



ESPAÑA

10 ES 11 21 22	NUMERO 488.446	10 AI
	FECHA DE PRESENTACION 11-2-1980	

**PATENTE DE INVENCION**

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO P 29 09 779.8	32 FECHA 13-3-1979	33 PAIS 
---	-----------------------	-------------

**CADUCADO**

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 209/08, 401/04, 403/04 A61K 31/40	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION  "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS INPOLI-COS"
---

71 SOLICITANTE (S)  DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG (Case 5/747 (Verf.a))
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  Biberach an der Riss, R.F.A.
---

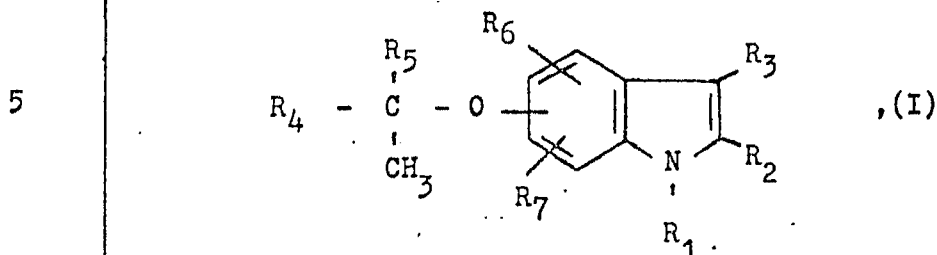
72 INVENTOR (ES)  Dr. Rudolf Hurnaus, Dr. Gerhart Griss, Dr. Wolfgang Grell, Dr. Robert Sauter, Dr. Bernhard Eisele, Dr. Nikolaus Kaubisch, Dr. Eckhard Rupprecht y Dr. Joachim Kähling
---

73 TITULAR (ES)
-----------------

74 REPRESENTANTE  DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-73.911)
--

jga

La presente invención se refiere a nuevos derivados indólicos de la fórmula general



10 así como a sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos y orgánicos, a un procedimiento para su preparación y a su utilización en forma de medicamentos.

15 Los compuestos de la fórmula general I anterior y sus sales fisiológicamente compatibles tienen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente una actividad hipolipidémica y antiaterosclerótica.

En la fórmula general I anterior

20  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno; un grupo alcohol de cadena recta o ramificado con 1 hasta 12 átomos de carbono o un grupo alqueno con 3 hasta 5 átomos de carbono;

25  $R_2$  significa un grupo alcohol con 1 hasta 3 átomos de carbono, que puede estar sustituido con un grupo fenilo; un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo metoxi, amino, nitro o acetamido; un grupo piridilo, o  $R_1$  conjuntamente con  $R_2$  significa un grupo alcoholeno con 3 hasta 5 átomos de carbono;

30  $R_3$  significa un grupo alcohol con 1 hasta 3 átomos de carbono, que puede estar sustituido con un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un grupo metilo, metoxi,

- trifluorometilo o un átomo de halógeno, o un grupo piridilo; un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un grupo metilo, metoxi, trifluorometilo o un átomo de halógeno; un grupo piridilo, piridil-N-óxido o quinoleilo, o uno de los radicales  $R_2$  ó  $R_3$  significa también un átomo de hidrógeno, si el otro de los radicales  $R_2$  ó  $R_3$  representa en cada caso uno de los radicales aromáticos, aralifáticos, heteroaromáticos o heteroaralifáticos mencionados en la definición de los radicales  $R_2$  ó  $R_3$ ;
- 5
- $R_4$  significa un grupo carboxilo o nitrilo; un grupo trialcóximetilo, en el que cada uno de los radicales alcóxi puede contener 1 hasta 3 átomos de carbono; un grupo carbalcóxi con en total 2 hasta 8 átomos de carbono; un grupo aminocarbonilo, eventualmente monosustituido o disustituido con grupos alcoholilo con 1 hasta 7 átomos de carbono, grupos cicloalcoholilo con 3 hasta 7 átomos de carbono o grupos alquenilo con 3 hasta 7 átomos de carbono, pudiendo ser iguales o diferentes los sustituyentes del grupo amino; un grupo hidroximetilo, piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo o tiomorfolinocarbonilo;
- 10
- $R_5$  significa un grupo alcoholilo con 1 hasta 3 átomos de carbono;
- $R_6$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o bencilo; y
- 15
- $R_7$  significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo.
- 20
- 25

Por la expresión "un átomo de halógeno" mencionada en la definición de los radicales  $R_2$  y  $R_3$  se ha de entender especialmente un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Para los significados mencionados al comienzo en

la definición de los radicales  $R_1$  hasta  $R_5$  entran en consideración, por consiguiente, para  $R_1$  los significados de un átomo de hidrógeno, de un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, decilo, dodecilo, alilo, crotilo, o 2-penten-1-ilo,

5

para  $R_2$  los significados de un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, bencilo, 1-feniletilo, 1-fenilpropilo, 2-feniletilo, 2-fenilpropilo, piridilo-(4), piridilo-(2), fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, bromofenilo, yodofenilo, metoxifenilo, nitrofenilo, aminofenilo o acetamidofenilo,

10

para  $R_1$ , conjuntamente con  $R_2$ , los significados de un grupo propileno, butileno o pentileno,

15

para  $R_3$  los significados de un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, bencilo, fluorobencilo, clorobencilo, bromobencilo, metoxibencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 2-(fluorofenil)-etilo, 2-(clorofenil)-etilo, 2-(bromofenil)-etilo, 2-(metoxifenil)-etilo, 2-(fluorofenil)-propilo, 2-(clorofenil)-propilo, 3-(bromofenil)propilo, 3-(metoxifenil)-propilo, fenilo, metilfenilo, metoxifenilo, trifluorometilfenilo, fluorofenilo, clorofenilo, bromofenilo, piridilo-(2), piridilo-(4), piridil-(4)-N-óxido, quinoleilo-(2), 4-piridilmetilo, o 2-piridilmetilo, o también, para uno de los radicales  $R_2$  ó  $R_3$ , el significado de un átomo de hidrógeno, si el otro de los radicales  $R_2$  ó  $R_3$  representa en cada caso uno de los radicales aromáticos, aralifáticos, heteroaromáticos o heteroaralifáticos mencionados anteriormente en la definición de los radicales  $R_2$  ó  $R_3$ ,

20

25

para  $R_4$  los significados de un grupo carboxilo,

30

5 nitrilo, tripropoximetilo, trimetoximetilo, trietoximetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, isopentoxicarbonilo, sec-pentoxicarbonilo, neopentoxicarbonilo, hexoxicarbonilo, heptoxicarbonilo, hidroximetilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, pentilaminocarbonilo, heptilaminocarbonilo, ciclopropilaminocarbonilo, ciclohexilaminocarbonilo, dicitclohexilaminocarbonilo, cicloheptilaminocarbonilo, alilaminocarbonilo, dialilaminocarbonilo, crotonilaminocarbonilo, pent-2-enilaminocarbonilo, hept-2-enilaminocarbonilo, piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo o tiomorfolinocarbonilo y

10

15 para  $R_5$  los significados de un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo.

Compuestos preferidos de la fórmula general I anterior son aquéllos, en los que

20  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol con 1 hasta 12 átomos de carbono, tal como el grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, hexilo o dodecilo, o el grupo alilo,

25  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol con 1 hasta 3 átomos de carbono, tal como el grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo, o  $R_1$  y  $R_2$  conjuntamente significan el grupo propileno, butileno o pentileno, y

30  $R_3$  significa un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, o con un grupo metilo, metoxi o trifluorometilo; un grupo 2-feniletilo, eventualmente sustituido con un átomo de cloro o un grupo

metoxi; un grupo bencilo, clorobencilo, piridilo-(2), piridilo-(4), quinoleilo-(2) o 4-pirimidilmetilo, o

5  $R_2$  significa un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un átomo de cloro, un grupo metoxi, nitro, amino o acetamino; un grupo bencilo o piridilo-(4), y

$R_3$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo con 1 hasta 3 átomos de carbono, tal como el grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo,

10  $R_4$  significa un grupo carboxilo o nitrilo, un grupo carbalcoxi en total con 2 hasta 6 átomos de carbono o un grupo hidroximetilo,

$R_5$  significa el grupo metilo,

$R_6$  significa un átomo de hidrógeno, el grupo metilo o bencilo, y

15  $R_7$  significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo, así como sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos y orgánicos.

20 Compuestos especialmente preferidos de la fórmula general I anterior son, no obstante, aquéllos en los que

$R_1$  significa un grupo alcoholilo con 1 hasta 4 átomos de carbono,

$R_2$  significa un grupo metilo, o  $R_1$  y  $R_2$  significan conjuntamente el grupo n-pentileno y

25  $R_3$  significa un grupo fenilo, eventualmente sustituido en la posición 3 ó 4 con un átomo de flúor o cloro, un grupo metoxi o trifluorometilo; un grupo 2-feniletilo, piridilo-(4) o quinoleilo-(2), o

30  $R_2$  significa un grupo fenilo, eventualmente sustituido en la posición 3 ó 4 con un átomo de cloro, un gru

po metoxi, amino o acetamino; o un grupo pirídilo-(4), y

$R_3$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

$R_4$  significa un grupo carboxilo o un grupo alcoxycarbonilo en total con 2 hasta 4 átomos de carbono,

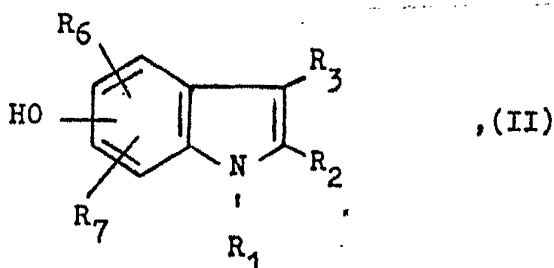
$R_5$  significa el grupo metilo,

$R_6$  y  $R_7$  significan en cada caso un átomo de hidrógeno, así como sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos y orgánicos.

Conforme a la invención los nuevos derivados indólicos de la fórmula general I se obtienen según el siguiente procedimiento:

Reacción de un hidroxindol de la fórmula general

15

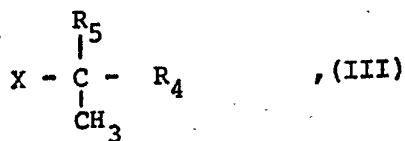


20

en donde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$  y  $R_7$  están definidos tal como al comienzo, o sus sales de metales alcalinos, con un compuesto de la fórmula general

25



en donde

$R_4$  y  $R_5$  están definidos tal como al comienzo, y

30

X representa un grupo sobrante nucleófilo, tal como un átomo

mo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro, bromo o yodo.

La reacción se realiza convenientemente en un disolvente, tal como acetona, metiletilcetona, tolueno, dimetilformamida, hexametiltriámina de ácido fosfórico o glicoldimetiléter y preferentemente en presencia de una base, tal como carbonato de potasio o hidruro de sodio, eventualmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase, tal como una sal de amonio cuaternario o un éter corona, por ejemplo 18-corona-6 o cloruro de tetrabutilamonio, a temperaturas comprendidas entre 0 y 200°C, pero preferentemente a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente empleando, por ejemplo a temperaturas comprendidas entre 20 y 100°C. No obstante, la reacción puede realizarse también en masa fundida.

