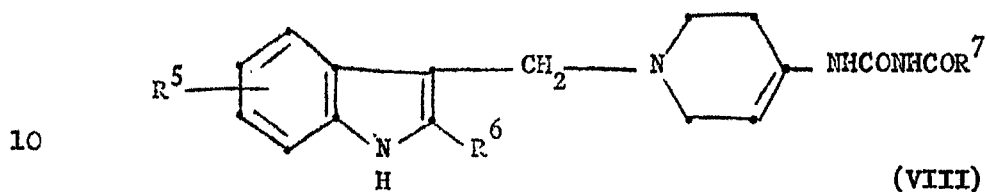
(d) se hace reaccionar un derivado de indol de la fórmula VII



25

en donde R^5 y R^6 tienen el significado antes indicado e Y es un átomo de halógeno o un átomo o radical sustituible equivalente, con un compuesto de la fórmula IV tal como se ha definido anteriormente.

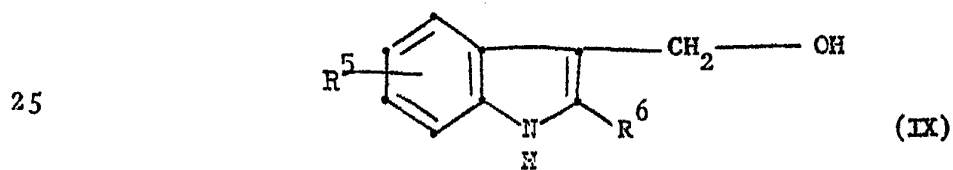
5 (e) se reduce un compuesto de la fórmula VIII o VIIIa



en donde R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado antes indicado y X^- es un anión,

20 o bien

(f) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IX



5 en donde R⁵ y R⁶ tienen el significado antes indicado, con un compuesto de la fórmula IV tal como se ha indicado anteriormente; en donde X es oxígeno en presencia de un catalizador apropiado; y si se desea se aisla el producto de la fórmula II como una sal de adición de ácido amónica cuaternaria.

10 2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado en su realización porque R⁵ en el material de partida es hidrógeno, o hidroxilo y R⁶ es hidrógeno.

3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o reivindicación 2, caracterizado en su realización porque R⁷ en el material de partida es fenilo o tenilo.

15 4.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque preferentemente se prepara en el proceso 1-[1-(indol-3-ilmetil)-piperid-4-il]-3-benzoil-urea o una sal de adición de ácido respectiva.

20 5.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque también preferentemente se prepara en el proceso 1-benzoil-3-[1-5-hidroxiindol-3-il]metil)piperid-4-il]urea o una sal de adición de ácido respectiva.

25

6.- Un procedimiento, de conformidad

con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque del mismo modo se prepara preferentemente 1-[1-indol-3-ilmetil)-piperid-4-il]-3-(2-tenoil)urea o una sal de adición de ácido respectiva.

5 7.- Un procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque asimismo se obtiene preferentemente 1-[1-indol-3-ilmetil)piperid-4-il]-3-benzoiltiourea o una sal de adición de ácido respectiva.

10 8.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de indol.

15 Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 27 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 30 NOV. 1978

P.a.

JAIME ISERN

P. P.

Firmado: JESUS RICAZO