Si, conforme a la invención, se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en donde  $R_4$  representa un grupo carboxilo, éste puede ser transformado, mediante esterificación o amidificación, en un compuesto correspondiente de la fórmula general I, en donde  $R_4$  representa un grupo carbalcoxi en total con 2 hasta 8 átomos de carbono, un grupo aminocarbonilo, eventualmente monosustituido o disustituido con grupos alcohilo con 1 hasta 7 átomos de carbono, con grupos cicloalcohilo con 3 hasta 7 átomos de carbono o con grupos alquenilo con 3 hasta 7 átomos de carbono, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, un grupo piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo o tiomorfolinocarbonilo, o se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en donde  $R_4$  representa un grupo carboxilo o un

grupo carbalcoxi en total con 2 hasta 8 átomos de carbono, éste puede ser transformado, mediante reducción, en un compuesto correspondiente de la fórmula general I, en donde  $R_4$  representa el grupo hidroximetilo, o se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en donde  $R_2$  representa un grupo nitrofenilo, éste puede ser transformado, mediante reducción, en un correspondiente compuesto de la fórmula general I, en donde  $R_2$  representa un grupo aminofenilo, o se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en donde  $R_2$  representa un grupo aminofenilo, éste puede ser transformado, mediante acetilación, en un correspondiente compuesto de la fórmula general I, en donde  $R_2$  representa un grupo acetamidofenilo.

La transformación posterior de un grupo carboxilo o éster en el grupo hidroximetilo se realiza preferentemente con un hidruro metálico complejo, tal como hidruro de litio y aluminio en un disolvente, tal como éter, tetrahidrofurano o dioxano a temperaturas comprendidas entre 20 y 100°C, pero preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente empleado.

La esterificación o amidificación posterior se realiza convenientemente en presencia de un agente sustractor de agua y/o activador de ácido, tal como N,N-diciclohexilcarbodiimida o cloruro de tionilo, preferentemente en un disolvente adecuado, tal como éter, cloroformo o tetrahidrofurano, a temperaturas comprendidas entre 0 y 100°C.

La reducción posterior se realiza convenientemente con hidrógeno activado catalíticamente, por ejemplo, hidrógeno en presencia de níquel Raney o paladio sobre carbón, o con hidrógeno naciente, por ejemplo, con zinc/ácido

30

280380

clorhídrico, hierro/ácido clorhídrico o cloruro de estaño divalente/ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado, tal como agua, metanol, agua/metanol, anhídrido de ácido acético o ácido acético glacial, a temperaturas comprendidas entre 0 y 100°C.

La acetilación posterior se realiza convenientemente con cloruro de acetilo o anhídrido de ácido acético, eventualmente en presencia de una base inorgánica u orgánica terciaria, y eventualmente en un disolvente, tal como cloroformo, ácido acético glacial o en un exceso del agente de acetilación empleado, a temperaturas comprendidas entre 0 y 100°C.

Además, los compuestos obtenidos de la fórmula general I, en donde  $R_4$  representa un grupo carboxilo, se pueden transformar en sus sales fisiológicamente compatibles con bases inorgánicas y orgánicas, o los compuestos obtenidos de la fórmula general I se pueden transformar en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos y orgánicos. Para ello entran en consideración, como bases, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o ciclohexilamina y, como ácidos, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico o ácido fumárico.

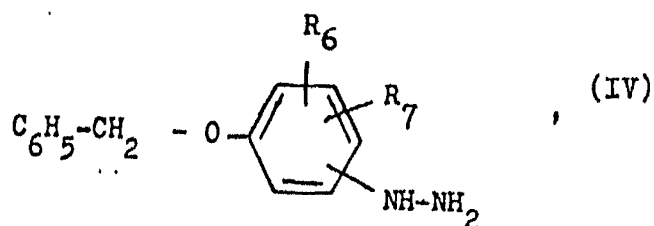
Los compuestos de la fórmula general III, empleados como sustancias de partida, son conocidos de la bibliografía o se obtienen según procedimientos conocidos en sí.

Los compuestos de la fórmula general II, empleados como sustancias de partida, son en parte nuevos y se pueden preparar según los siguientes modos de procedimien

to conocidos en sí:

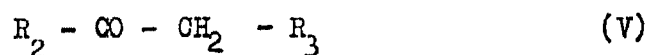
por condensación de un benciléter de la fórmula general

5



10

con una cetona de la fórmula general

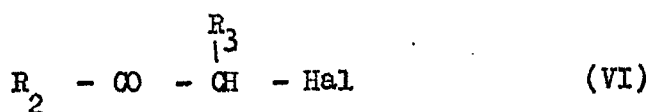


15

en presencia de etanol/ácido sulfúrico, ácido acético glacial, ácido clorhídrico/etanol, ácido clorhídrico/metanol o ácido clorhídrico/isopropanol, subsiguiente alcoholación en posición 1 del benciloxi-indol obtenido y desbencilación por medio de hidrogenación catalítica o de bromuro de hidrógeno; o

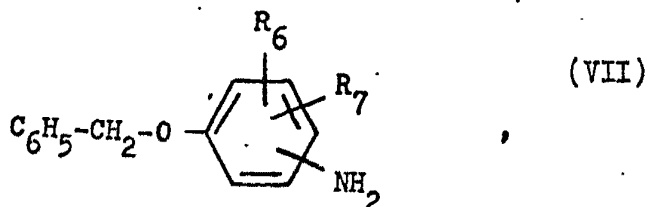
20

para la preparación de hidroxí-indoles de la fórmula general II, donde  $\text{R}_2$  representa un radical aromático, por condensación de una cetona de la fórmula general



25

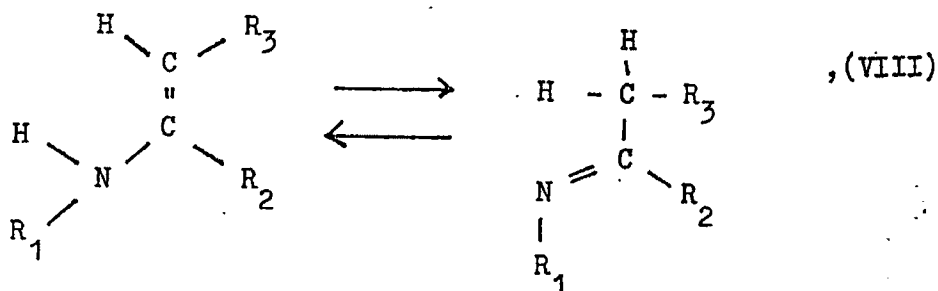
con un benciléter de la fórmula general



30

subsiguiente alcoholación en posición 1 del benciloxi-indol  
 obtenido y desbencilación por medio de hidrogenación cata-  
 lítica o de bromuro de hidrógeno, o  
 haciendo reaccionar por adición una 1,4-benzoquinona con  
 un compuesto insaturado de la fórmula general

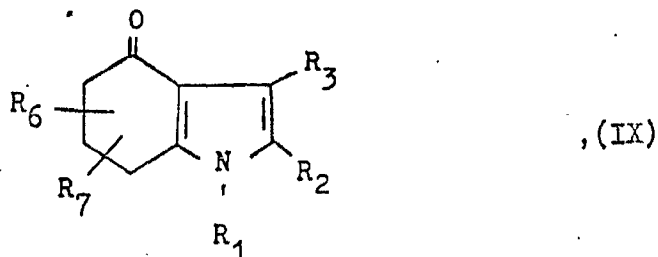
5



10

o por aromatización de una indolona de la fórmula general

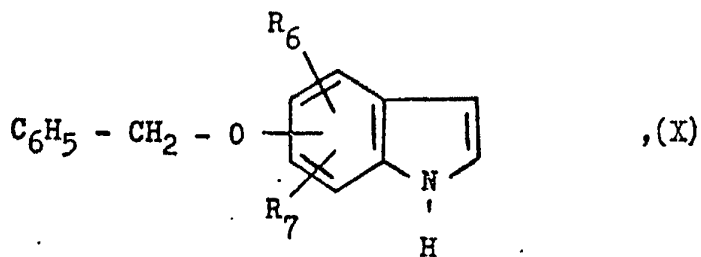
15



por medio de paladio sobre carbón, o

por alcoholación de un benciloxi-indol de la fórmula gene-  
 ral

20



25

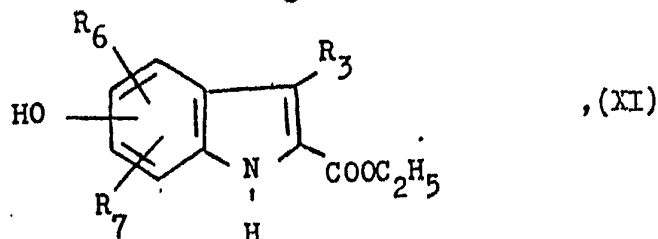
en posición 3 ó en las posiciones 3 y 4, subsiguiente alco-  
 hilación en posición 1 del benciloxi-indol obtenido y des-  
 bencilación por medio de hidrogenación catalítica o de bro-  
 muro de hidrógeno, o

para la preparación de un compuesto de la fórmula general

30

I, en donde  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  significan conjuntamente un grupo alco

hileno con 3 hasta 5 átomos de carbono, por reacción de una correspondiente sal de benciloxifenilidiazonio con un éster etílico de ácido acetoacético correspondientemente sustituido, subsiguiente bencilación en O del hidroxindol obtenido de la fórmula general



alcoholación en posición 1 del benciloxi-indol obtenido con un correspondiente éster etílico de ácido  $\omega$ -halogeno alcanoico, ciclización según Dieckmann del éster de ácido dicarboxílico obtenido, reducción de la cetona cíclica, obtenida después de saponificación y decarboxilación, y desbencilación del derivado benciloxílico obtenido mediante hidrogenación catalítica.

Tal como ya se ha mencionado al comienzo, los nuevos compuestos de la fórmula general I y sus sales fisiológicamente compatibles tienen propiedades farmacológicas valiosas. Actúan disminuyendo el contenido de triglicéridos y colesteroína, especialmente disminuyen el contenido de lipoproteínas de baja densidad y aumentan el contenido de lipoproteínas de alta densidad.

Por ejemplo, los compuestos

A = Acido 2-[3-(4-clorofenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi]-2-metil-propanoico,

B = Acido 2-[1-butyl-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1H-indol-5-iloxi]-2-metil-propanoico,

C = Clorhidrato de ácido 2-metil-2-[2-metil-1-propil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi]-propanoico, y

D = Ester etílico de ácido 2-[2-(4-acetaminofenil)-1-propil-1H-indol-5-iloxi]-2-metil-propanoico

fueron investigados en cuanto a sus propiedades biológicas, tal como sigue:

5

1. Efecto hipolipidémico

Bibliografía: P.E.Schurr y otros en Atherosclerosis Drug Discovery (1976), Editor: C. E. Day; Plenum, Nueva York, página 215.

10

Ratas macho jóvenes con un peso medio de 100 g fueron hechas hiperlipidémicas por administración durante cuatro días de una dieta (consistente en 10 % de grasa de coco, 1,5 % de colesteroína, 0,5 % de ácido cólico, 0,2 % de cloruro de colina y 15 % de sacarosa). Con mantenimiento de la dieta se administraron en dos días sucesivos las sustancias a investigar en suspensión de metilcelulosa por medio de sonda de garganta. A continuación los animales fueron mantenidos en ayunas durante la noche, y 24 horas después de la última administración de sustancia se extrajo sangre para la obtención de suero.

15

20

En el suero se determinó enzimáticamente la colesteroína total (combinación de ensayo 187.313 de Boehringer Mannheim) y triglicéridos (combinación de ensayo -- 126.039 de Boehringer Mannheim). Las  $\beta$ -lipoproteínas fueron determinadas por nefelometría en un autoanalizador después de precipitación con  $\text{Ca}^{++}$  y heparina.

25

El cálculo de la disminución porcentual se efectuó frente a un grupo testigo.

La siguiente tabla contiene los valores hallados:

30

5

Sustancia	Dosis [mg/kg]	Disminución en % frente al testigo después de administración en dos veces		
		Colesterina total en el suero	Triglicéridos en el suero	$\beta$ -lipoproteínas en el suero
A	1,25	- 38,2	- 46,3	- 45,8
	5,0	- 60,9	- 62,6	- 68,2
	20,0	- 56,8	- 54,7	- 75,7
B	1,25	- 37,5	- 44,4	- 43,7
	5,0	- 49,8	- 59,3	- 55,2
	20,0	- 49,4	- 56,5	- 53,4
C	1,25	- 30,2	- 45,6	- 37,5
	5,0	- 40,1	- 48,0	- 57,5
	20,0	- 60,0	- 63,6	- 82,5
D	1,25	- 34,9	- 35,4	- 42,3
	20,0	- 65,6	- 33,3	- 84,9

10

15

20

## 2. Toxicidad aguda

25

La toxicidad aguda fue determinada a título orientativo en grupos de 6 ratones hembras (tiempo de observación: 7 días) o 10 ratones (5 ratones hembras y 5 ratones machos, tiempo de observación: 14 días) después de administración por vía oral de una dosis de 1.000 ó 2.000 mg/kg por animal en suspensión de metilcelulosa por medio de sonda de garganta:

30

280380

Sustancia	Toxicidad peroral
A	> 2.000 mg/kg murieron 1 de 10 animales
B	2.000 mg/kg murieron 3 de 10 "
E	> 1.000 mg/kg murieron 0 de 6 "
D	> 2.000 mg/kg murieron 0 de 6 "

A causa de sus propiedades farmacológicas los compuestos preparados conforme a la invención son especialmente adecuados para el tratamiento de hiperlipidemias, especialmente de los tipos IIA, IIB y IV, y alteraciones ateroscleróticas del sistema vascular causadas por ellas. Para la utilización farmacéutica pueden ser incorporados, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, en los preparados farmacéuticos habituales tales como grageas, tabletas, cápsulas, supositorios, suspensiones o soluciones. En tal caso, la dosis individual asciende a 5 hasta 100 mg, pero preferentemente a 5 hasta 30 mg. La dosis diaria es de 10 hasta 300 mg, preferentemente de 15 - 90 mg.

Los siguientes ejemplos han de explicar más detalladamente la invención:

Preparación de las sustancias de partida:  
=====

Ejemplo A

5-benciloxi-3-(3-cloro-fenil)-2-metil-1H-indol

11,7 g (47 milimoles) de clorhidrato de 4-benciloxi-fenilhidrazina y 6,39 g (38 milimoles) de (3-cloro-fenil)-acetona son disueltos en 35 ml de etanol absoluto y

después de adición de 2,7 ml de ácido sulfúrico concentrado, la mezcla es calentada a temperatura de reflujo durante 5 horas. Después de separar el etanol por destilación, el residuo se mezcla con agua y se extrae con cloroformo. Los extractos son secados sobre sulfato de sodio y concentrados. El residuo de concentración es purificado por cromatografía sobre gel de sílice con tolueno en calidad de agente eluyente.

Rendimiento: 6,6 g (50 % de la teoría),

Punto de fusión: < 20°C.

#### Ejemplo B

##### 5-benciloxi-3-(3-cloro-fenil)-1,2-dimetil-1H-indol

3,21 g (9,25 milimoles) de 5-benciloxi-3-(3-cloro-fenil)-2-metil-1H-indol son disueltos en 50 ml de dimetilformamida absoluta y la solución es mezclada con 406 mg (9,3 milimoles) de hidruro de sodio al 55% en aceite de parafina. Después de una hora se añaden 1,45 g (10,2 milimoles) de yoduro de metilo y se agita durante la noche. Después de concentrar, la mezcla de reacción se mezcla con agua y se extrae con cloroformo. Los extractos, secados sobre sulfato de sodio, son concentrados y el residuo obtenido es cromatografiado sobre gel de sílice con tolueno en calidad de agente eluyente.

Rendimiento: 2,56 g (77 % de la teoría),

Punto de fusión: 143°C.

#### Ejemplo C

##### 3-(3-cloro-fenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-ol

4 g (0,011 moles) de 5-benciloxi-3-(3-cloro-fe

nil)-1,2-dimetil-1H-indol se disuelven en 100 ml de dioxano y 50 ml de metanol y la solución se hidrogena a temperatura ambiente y 1 bar con 0,5 g de paladio sobre carbón, hasta la terminación de la absorción de hidrógeno.

5 Después de separar el catalizador por filtración, el filtrado se concentra y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice con tolueno en calidad de agente eluyente.

Rendimiento: 2,3 g (68 % de la teoría),

10 Punto de fusión: 68°C.

Análogamente a los ejemplos A hasta C se prepararon los siguientes compuestos:

- 1,2-dimetil-3-fenil-1H-indol-5-ol  
 3-(2-metoxifenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-ol  
 15 3-(4-metoxi-fenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-ol  
 3-(4-metoxi-fenil)-2-metil-1H-indol-5-ol  
 3-(4-metoxi-fenil)-2-metil-1-propil-1H-indol-5-ol  
 3-(2-cloro-fenil)-2-metil-1H-indol-5-ol  
 3-(2-cloro-fenil)-2-metil-1-propil-1H-indol-5-ol  
 20 3-(4-cloro-fenil)-2-metil-1-propil-1H-indol-5-ol  
 3-(4-cloro-fenil)-1-hexil-2-metil-1H-indol-5-ol  
 3-(4-cloro-fenil)-1-dodecil-2-metil-1H-indol-5-ol  
 3-(4-cloro-fenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-ol  
 3-(2-cloro-fenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-ol  
 25 1-etil-3-(2-bromo-fenil)-2-metil-1H-indol-5-ol  
 3-(4-fluoro-fenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-ol  
 1-butil-3-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1H-indol-5-ol  
 3-(4-fluoro-fenil)-1-hexil-2-metil-1H-indol-5-ol  
 3-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dimetil-1H-indol-  
 30 -5-ol

- 2-metil-3-(2-metil-fenil)-1-propil-1H-indol-5-ol  
2-metil-3-(3-metil-fenil)-1H-indol-5-ol  
1,2-dimetil-3-(3-metil-fenil)-1H-indol-5-ol  
2-metil-3-(4-metil-fenil)-1H-indol-5-ol  
5 1,2-dimetil-3-(4-metil-fenil)-1H-indol-5-ol  
1,2-dimetil-3-(2-fenil-etil)-1H-indol-5-ol  
2-metil-3-(2-fenil-etil)-1-propil-1H-indol-5-ol  
3- $\int$ 2-(4-cloro-fenil)-etil $\int$ -2-metil-1-propil-1H-  
-indol-5-ol  
10 3- $\int$ 2-(4-cloro-fenil)-etil $\int$ -2-metil-1H-indol-5-  
-ol  
3- $\int$ 2-(4-metoxi-fenil)-etil $\int$ -2-metil-1-propil-  
-1H-indol-5-ol  
2-metil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-ol  
15 2-isopropil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-ol  
2-bencil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-ol  
1,2-dimetil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-ol  
2-isopropil-1-metil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-ol  
1-etil-2-metil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-ol  
20 2-metil-1-propil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-ol  
1-isopropil-2-metil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-ol  
1-isobutil-2-metil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-ol  
1-butil-2-metil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-ol  
1,2-dimetil-3-(2-piridil)-1H-indol-5-ol  
25 2-metil-1-propil-3-(4-piridil)-1H-indol-6-ol  
2-metil-1-propil-3-(4-piridil)-1H-indol-4-ol  
2-metil-3-fenil-1-propil-1H-indol-6-ol  
3-bencil-2-metil-1-propil-1H-indol-5-ol  
3-(4-cloro-bencil)-2-metil-1-propil-1H-indol-5-ol  
30 3-(4-metoxi-fenil)-1,2-dimetil-1H-indol-7-ol

2-(4-amino-fenil)-3-metil-1-propil-1H-indol-5-ol

2-(4-amino-fenil)-1-propil-1H-indol-6-ol

5-benciloxi-2-(4-nitro-fenil)-1-propil-1H-indol

2-(4-acetamino-fenil)-1-propil-1H-indol-5-ol

5

Ejemplo D

5-benciloxi-3-metil-2-fenil-1H-indol

3,6 g (0,015 moles) de 2-bromo-propiofenona y 6 g (0,03 moles) de 4-benciloxi-anilina son calentados a reflujo durante 2 horas en 15 ml de trietilamina. La mezcla se concentra a sequedad y se calienta el residuo durante 2 horas a 180°C. Después de enfriar, el residuo se mezcla con ácido clorhídrico al 10% y se extrae con cloroformo. Los extractos se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y se concentran. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, con tolueno en calidad de agente eluyente.

10

15

Rendimiento: 2,8 g (59,5 % de la teoría),  
punto de fusión: 130°C.

20

De manera análoga, se obtienen según los ejemplos D, B y C:

3-metil-2-fenil-1-propil-1H-indol-5-ol

2-(4-clorofenil)-3-metil-1-propil-1H-indol-5-ol

2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1-propil-1H-indol-5-ol

25

1,3-dimetil-2-(4-piridil)-1H-indol-5-ol

3-metil-1-propil-2-(4-piridil)-1H-indol-5-ol

Ejemplo E

7,8,9,10-tetrahidro-11-(4-piridil)-6H-azepino-  
[1,2-a]indol-2-ol

30

7,8,9,10-tetrahidro-11-(4-piridil)-6H-azepino-  
 $\int$ 1,2-a $\int$ indol-3-ol

141 g (0,75 moles) de 2-(4-picoliniliden-1,3,4,5,6,7-hexahidro-azepina se disuelven en 1.000 ml de cloroformo y se mezclan gota a gota, con enfriamiento por hielo, con una solución de 89 g (0,83 moles) de 1,4-benzoquinona en 1.000 ml de cloroformo. Después de 24 horas a temperatura ambiente se filtra el precipitado formado, se le suspende en 500 ml de dimetilformamida y se calienta durante 2 horas a 100°C. Después de enfriar, la suspensión se filtra con succión y se lava con dimetilformamida y acetona. Se obtiene isómero 2-hidroxílico puro.

Rendimiento: 38,1 g (18,2 % de la teoría),  
 punto de fusión: 345 - 348°C (descomposición).

Después de concentrar todas las aguas madres resultantes, el producto de reacción se cromatografía sobre gel de sílice en el agente eluyente cloroformo/metanol 20:1. Después de concentrar los eluatos se obtiene, por trituración con acetona, isómero 3-hidroxílico puro.

Rendimiento: 19,8 g (9,5 % de la teoría),  
 punto de fusión: 266-270°C (descomposición).

De manera análoga se obtienen:

11-(2-quinoleil)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-azepino-  
 $\int$ 1,2-a $\int$ indol-2-ol

7,8,9,10-tetrahidro-11-(2-piridil)-6H-azepino-  
 $\int$ 1,2-a $\int$ indol-2-ol

7,8,9,10-tetrahidro-1,3-dimetil-11-(4-piridil)-  
 -6H-azepino $\int$ 1,2-a $\int$ indol-2-ol

6,7,8,9-tetrahidro-10-(4-piridil)-pirido $\int$ 1,2-a $\int$ -  
 indol-2-ol

7,8-dihidro-9-(4-piridil)-6H-pirrolo[1,2-a]indol-2-ol

2-(4-nitro-fenil)-1-propil-1H-indol-6-ol

5

Ejemplo F

2-benciloxi-7,8,9,10-tetrahidro-11-fenil-6H-azepino[1,2-a]indol

10

a) Ester etílico de ácido 5-hidroxi-3-fenil-1H-2-indolcarboxílico

193 g (0,82 moles) de clorhidrato de 4-bencilxianilina son diazotados en 650 ml de ácido clorhídrico semi-concentrado con 65,9 g (0,95 moles) de nitrito de sodio.

15

La solución de sal de diazonio obtenida de esta manera se añade a -5°C a la solución de 198,2 g (0,9 moles) de éster etílico de ácido 2-bencil-acetoacético y 140 g de hidróxido de potasio en etanol acuoso, y a continuación la mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego se extrae con tolueno, se secan los extractos toluénicos y se concentran. El residuo de concentración es disuelto en etanol absoluto y saturado con ácido clorhídrico gaseoso a la temperatura de ebullición.

20

Después de filtración y concentración de la solución de reacción, el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice con tolueno/acetato de etilo (7:1) en calidad de agente eluyente.

25

Rendimiento: 56,4 (24,5 % de la teoría),

Punto de fusión: 133 - 135°C.

30

b) Ester etílico de ácido 5-benciloxi-3-fenil-1H-2-indolcarboxílico

26 g (92,4 milimoles) de éster etílico de ácido 5-hidroxi-3-fenil-1H-2-indolcarboxílico son llevados a ebullición a reflujo durante 4 días con 27,6 g de carbonato de potasio y 11 ml (92,4 milimoles) de bromuro de bencilo en 700 ml de metil-etil-cetona. Después de filtración y concentración del filtrado, el residuo se cromatografía sobre gel de sílice con tolueno en calidad de agente eluyente.

Rendimiento: 20,6 g (60 % de la teoría),  
punto de fusión: < 20°C.

c) Ester etílico de ácido 5-(2-etoxicarbonil-5-benciloxi-3-fenil-1H-indol-1-il)-valérico

23,5 g (63,3 milimoles) de éster etílico de ácido 5-benciloxi-3-fenil-1H-2-indolcarboxílico son mezclados en dimetilformamida absoluta con 3,0 g (63,3 milimoles) de hidruro de sodio al 50%. Después de 30 minutos se añaden 13,2 g (63,3 milimoles) de éster etílico de ácido 5-bromo-valérico y la mezcla se agita durante 3 días. Después de concentrar, el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice con tolueno/acetona (20:1) como agente eluyente.

Rendimiento: 33,9 g (92,6 % de la teoría),  
punto de fusión: < 20°C.

d) Ester etílico de ácido 2-benciloxi-7,8,9,10-tetrahidro-10-oxo-11-fenil-6H-9-azepino[1,2-a]indolcarboxílico

23 g (46 milimoles) de éster etílico de ácido 5-(2-etoxicarbonil)-5-benciloxi-3-fenil-1H-indol-1-il)-

—valérico son disueltos en 150 ml de tolueno y añadidos gota a gota en el espacio de 4 horas a una suspensión hirviendo de 5,2 g (46 milimoles) de ter-butolato de potasio en 150 ml de tolueno. En tal caso se separa por destilación con tolueno el etanol formado. Después de enfriar se añade ácido clorhídrico diluido enfriado con hielo y la mezcla se extrae con tolueno. Los extractos toluénicos son concentrados y el residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice con tolueno como agente eluyente.

5  
10  
Rendimiento: 3,8 g (18,2 % de la teoría),  
punto de fusión: 108 - 111°C.

e) 2-benciloxi-7,8,9,10-tetrahidro-10-oxo-11-fenil-6H-azepino/1,2-a/indol

15  
2,8 g (6,17 milimoles) de éster etílico de ácido 2-benciloxi-7,8,9,10-tetrahidro-10-oxo-11-fenil-6H-9-azepino/1,2-a/indolcarboxílico y 0,36 g (6,1 milimoles) de cloruro de sodio son llevados a ebullición a reflujo durante 4 horas en 3,5 ml de dimetilsulfóxido y 0,35 ml de agua. Después de enfriar, la mezcla se recoge en acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra con succión y se concentra. El residuo es triturado con éter de petróleo y filtrado con succión.

20  
25  
Rendimiento: 2,3 g (97,7% de la teoría),  
punto de fusión: 126 - 128°C.

f) 2-benciloxi-7,8,9,10-tetrahidro-11-fenil-6H-azepino/1,2-a/indol

30  
2,3 g (6 milimoles) de 2-benciloxi-7,8,9,10-tetrahidro-10-oxo-11-fenil-6H-azepino/1,2-a/indol, 4,5 ml

de hidrato de hidrazina al 80% y 1,5 g de hidróxido de potasio son calentados en 6 ml de trietilenglicol durante 2 horas a 180°C y luego durante 4 horas a 220°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se mezcla con agua y se -  
5 extrae con cloroformo. Después de concentrar los extractos en cloroformo, el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con tolueno en calidad de agente eluyente. Al concentrar los eluatos se obtienen cristales incoloros.

10 Rendimiento: 0,8 g (36,3 % de la teoría),  
punto de fusión: 147 - 149°C.

Por reacción del producto obtenido, análogamente al ejemplo C, se obtiene 7,8,9,10-tetrahidro-11-fenil-6H-azepino[1,2-a]indol-2-ol.

15

#### Ejemplo G

#### 5-benciloxi-3-(4-piridilmetil)-1H-indol

A una solución de Grignard, preparada a partir de 0,27 moles de magnesio, 0,30 moles de yoduro de metilo y 200 ml de éter, se añade gota a gota una solución de 33,8  
20 g (0,152 moles) de 5-benciloxi-1H-indol en 800 ml de éter. A continuación se añaden a 0 - 5°C 13,2 g (0,08 moles) de clorhidrato de 4-clorometil-piridina. Después de añadir adicionalmente 500 ml de benceno absoluto se lleva a ebullición a reflujo durante 2 horas, dejándose previamente separarse el éter por destilación. Después de reposar durante la noche se descompone con hielo y ácido clorhídrico.  
25 La mezcla es decantada, y el residuo viscoso es mezclado con amoníaco acuoso y recogido en cloroformo. Después de  
30 secar y concentrar los extractos en cloroformo, el residuo

se cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo como agente eluyente.

Rendimiento: 11,6 g (46 % de la teoría),

punto de fusión: 124-126°C.

5 Análogamente a los ejemplos G, B y C se obtienen:

3,4-dibencil-1-propil-1H-indol-5-ol

1-propil-3-(4-piridilmetil)-1H-indol-5-ol

Ejemplo H

10

3-metil-2-(4-nitro-fenil)-1-propil-1H-indol-5-ol

4 g (10 milimoles) de 5-benciloxi-3-metil-2-(4-nitro-fenil)-1-propil-1H-indol y 40 ml de una solución saturada de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial son llevados a ebullición a reflujo durante 20 minutos. Después de la concentración, el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con tolueno/acetona (20:1) como agente eluyente.

15

Rendimiento: 0,85 g (27,4 % de la teoría),

punto de fusión: < 20°C.

20

Ejemplo J

2-metil-3-fenil-1H-indol-4-ol

22,5 g (0,1 moles) de 4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-3-fenil-1H-4-indolona y 5 g de paladio sobre carbón son calentados durante 6 horas a 200°C. Después de enfriar se mezcla agitando con éter y la mezcla se filtra. El filtrado etéreo es concentrado y el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice con tolueno como agente eluyente.

25

Rendimiento: 6,7 g (30 % de la teoría),

punto de fusión: < 20°C.

30

Ejemplo 1

Ester etílico de ácido 2-metil-2- $\sqrt{1,2}$ -dimetil-  
-3-fenil-1H-indol-5-iloxi  $\sqrt{7}$ propanoico

5            1 g (42 milimoles) de 1,2-dimetil-3-fenil-1H-in-  
dol-5-ol es transformado en la sal sódica en 10 ml de di-  
metilformamida absoluta con 223 mg (5 milimoles) de inmer-  
sión de hidruro de sodio al 55 % en aceite y son mezclados  
a temperatura ambiente con 990 mg (5 milimoles) de éster  
10            etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico. Después de un  
tiempo de reacción de 6 horas el disolvente es separado por  
destilación en vacío y el producto de reacción es purifi-  
cado por cromatografía sobre una columna de gel de sílice  
con tolueno éster etílico de ácido acético (9:1) como agen  
15            te eluyente. El residuo seco de las fracciones reunidas,  
que contienen el éster purificado, es tratado con éter de  
petróleo.

Rendimiento: 330 mg (34 % de la teoría),

punto de fusión: 115°C.

20            Calculado:    C 75,1    H 7,19    N 3,99  
Hallado:        74,6        7,09        4,01

Ejemplo 2

25            Ester etílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -(2-metoxi-fenil)-1,2-  
-dimetil-1H-indol-5-iloxi  $\sqrt{7}$ -2-metil-propanoico

Preparado a partir de 3-(2-metoxi-fenil)-1,2-di-  
metil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-me-  
til-propanoico, análogamente al ejemplo 1 (disolvente: he-  
xametiltriámina de ácido fosfórico).

30            Rendimiento: 68% de la teoría,

punto de fusión: 20°C.

Calculado: C 72,5 H 7,13 N 3,67

Hallado: 72,4 7,07 3,97

### Ejemplo 3

5

Ester etílico de ácido 2- $\sphericalangle$ 3-(4-metoxi-fenil)-  
-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi 7-2-metil-propanoico

Preparado a partir de 3-(4-metoxi-fenil)-1,2-di-  
metil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-me-  
til-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

10

Rendimiento: 58 % de la teoría,

punto de fusión: 82°C.

Calculado: C 72,5 H 7,15 N 3,67

Hallado: 72,2 7,12 3,87

15

### Ejemplo 4

Ester etílico de ácido 2- $\sphericalangle$ 3-(4-metoxi-fenil)-2-  
-metil-1H-indol-5-iloxi 7-2-metil-propanoico

Preparado a partir de 3-(4-metoxi-fenil)-2-metil-  
1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-pro-  
panoico, análogamente al ejemplo 1.

20

Rendimiento: 34 % de la teoría,

punto de fusión: 108°C.

Calculado: C 71,9 H 6,86 N 3,82

25

Hallado: 71,7 6,91 3,87

### Ejemplo 5

Ester etílico de ácido 2- $\sphericalangle$ 3-(4-metoxi-fenil)-2-  
-metil-1-propil-1H-indol-5-iloxi 7-2-metil-propanoico

Preparado a partir de 3-(4-metoxi-fenil)-2-metil-

30

-1-propil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 68% de la teoría,  
punto de fusión: 85°C.

5      Calculado:    C 73,3    H 7,63    N 3,42  
Hallado:        73,6       7,86       3,45

#### Ejemplo 6

10      Ester etílico de ácido 2- $\surd$ 3-(2-cloro-fenil)-2-metil-1H-indol-5-iloxi 7-2-metil-propanoico

Preparado a partir de 3-(2-cloro-fenil)-2-metil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

15      Rendimiento: 58% de la teoría,  
punto de fusión: 102°C.  
Calculado:        C 67,95    H 5,98    N 3,77    Cl 9,57  
Hallado:            67,80       6,03       3,90       9,77

#### Ejemplo 7

20      Ester etílico de ácido 2- $\surd$ 3-(2-cloro-fenil)-2-metil-1-propil-1H-indol-5-iloxi 7-2-metil-propanoico

Preparado a partir de 3-(2-cloro-fenil)-2-metil-1-propil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

25      Rendimiento: 32% de la teoría,  
punto de fusión: 82°C.  
Calculado:        C 69,55    H 6,81    N 3,38    Cl 8,58  
Hallado:            69,60       6,97       3,55       8,62

Ejemplo 8

Ester etílico de ácido 2- $\int$ 3-(4-cloro-fenil)-1,2-  
-dimetil-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -2-metil-propanoico

5 Preparado a partir de 3-(4-cloro-fenil)-1,2-dime-  
til-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-  
-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 48 % de la teoría,

punto de fusión: 120°C.

10 Calculado: C 68,1 H 6,26 N 3,61

Hallado: 69,1 6,65 4,02

Ejemplo 9

15 Ester etílico de ácido 2- $\int$ 3-(3-cloro-fenil)-1,2-  
-dimetil-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -2-metil-propanoico

Preparado a partir de 3-(3-cloro-fenil)-1,2-dime-  
til-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-  
-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 80 % de la teoría,

20 punto de fusión: 90°C.

Calculado: C 68,1 H 6,26 N 3,61

Hallado: 68,8 6,50 3,58

Ejemplo 10

25 Ester etílico de ácido 2- $\int$ 1-etil-3-(2-bromo-fe-  
nil)-2-metil-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -2-metil-propanoico

Preparado a partir de 1-etil-3-(2-bromo-fenil)-  
-2-metil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-  
-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

30 Rendimiento: 8 % de la teoría,

punto de fusión: 88°C.

Ejemplo 11

5 Ester etílico de ácido 2- $\surd$ 3-(4-fluoro-fenil)-1,2-  
-dimetil-1H-indol-5-iloxi 7-2-metil-propanoico

Preparado a partir de 3-(4-fluoro-fenil)-1,2-di-  
metil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-me-  
til-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

10 Rendimiento: 70% de la teoría,  
punto de fusión: 108°C.

Calculado: C 71,6 H 6,54 N 3,79

Hallado: 71,5 6,69 3,74

Ejemplo 12

15 Ester etílico de ácido 2- $\surd$ 1-butil-3-(4-fluoro-  
-fenil)-2-metil-1H-indol-5-iloxi 7-2-metil-propanoico

Preparado a partir de 1-butil-3-(4-fluoro-fenil)-  
-2-metil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-  
-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

20 Rendimiento: 74 % de la teoría,  
punto de fusión: < 20°C.

Ejemplo 13

25 Ester etílico de ácido 2- $\surd$ 3-(4-fluoro-fenil)-1-  
-hexil-2-metil-1H-indol-5-iloxi 7-2-metil-propanoico

Preparado a partir de 3-(4-fluoro-fenil)-1-hexil-  
-2-metil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-  
-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 74 % de la teoría,  
punto de fusión : < 20°C.

30

280380

Calculado: C 73,9 H 7,81 N 3,19

Hallado: 73,5 7,85 3,43

Ejemplo 14

5 Ester etílico de ácido 2- $\sphericalangle$ 3-(3-trifluorometil-  
-fenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi  $\sphericalangle$ 2-metil-propanoico

Preparado a partir de 3-(3-trifluorometil-fenil)-  
-1,2-dimetil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bro-  
mo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

10 Rendimiento: 30 % de la teoría,  
punto de fusión: < 20°C.

Ejemplo 15

15 Ester etílico de ácido 2-metil-2- $\sphericalangle$ 2-metil-3-(2-  
-metil-fenil)-1-propil-1H-indol-5-iloxi  $\sphericalangle$ propanoico

Preparado a partir de 2-metil-3-(2-metil-fenil)-  
-1-propil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-  
-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

20 Rendimiento: 42 % de la teoría,  
punto de fusión: 70°C.

Calculado: C 76,4 H 7,95 N 3,50

Hallado: 76,6 8,04 3,56

Ejemplo 16

25 Ester etílico de ácido 2-metil-2- $\sphericalangle$ 2-metil-3-(3-  
-metil-fenil)-1H-indol-5-iloxi  $\sphericalangle$ propanoico

Preparado a partir de 2-metil-3-(3-metil-fenil)-  
-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-  
-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

30 Rendimiento: 62 % de la teoría,

punto de fusión: 20°C.

Calculado: C 75,3 H 7,20 N 4,00

Hallado: 75,6 7,40 3,97

Ejemplo 17

5

Ester etílico de ácido 2-metil-2- $\int$ 1,2-dimetil-  
-3-(3-metil-fenil)-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -propanoico

Preparado a partir de 1,2-dimetil-3-(3-metil-fe-  
nil)-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-  
-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

10

Rendimiento: 47 % de la teoría,

punto de fusión: 87°C.

Calculado: C 75,53 H 7,45 N 3,83

Hallado: 75,40 7,54 3,79

15

Ejemplo 18

Ester etílico de ácido 2-metil-2- $\int$ 2-metil-3-(4-  
-metil-fenil)-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -propanoico

Preparado a partir de 2-metil-3-(4-metil-fenil)-  
-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-  
-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

20

Rendimiento: 24 % de la teoría,

punto de fusión: 121°C.

Calculado: C 75,3 H 7,20 N 4,00

Hallado: 75,6 7,44 4,03

25

Ejemplo 19

Ester etílico de ácido 2-metil-2- $\int$ 1,2-dimetil-  
-3-(4-metil-fenil)-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -propanoico

Preparado a partir de 1,2-dimetil-3-(4-metil-fe-

30

nil)-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-  
-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 41 % de la teoría,

punto de fusión: 83°C.

5	Calculado:	C	75,53	H	7,45	N	3,83
	Hallado:		75,40		7,63		3,87

#### Ejemplo 20

10 Ester etílico de ácido 2-metil-2-[1,2-dimetil-3-  
-(2-fenil-etil)-1H-indol-5-iloxi]-7-propanoico

Preparado a partir de 1,2-dimetil-3-(2-fenil-  
-etil)-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-  
-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 59 % de la teoría,

15 punto de fusión: 71°C.

	Calculado:	C	76,0	H	7,71	N	3,69
	Hallado:		76,0		7,69		3,68

#### Ejemplo 21

20 Ester etílico de ácido 2-metil-2-[2-metil-3-(2-  
-fenil-etil)-1-propil-1H-indol-5-iloxi]-7-propanoico

Preparado a partir de 2-metil-3-(2-fenil-etil)-  
-1-propil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-  
-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

25 Rendimiento: 69% de la teoría,

punto de fusión: < 20°C.

	Calculado:	C	76,5	H	8,16	N	3,44
	Hallado:		76,5		8,19		3,54

Ejemplo 22

Ester etílico de ácido 2- $\{3-\text{[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-metil-1-propil-1H-indol-5-iloxi}\}$ -2-metil-propanoico

5

Preparado a partir de 3-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-metil-1-propil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

10

Rendimiento: 74% de la teoría,  
punto de fusión: < 20°C.

Calculado: C 70,70 H 7,30 N 3,17

Hallado: 71,33 7,41 3,25

Ejemplo 23

15

Ester etílico de ácido 2- $\{3-\text{[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-metil-1H-indol-5-iloxi}\}$ -2-metil-propanoico

Preparado a partir de 3-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-metil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

20

Rendimiento: 47% de la teoría,  
punto de fusión: 90°C.

Calculado: C 69,2 H 6,55 N 3,50

Hallado: 70,0 6,75 3,53

25

Ejemplo 24

Ester etílico de ácido 2- $\{3-\text{[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-metil-1-propil-1H-indol-5-iloxi}\}$ -2-metil-propanoico

30

Preparado a partir de 3-[2-(4-metoxi-fenil)-

-etil-2-metil-1-propil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 74% de la teoría,

punto de fusión: < 20°C.

5      Calculado:    C 74,10    H 8,06    N 3,20

Hallado:        74,30        8,05        3,43

Ejemplo 25

10      Ester etílico de ácido 2-metil-2-(2-metil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi)-7-propanoico

Preparado a partir de 2-metil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 35% de la teoría,

15      punto de fusión: 115°C.

Calculado:    C 72,8    H 6,54    N 8,26

Hallado:        72,5        6,50        8,06

Ejemplo 26

20      Ester etílico de ácido 2-(2-isopropil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi)-7-2-metil-propanoico

Preparado a partir de 2-isopropil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

25      Rendimiento: 25% de la teoría,

punto de fusión: 210°C.

Calculado:    C 72,1    H 7,25    N 7,55

Hallado:        71,7        7,84        7,11

Ejemplo 27

Ester etílico de ácido 2- $\sphericalangle$ 2-bencil-3-(4-piridil)-  
-1H-indol-5-iloxi  $\sphericalangle$ -2-metil-propanoico

5

Preparado a partir de 2-bencil-3-(4-piridil)-1H-  
-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propa-  
noico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 21% de la teoría,

punto de fusión: 156°C.

10

Calculado: C 75,4 H 6,33 N 6,76

Hallado: 74,8 5,94 6,56

Ejemplo 28

Ester etílico de ácido 2-metil-2- $\sphericalangle$ 1,2-dimetil-  
-3-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi  $\sphericalangle$ -propanoico

15

Preparado a partir de 1,2-dimetil-3-(4-piridil)-  
-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-  
-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 55% de la teoría,

punto de fusión: 104°C.

20

Calculado: C 71,5 H 6,87 N 7,85

Hallado: 70,7 6,61 7,75

Ejemplo 29

Ester etílico de ácido 2- $\sphericalangle$ 2-isopropil-1-metil-  
-3-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi  $\sphericalangle$ -2-metil-propanoico

25

Preparado a partir de 2-isopropil-1-metil-3-(4-  
-piridil)-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-  
-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

30

Rendimiento: 70% de la teoría

280380

punto de fusión: 102°C.

Calculado: C 72,55 H 7,42 N 7,37

Hallado: 72,85 7,53 7,40

Ejemplo 30

Ester etílico de ácido 2-[1-etil-2-metil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi]-7-2-metil-propanoico

Preparado a partir de 1-etil-2-metil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 55% de la teoría,

punto de fusión: 78°C.

Calculado: C 72,1 H 7,25 N 7,35

Hallado: 72,2 7,30 7,73

Ejemplo 31

Ester etílico de ácido 2-metil-2-[2-metil-1-propil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi]-7-propanoico

Preparado a partir de 2-metil-1-propil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 36 % de la teoría,

punto de fusión: 90°C.

Calculado: C 72,6 H 7,43 N 7,36

Hallado: 72,9 7,47 7,43

Ejemplo 32

Ester etílico de ácido 2-[1-isopropil-2-metil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi]-7-2-metil-propanoico

Preparado a partir de 1-isopropil-2-metil-3-(4-

5

10

15

20

25

30

-piriril)-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 53% de la teoría,

punto de fusión: 128°C.

5      Calculado:      C 72,7      H 7,44      N 7,38

Hallado:              72,8              7,57              7,20

#### Ejemplo 33

10      Ester etílico de ácido 2- $\int$ 1-isobutil-2-metil-3-  
-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -2-metil-propanoico

Preparado a partir de 1-isobutil-2-metil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 49% de la teoría,

15      punto de fusión: < 20°C.

#### Ejemplo 34

20      Ester etílico de ácido 2- $\int$ 1-butil-2-metil-3-(4-  
-piridil)-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -2-metil-propanoico

Preparado a partir de 1-butil-2-metil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 44% de la teoría,

25      punto de fusión: < 20°C.

#### Ejemplo 35

30      Ester etílico de ácido 2-metil-2- $\int$ 1,2-dimetil-  
-3-(2-piridil)-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -propanoico

Preparado a partir de 1,2-dimetil-3-(2-piridil)-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-

-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 52% de la teoría,

punto de fusión: 80°C.

Calculado: C 71,60 H 6,86 N 7,95

5 Hallado: 71,65 7,00 8,13

Ejemplo 36

Ester etílico de ácido 2-metil-2- $\int$ 3-metil-2-fenil-1-propil-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -propanoico

10 Preparado a partir de 3-metil-2-fenil-1-propil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 78% de la teoría,

punto de fusión: < 20°C.

15 Calculado: C 76,1 H 7,72 N 3,69

Hallado: 76,1 7,82 3,81

Ejemplo 37

20 Ester etílico de ácido 2- $\int$ 2-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-propil-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -2-metil-propanoico

Preparado a partir de 2-(4-clorofenil)-3-metil-1-propil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 84% de la teoría,

punto de fusión: 75°C.

25 Calculado: C 69,75 H 6,83 N 3,38

Hallado: 70,00 6,97 3,38

Ejemplo 38

Ester etílico de ácido 2- $\int$ 2-(4-metoxi-fenil)-3-

30

-metil-1-propil-1H-indol-5-iloxi 7-2-metil-propanoico

Preparado a partir de 2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1-propil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

5 Rendimiento: 70% de la teoría,

punto de fusión: 93°C.

Calculado: C 73,4 H 7,64 N 3,42

Hallado: 73,6 7,67 3,27

Ejemplo 39

10

Ester etílico de ácido 2-metil-2-(1,3-dimetil-2-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi 7-propanoico

Preparado a partir de 1,3-dimetil-2-(4-piridil)-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

15

Rendimiento: 55% de la teoría,

punto de fusión: 20°C

Calculado: C 71,50 H 6,86 N 7,95

Hallado: 71,30 6,92 8,02

20

El clorhidrato es precipitable a partir de solución etérea con ácido clorhídrico isopropanólico.

Rendimiento: 85% de la teoría,

punto de fusión: 164°C.

Calculado: C 64,80 H 6,48 N 7,20

25

Hallado: 64,70 6,54 7,42

Ejemplo 40

Ester etílico de ácido 2-metil-2-(3-metil-1-propil-2-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi 7-propanoico

30

Preparado a partir de 3-metil-1-propil-2-(4-piri

áil)-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 70% de la teoría,

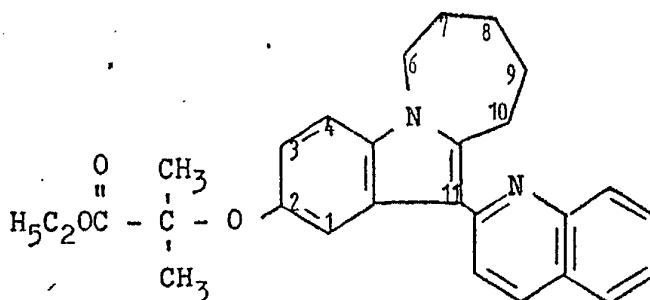
punto de fusión: 106°C.

5	Calculado:	C 72,5	H 7,42	N 7,35
	Hallado:	72,2	7,45	7,48

#### Ejemplo 41

10 Ester etílico de ácido 2-[11-(2-quinoleil)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-azepino[1,2-a]indol-2-iloxi]-2-metil-propanoico

15



20

Preparado a partir de 11-(2-quinoleil)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-azepino[1,2-a]indol-2-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 36% de la teoría,

punto de fusión: 96-98°C.

25	Calculado:	C 76,00	H 6,83	N 6,33
	Hallado:	75,80	6,97	6,39

#### Ejemplo 42

30

Ester etílico de ácido 2-[7,8,9,10-tetrahidro-11-(4-piridil)-6H-azepino[1,2-a]indol-2-iloxi]-2-metil-propanoico

Preparado a partir de 7,8,9,10-tetrahidro-11-(4-piridil)-6H-azepino[1,2-a]indol-2-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.  
Rendimiento: 79,3 % de la teoría,

5

punto de fusión: 118 - 119°C.

Calculado: C 73,45 H 7,19 N 7,14

Hallado: 73,40 7,22 7,10

#### Ejemplo 43

10

Ester etílico de ácido 2-[7,8,9,10-tetrahidro-11-(4-piridil)-6H-azepino[1,2-a]indol-3-iloxi]-2-metil-propanoico

15

Preparado a partir de 7,8,9,10-tetrahidro-11-(4-piridil)-6H-azepino[1,2-a]indol-3-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 65,5% de la teoría,

punto de fusión: 145-146°C.

Calculado: C 73,45 H 7,19 N 7,14

Hallado: 73,70 7,29 7,12

20

#### Ejemplo 44

Ester etílico de ácido 2-[7,8,9,10-tetrahidro-1,3-dimetil-11-(4-piridil)-6H-azepino[1,2-a]indol-2-iloxi]-2-metil-propanoico

25

Preparado a partir de 7,8,9,10-tetrahidro-1,3-dimetil-11-(4-piridil)-6H-azepino[1,2-a]indol-2-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 35% de la teoría,

punto de fusión: 115-117°C.

30

Calculado:	C 74,26	H 7,67	N 6,66
Hallado:	74,00	7,89	6,74

Ejemplo 45

5 Ester etílico de ácido 2- $\left[ \begin{array}{c} 1,8,9,10\text{-tetrahidro-} \\ \text{-11-(2-piridil)-6H-azepino} \end{array} \right] \left[ \begin{array}{c} 1,2\text{-a} \\ \text{indol-2-iloxi} \end{array} \right] \text{-2-metil-} \\ \text{-propanoico}$

10 Preparado a partir de 7,8,9,10-tetrahidro-11-(2-  
-piridil)-6H-azepino  $\left[ \begin{array}{c} 1,2\text{-a} \\ \text{indol-2-ol} \end{array} \right]$  y éster etílico de  
ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 45% de la teoría,

punto de fusión: 98 - 99°C.

Calculado:	C 73,45	H 7,19	N 7,14
Hallado:	73,20	7,17	7,32

15

Ejemplo 46

Ester etílico de ácido 2- $\left[ \begin{array}{c} 6,7,8,9\text{-tetrahidro-10-} \\ \text{-(4-piridil)-pirido} \end{array} \right] \left[ \begin{array}{c} 1,2\text{-a} \\ \text{indol-2-iloxi} \end{array} \right] \text{-2-metil-propa-} \\ \text{-noico}$

20

Preparado a partir de 6,7,8,9-tetrahidro-10-(4-  
-piridil)-pirido  $\left[ \begin{array}{c} 1,2\text{-a} \\ \text{indol-2-ol} \end{array} \right]$  y éster etílico de áci  
do 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 34,9% de la teoría,

punto de fusión: < 20°C.

25

Calculado:	C 72,99	H 6,92	N 7,40
Hallado:	72,40	6,90	7,48

Ejemplo 47

30

Ester etílico de ácido 2- $\left[ \begin{array}{c} 7,8\text{-dihidro-9-(4-piri-} \\ \text{dil)-6H-pirrol} \end{array} \right] \left[ \begin{array}{c} 1,2\text{-a} \\ \text{indol-2-iloxi} \end{array} \right] \text{-2-metil-propanoico}$

Preparado a partir de 7,8-dihidro-9-(4-piridil)-  
-6H-pirrolo[1,2-a]indol-2-ol y éster etílico de ácido  
2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 51% de la teoría,

5 punto de fusión: < 20°C.

Calculado: C 72,51 H 6,64 N 7,69

Hallado: 72,40 6,66 7,75

Ejemplo 48

10 Ester etílico de ácido 2-metil-2-[2-metil-1-propil-3-(4-piridil)-1H-indol-6-iloxi]-propanoico

Preparado a partir de 2-metil-1-propil-3-(4-piridil)-1H-indol-6-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

15 Rendimiento: 29,2% de la teoría,

punto de fusión: < 20°C.

Calculado: C 72,60 H 7,42 N 7,36

Hallado: 72,40 7,66 7,51

Ejemplo 49

20

Ester etílico de ácido 2-metil-2-[2-metil-1-propil-3-(4-piridil)-1H-indol-4-iloxi]-propanoico

Preparado a partir de 2-metil-1-propil-3-(4-piridil)-1H-indol-4-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

25

Rendimiento: 21,9% de la teoría,

punto de fusión: 122-124°C.

Calculado: C 72,60 H 7,42 N 7,36

Hallado: 72,80 7,55 7,32

30

280380

Ejemplo 50

Ester etílico de ácido 2-metil-2- $\int$ 2-metil-3-fenil-1-propil-1H-indol-6-iloxi $\int$ -propanoico

5

Preparado a partir de 2-metil-3-fenil-1-propil-1H-indol-6-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

(disolvente: glicoldimetiléter).

Rendimiento: 36,7% de la teoría,

punto de fusión: < 20°C.

10

Calculado: C 75,96 H 7,70 N 3,69

Hallado: 76,30 7,72 3,86

Ejemplo 51

Ester etílico de ácido 2-metil-2- $\int$ 2-metil-3-fenil-1H-indol-4-iloxi $\int$ -propanoico

15

Preparado a partir de 2-metil-3-fenil-1H-indol-4-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 40% de la teoría,

20

punto de fusión: < 20°C.

Ejemplo 52

Ester etílico de ácido 2-(3-bencil-2-metil-1-propil-1H-indol-5-iloxi)-2-metil-propanoico

25

Preparado a partir de 3-bencil-2-metil-1-propil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 55% de la teoría,

punto de fusión: < 20°C.

30

280380

Calculado:	C 76,30	H 7,94	N 3,56
Hallado:	76,40	7,94	3,57

Ejemplo 53

5 Ester etílico de ácido 2- $\int$ 3-(4-clorobencil)-2-  
-metil-1-propil-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -2-metil-propanoico

Preparado a partir de 3-(4-clorobencil)-2-metil-  
-1-propil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-  
-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

10 Rendimiento: 57% de la teoría,  
punto de fusión: < 20°C.

Calculado:	C 70,16	H 7,07	N 3,27
Hallado:	70,25	7,24	3,35

Ejemplo 54

15

Ester etílico de ácido 2- $\int$ 3-(4-metoxi-fenil)-1,2-  
-dimetil-1H-indol-7-iloxi  $\int$ -2-metil-propanoico

Preparado a partir de 3-(4-metoxi-fenil)-1,2-di-  
metil-1H-indol-7-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-me-  
til-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

20 Rendimiento: 58% de la teoría,  
punto de fusión: 108°C.

Calculado:	C 72,5	H 7,15	N 3,67
Hallado:	72,2	7,27	3,66

25

Ejemplo 55

Acido 2- $\int$ 3-(4-metoxi-fenil)-2-metil-1-propil-  
-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -2-metil-propanoico

30

5,9 g (0,02 moles) de 3-(4-metoxi-fenil)-2-me-  
til-1-propil-1H-indol-5-ol, 5,1 g (0,03 moles) de ácido

5 2-bromo-2-metil-propanoico y 15 g de carbonato de potasio son llevados a ebullición a reflujo durante 48 horas en 100 ml de acetona. Luego se elimina la acetona en vacío y se acidifica el residuo con ácido clorhídrico 2N. Después de extracción con acetato de etilo se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con cloroformo-metanol - 9 : 1 en calidad de agente eluyente.

Rendimiento: 2,2 g (29% de la teoría),

10 punto de fusión: 99°C.

Calculado: C 72,45 H 7,14 N 3,67

Hallado: 72,80 7,20 3,41

#### Ejemplo 56

15 Acido 2- $\int$ 3-(4-clorofenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -2-metil-propanoico

5,4 g (0,02 moles) de 3-(4-clorofenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-ol y 5,1 g (0,03 moles) de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico son calentados durante 2 horas a 90-130°C.

20 A continuación, la mezcla se recoge en cloroformo/metanol 8 : 2 y se cromatografía sobre gel de sílice. El residuo de concentración del eluato por evaporación se mezcla agitando con ciclohexano y se filtra con succión.

Rendimiento: 0,78 g (11% de la teoría),

25 punto de fusión: 150°C.

#### Ejemplo 57

Ester metílico de ácido 2- $\int$ 3-(2-metoxi-fenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -2-metil-propanoico

30 5,34 g (0,02 moles) de 3-(2-metoxi-fenil)-1,2-di-

metil-1H-indol-5-ol, 5,4 g (0,03 moles) de éster metílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico y 14 g (0,1 moles) de carbonato de potasio son llevados a ebullición a reflujo durante 16 horas en 250 ml de metil-etil-cetona. Luego se separa del precipitado por filtración, se concentra el filtrado y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice con tolueno/acetona 30 : 1.

5

Rendimiento: 2,25 g (31% de la teoría),  
punto de fusión: < 20°C.

10

Calculado:	C 71,91	H 6,85	N 3,81
Hallado:	71,68	6,73	3,56

#### Ejemplo 58

Ester propílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -(3-cloro-fenil)-  
-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi  $\sqrt{7}$ -2-metil-propanoico

15

Preparado a partir de 3-(3-cloro-fenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-ol y éster propílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 57.

Rendimiento: 52% de la teoría,

20

punto de fusión: < 20°C.

Calculado:	C 69,07	H 6,35	N 3,50
Hallado:	68,89	6,20	3,25

#### Ejemplo 59

Ester butílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenil)-  
-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi  $\sqrt{7}$ -2-metil-propanoico

25

Preparado a partir de 3-(4-cloro-fenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-ol y éster butílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 57.

30

Rendimiento: 41% de la teoría,

punto de fusión: < 20°C.

Calculado: C 69,63 H 6,81 N 3,38

Hallado: 69,85 6,66 3,21

Ejemplo 60

5

Ester amílico de ácido 2-[3-(4-cloro-fenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi]-2-metil-propanoico

Preparado a partir de 3-(4-cloro-fenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-ol y éster amílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 57.

10

Rendimiento: 63% de la teoría,

punto de fusión: < 20°C.

Calculado: C 70,16 H 7,06 N 3,27

Hallado: 70,25 7,13 3,06

15

Ejemplo 61

Sal sódica de ácido 2-[7,8,9,10-tetrahidro-11-(4-piridil)-6H-azepino]-1,2-a]indol-2-iloxi]-2-metil-propanoico

20

364 mg (1 milimol) de ácido 2-[7,8,9,10-tetrahidro-11-(4-piridil)-6H-azepino]-1,2-a]indol-2-iloxi]-2-metil-propanoico se suspenden en 20 ml de etanol y se mezclan con 1 ml de una solución de 460 mg (20 milimoles) de sodio en 20 ml de etanol. En tal caso se obtiene una solución transparente. A continuación se mezcla con 50 ml de éter y se filtra con succión el precipitado gelatinoso formado. Después de lavar con éter de petróleo se obtiene un polvo cristalino de color blanco.

25

Rendimiento: 0,3 g (78% de la teoría),

punto de fusión: 326 - 330°C (descomposición).

30

Calculado: C 68,38 H 5,99 N 7,25  
Hallado: 68,51 6,10 7,13

Ejemplo 62

5

Ester etílico de ácido 2- $\int$ 3-(4-cloro-fenil)-2-  
-metil-1-propil-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -2-metil-propanoico

Preparado a partir de 3-(4-cloro-fenil)-2-metil-  
-1-propil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-  
-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

10

Rendimiento: 73% de la teoría,  
punto de fusión: < 20°C.

Ejemplo 63

15

Ester etílico de ácido 2- $\int$ 3-(4-cloro-fenil)-1-  
-hexil-2-metil-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -2-metil-propanoico

Preparado a partir de 3-(4-cloro-fenil)-1-hexil-  
-2-metil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-  
-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

20

Rendimiento: 56% de la teoría,  
punto de fusión: < 20°C.

Ejemplo 64

25

Ester etílico de ácido 2- $\int$ 3-(4-cloro-fenil)-1-  
-dodecil-2-metil-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -2-metil-propanoico

Preparado a partir de 3-(4-cloro-fenil)-1-dode-  
cil-2-metil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-  
-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 57% de la teoría,  
punto de fusión: < 20°C.

30

280380

Ejemplo 65

Ester etílico de ácido 2-metil-2- $\int$ 2-(4-nitro-fe  
nil)-1-propil-1H-indol-6-iloxi  $\int$ -propanoico

5

Preparado a partir de 2-(4-nitrofenil)-1-propil-  
-1H-indol-6-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-pro  
panoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 38,4% de la teoría,

punto de fusión: < 20°C.

10

Calculado:	C 67,30	H 6,38	N 6,83
Hallado:	66,95	6,01	6,41

Ejemplo 66

Ester etílico de ácido 2- $\int$ 2-(4-amino-fenil)-3-  
-metil-1-propil-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -2-metil-propanoico

15

Preparado a partir de 2-(4-amino-fenil)-3-metil-  
-1-propil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-  
-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 78,6% de la teoría,

punto de fusión: 20°C.

20

Calculado:	C 73,06	H 7,67	N 7,10
Hallado:	72,50	7,59	7,06

Ejemplo 67

Ester etílico de ácido 2-metil-2- $\int$ 3-metil-2-(4-  
-nitro-fenil)-1-propil-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -propanoico

25

Preparado a partir de 3-metil-2-(4-nitro-fenil)-  
-1-propil-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-  
-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

30

Rendimiento: 45,3% de la teoría,

punto de fusión: < 20°C.

Calculado: C 67,90 H 6,65 N 6,60

Hallado: 68,20 6,88 6,35

5

Ejemplo 68

Ester etílico de ácido 2-[7,8,9,10-tetrahidro-11-fenil-6H-azepino[1,2-a]indol-2-iloxi]-2-metil-propanoico

10

Preparado a partir de 7,8,9,10-tetrahidro-11-fenil-6H-azepino[1,2-a]indol-2-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 50% de la teoría,

punto de fusión: 84-86°C.

15

Calculado: C 76,69 H 7,47 N 3,58

Hallado: 76,22 7,25 3,54

Ejemplo 69

Ester etílico de ácido 2-metil-2-[1-propil-3-(4-piridilmetil)-1H-indol-5-iloxi]-propanoico

20

Preparado a partir de 1-propil-3-(4-piridilmetil)-1H-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 46% de la teoría,

punto de fusión: < 20°C.

25

Calculado: C 72,62 H 7,42 N 7,36

Hallado: 72,40 7,50 7,29

30

280380

Ejemplo 70

Ester etílico de ácido 2-(3,4-dibencil-1-propil-  
-1H-indol-5-iloxi)-2-metil-propanoico

5 Preparado a partir de 3,4-dibencil-1-propil-1H-  
-indol-5-ol y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propa-  
noico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 37% de la teoría,

punto de fusión: < 20°C.

10	Calculado:	C 79,28	H 7,51	N 2,98
	Hallado:	78,89	7,53	3,00

Ejemplo 71

15 2-metil-2-[2-fenil-1-propil-1H-indol-5-iloxi]-  
-propanoato de etilo

Preparado a partir de 2-fenil-1-propil-1H-indol-  
-5-ol y 2-bromo-2-metil-propanoato de etilo, análogamente  
al ejemplo 1.

Rendimiento: 41% de la teoría,

20 punto de fusión: 58°C.

	Calculado:	C 75,58	H 7,46	N 3,83
	Hallado:	75,90	7,75	3,79

Ejemplo 72

25 2-[2-(4-acetamino-fenil)-1-propil-1H-indol-5-  
-iloxi]-2-metil-propanoato de etilo

Preparado a partir de 2-(4-acetamino-fenil)-1-  
-propil-1H-indol-5-ol y 2-bromo-2-metil-propanoato de eti-  
lo, análogamente al ejemplo 1.

30 Rendimiento: 45% de la teoría,

punto de fusión: 113-115°C.

Calculado: C 71,06 H 7,16 N 6,63

Hallado: 71,23 7,09 6,62

Ejemplo 73

5

Clorhidrato de nitrilo de ácido 2-metil-2- $\int$ 2-metil-1-propil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -propanoico

10

Preparado a partir de 2-metil-1-propil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-ol y nitrilo de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 57, en tolueno como disolvente y con adición de cantidades catalíticas de 18-corona-6 en calidad de catalizador de transferencia de fase.

Rendimiento: 31,5% de la teoría,

punto de fusión: 236-240°C (descomposición)

15

Calculado: C 68,18 H 6,54 N 11,36 Cl 9,59

Hallado: 68,50 6,56 11,65 9,74

Ejemplo 74

20

Nitrilo de ácido 2- $\int$ 3-(4-cloro-fenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -2-metil-propanoico

Preparado a partir de 3-(4-cloro-fenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-ol y nitrilo de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 33,3% de la teoría,

25

punto de fusión: 151-153°C.

Calculado: C 70,89 H 5,65 N 8,27 Cl 10,46

Hallado: 70,87 5,88 8,14 10,75

Ejemplo 75

30

Piperidida de ácido 2- $\int$ 3-(4-clorofenil)-1,2-di-

metil-1H-indol-5-iloxi 7-2-metil-propanoico

Preparado a partir de 3-(4-clorofenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-ol y piperidida de ácido 2-bromo-2-metil-propanoico, análogamente al ejemplo 1.

5 Punto de fusión: 165°C.

Análogamente al ejemplo 1 se prepararon los siguientes compuestos:

Ester etílico de ácido 2-[2-(4-acetamido-fenil)-1-propil-1H-indol-6-iloxi 7-2-metil-propanoico

10

Punto de fusión: 109 - 112°C

Calculado: C 71,06 H 7,16 N 6,63

Hallado: 70,74 7,26 6,68

Ester etílico de ácido 2-[2-(4-acetamido-fenil)-3-metil-1-propil-1H-indol-5-iloxi 7-2-metil-propanoico

15

Punto de fusión: < 20°C

Calculado: C 71,53 H 7,39 N 6,42

Hallado: 71,20 7,15 6,40

Propilamida de ácido 2-metil-2-[2-metil-1-propil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi 7-propanoico

20

Punto de fusión: 103-105°C

Calculado: C 73,24 H 7,94 N 10,68

Hallado: 73,20 7,89 10,27

25

Morfolida de ácido 2-metil-2-[2-metil-1-propil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi 7-propanoico

Punto de fusión: 114-116°C

30

Calculado: C 71,23 H 7,41 N 9,97  
Hallado: 71,00 7,57 9,42

5

Tiomorfolida de ácido 2- $\sqrt{3}$ -(4-clorofenil)-1,2-dimetil-  
-1H-indol-5-iloxi 7-2-metil-propanoico

Punto de fusión: 168°C

Calculado: C 65,06 H 6,14 N 6,32  
Hallado: 64,75 6,18 6,09

10

Dipropilamida de ácido 2- $\sqrt{3}$ -(4-clorofenil)-1,2-dimetil-  
-1H-indol-5-iloxi 7-2-metil-propanoico

Punto de fusión: 20°C

Calculado: C 70,81 H 7,54 N 6,35  
Hallado: 70,50 7,73 6,53

15

N-metil-ciclohexilamida de ácido 2- $\sqrt{3}$ -(4-clorofenil)-  
-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi 7-2-metil-propanoico

Punto de fusión: 158°C

Calculado: C 71,58 H 7,34 N 6,19  
Hallado 71,75 7,35 5,95

20

Dialilamida de ácido 2- $\sqrt{3}$ -(4-clorofenil)-1,2-dimetil-1H-  
-indol-5-iloxi 7-2-metil-propanoico

Punto de fusión: 82°C

Calculado: C 71,46 H 6,69 N 6,41  
Hallado: 71,20 6,86 6,47

25

Amida de ácido 2- $\sqrt{3}$ -(4-clorofenil)-1,2-dimetil-1H-indol-  
-5-iloxi 7-2-metil-propanoico

Punto de fusión: 198°C

30

280380

Calculado: C 67,31 H 5,93 N 7,85  
Hallado: 67,00 6,08 7,50

5 Amida de ácido 2-metil-2- $\sphericalangle$ 2-metil-1-propil-3-(4-piridil)-  
-1H-indol-5-iloxi 7-propanoico

Punto de fusión: 145°C

Calculado: C 71,77 H 7,17 N 11,96  
Hallado: 71,52 7,35 11,78

10

Metilamida de ácido 2-metil-2- $\sphericalangle$ 2-metil-1-propil-3-(4-pi-  
ridil)-1H-indol-5-iloxi 7-propanoico

Punto de fusión: 123-125°C

Calculado: C 72,30 H 7,45 N 11,50  
Hallado: 72,42 7,75 11,08

15

Ciclohexilamida de ácido 2-metil-2- $\sphericalangle$ 2-metil-1-propil-3-  
-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi 7-propanoico

Punto de fusión: 124°C

Calculado: C 74,79 H 8,14 N 9,69  
Hallado: 74,91 8,24 9,50

20

Diethylamida de ácido 2-metil-2- $\sphericalangle$ 2-metil-1-propil-3-(4-  
-piridil)-1H-indol-5-iloxi 7-propanoico

Punto de fusión: 134-136°C

Calculado: C 73,68 H 8,16 N 10,31  
Hallado: 73,60 8,60 9,97

25

#### Ejemplo 76

Ester etílico de ácido 2- $\sphericalangle$ 2-(4-acetamido-fe-  
nil)-1-propil-1H-indol-6-iloxi 7-2-metil-propanoico

30

5,4 g (13 milimoles) de éster etílico de ácido 2-metil-2-[2-(4-nitro-fenil)-1-propil-1H-indol-6-iloxi]-propanoico y 2,5 g de níquel Raney son suspendidos en 150 ml de anhídrido de ácido acético e hidrogenados a 20°C a una presión de 5 bares con hidrógeno. A continuación se separa del catalizador por filtración y el filtrado se concentra. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice con tolueno/acetona (3:1) como agente eluyente se tritura con éter de petróleo/éter (3:1) y se filtra con succión.

Rendimiento: 1,45 g (26,2% de la teoría),

punto de fusión: 109-112°C

Calculado: C 71,06 H 7,16 N 6,63

Hallado: 70,74 7,26 6,68

#### Ejemplo 77

2-metil-2-[2-metil-1-propil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi]-propanol

A 1,0 g (26 milimoles) de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto se añade gota a gota con agitación una suspensión de 1,0 g (2,6 milimoles) de clorhidrato de ácido 2-metil-2-[2-metil-1-propil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi]-propanoico. Después de agitar la mezcla durante una hora a 60°C se añade una solución de hidróxido de sodio 2N. El precipitado de aluminio de sodio se separa por filtración, y el residuo se concentra y se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (agente eluyente: éster etílico de ácido acético).

Rendimiento: 600 mg (69% de la teoría),

punto de fusión: < 20°C.

Calculado: C 74,52 H 7,74 N 8,27

Hallado: 74,30 7,84 8,20

Ejemplo 78

5 2- $\int$ 3-(4-clorofenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilo-  
xi  $\int$ -2-metil-propanol

Preparado a partir de ácido 2- $\int$ 3-(4-clorofenil)-  
-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -2-metil-propanoico e hidru-  
ro de litio y aluminio, análogamente al ejemplo 77.

10 Rendimiento: 31% de la teoría,

punto de fusión: 105°C.

Calculado: C 69,86 H 6,45 N 4,07

Hallado: 70,10 6,72 4,56

Ejemplo 79

15

Propilamida de ácido 2-metil-2- $\int$ 2-metil-1-pro-  
pil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -propanoico

20

0,5 g (1,3 milimoles) de clorhidrato de ácido  
2-metil-2- $\int$ 2-metil-1-propil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-ilo-  
xi  $\int$ -propanoico son calentados durante 15 minutos sobre un  
baño de vapor con 4 ml de cloruro de tionilo. A continua-  
ción se elimina en vacío cloruro de tionilo en exceso, el  
residuo es disuelto en 100 ml de cloroformo y mezclado go-  
ta a gota con agitación con 4 ml de propilamina. Después  
de una hora la mezcla de reacción se concentra y el residuo  
obtenido se purifica sobre gel de sílice con éster etílico  
de ácido acético como agente eluyente.

25

Rendimiento: 0,2 g (39,5% de la teoría),

punto de fusión: 103-105°C.

Calculado: C 73,24 H 7,94 N 10,68

Hallado: 73,20 7,89 10,27

Ejemplo 80

5

Morfolida de ácido 2-metil-2-[2-metil-1-propil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi]-7-propanoico

Preparado a partir de clorhidrato de ácido 2-metil-2-[2-metil-1-propil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi]-7-propanoico y morfolina, análogamente al ejemplo 79.

10

Rendimiento: 83% de la teoría,

punto de fusión: 114-116°C.

Calculado: C 71,23 H 7,41 N 9,97

Hallado: 71,00 7,57 9,42

Ejemplo 81

15

Piperidida de ácido 2-[3-(4-clorofenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi]-7-2-metil-propanoico

20

0,5 g (1,4 milimoles) de ácido 2-[3-(4-clorofenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi]-7-2-metil-propanoico son disueltos en 25 ml de tetrahidrofurano y calentados durante 4 horas sobre un baño de vapor con 0,24 g (1,4 milimoles) de N,N'-carbonil-diimidazol. A continuación se añaden 0,24 g (2,8 milimoles) de piperidina y la mezcla se calienta durante 12 horas a reflujo. Después de concentración se mezcla el residuo con ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. El residuo etéreo concentrado por evaporación es purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice con tolueno/acetato de etilo (8:2).

25

Rendimiento: 400 mg (67% de la teoría),

30

punto de fusión: 165°C

280380

Calculado: C 70,65 H 6,88 N 6,59

Hallado: 70,30 6,82 6,51

Ejemplo 82

5 Tiomorfolida de ácido 2- $\int$ 3-(4-clorofenil)-1,2-  
-dimetil-1H-indol-5-iloxi 7-2-metil-propanoico

Preparado a partir de ácido 2- $\int$ 3-(4-clorofenil)-  
-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi 7-2-metil-propanoico y tiomor-  
folina, análogamente al ejemplo 81.

10 Rendimiento: 70% de la teoría,

punto de fusión: 168°C.

Calculado: C 65,06 H 6,14 N 6,32

Hallado: .64,75 6,18 6,09

Ejemplo 83

15

Dipropilamida de ácido 2- $\int$ 3-(4-clorofenil)-1,2-  
-dimetil-1H-indol-5-iloxi 7-2-metil-propanoico

Preparado a partir de ácido 2- $\int$ 3-(4-clorofenil)-  
-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi 7-2-metil-propanoico y dipro-  
pilamina, análogamente al ejemplo 81.

20

Rendimiento: 21% de la teoría,

punto de fusión: < 20°C.

Calculado: C 70,81 H 7,54 N 6,35

Hallado: 70,50 7,73 6,53

25

Ejemplo 84

N-metil-ciclohexilamida de ácido 2- $\int$ 3-(4-cloro-  
fenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi 7-2-metil-propanoico

Preparado a partir de ácido 2- $\int$ 3-(4-clorofenil)-  
-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi 7-2-metil-propanoico y N-me-

30

-til-ciclohexilamina, análogamente al ejemplo 81.

Rendimiento: 25% de la teoría,

punto de fusión: 158°C.

Calculado: C 71,58 H 7,34 N 6,19

5 Hallado: 71,75 7,35 5,95

Ejemplo 85

Dialilamida de ácido 2- $\sqrt{3}$ -(4-clorofenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi  $\sqrt{7}$ -2-metil-propanoico

10 Preparado a partir de ácido 2- $\sqrt{3}$ -(4-clorofenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi  $\sqrt{7}$ -2-metil-propanoico y dialilamina, análogamente al ejemplo 81.

Rendimiento: 24% de la teoría,

punto de fusión: 82°C.

15 Calculado: C 71,46 H 6,69 N 6,41

Hallado: 71,20 6,86 6,47

Ejemplo 86

20 Amida de ácido 2- $\sqrt{3}$ -(4-clorofenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi  $\sqrt{7}$ -2-metil-propanoico

Preparado a partir de ácido 2- $\sqrt{3}$ -(4-clorofenil)-1,2-dimetil-1H-indol-5-iloxi  $\sqrt{7}$ -2-metil-propanoico y una solución saturada de amoníaco en tetrahidrofurano absoluto, análogamente al ejemplo 81.

25 Rendimiento: 90% de la teoría,

punto de fusión: 198°C.

Calculado: C 67,31 H 5,93 N 7,85

Hallado: 67,00 6,08 7,50

Ejemplo 87

Amida de ácido 2-metil-2- $\int$ 2-metil-1-propil-3-(4-  
-piridil)-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -propanoico

5 Preparado a partir de clorhidrato de ácido 2-me-  
til-2- $\int$ 2-metil-1-propil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -  
-propanoico y amoníaco acuoso concentrado, en dioxano como  
disolvente, análogamente al ejemplo 79.

Rendimiento: 66% de la teoría,

10 punto de fusión: 145°C.

Calculado: C 71,77 H 7,17 N 11,96

Hallado: 71,52 7,35 11,78

Ejemplo 88

15 Metilamida de ácido 2-metil-2- $\int$ 2-metil-1-propil-  
-3-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -propanoico

Preparado a partir de clorhidrato de ácido 2-me-  
til-2- $\int$ 2-metil-1-propil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -  
-propanoico y metilamina en dioxano, análogamente al ejem-  
plo 79.

Rendimiento: 74% de la teoría,

punto de fusión: 123-125°C.

Calculado: C 72,30 H 7,45 N 11,50

Hallado: 72,42 7,75 11,08

25

Ejemplo 89

Ciclohexilamida de ácido 2-metil-2- $\int$ 2-metil-1-  
-propil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -propanoico

Preparado a partir de clorhidrato de ácido 2-me-  
til-2- $\int$ 2-metil-1-propil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi  $\int$ -

30

propanoico y ciclohexilamina, análogamente al ejemplo 79.

Rendimiento: 53% de la teoría,

punto de fusión: 124°C.

Calculado: C 74,79 H 8,14 N 9,69

5 Hallado: 74,91 8,24 9,50

Ejemplo 90

Dietilamida de ácido 2-metil-2-[2-metil-1-propil-  
-3-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi]-7-propanoico

10 Preparado a partir de clorhidrato de ácido 2-me-  
til-2-[2-metil-1-propil-3-(4-piridil)-1H-indol-5-iloxi]-7-  
propanoico y dietilamina, análogamente al ejemplo 79.

Rendimiento: 40% de la teoría,

punto de fusión: 134-136°C

15 Calculado: C 73,68 H 8,16 N 10,31

Hallado: 73,60 8,60 9,97

20

25

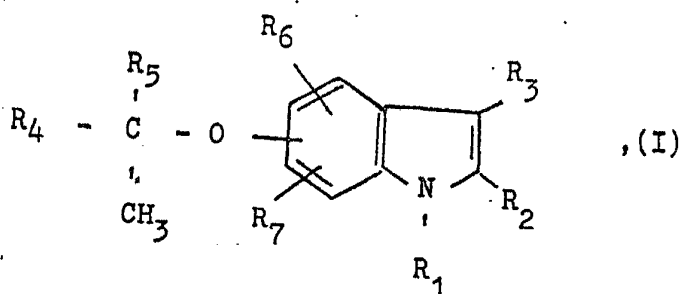
30

280380

REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se  
 10 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente  
 de Invención en España, por VEINTE años, son los que se re-  
 cogen en las reivindicaciones siguientes:

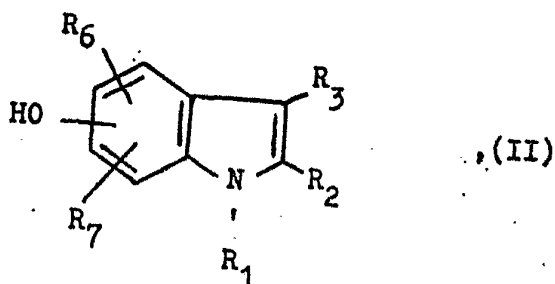
1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos  
 derivados indólicos de la fórmula general



donde  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno; un grupo alcoholo  
 de cadena recta o ramificado con 1 hasta 12 átomos de  
 carbono o un grupo alquenoilo con 3 hasta 5 átomos de car-  
 bono;  $R_2$  significa un grupo alcoholo con 1 hasta 3 átomos  
 20 de carbono, que puede estar sustituido con un grupo fenilo;  
 un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un átomo de  
 halógeno, con un grupo metoxi, amino, nitro o con un grupo  
 acetamido, un grupo piridilo, o  $R_1$  conjuntamente con  $R_2$   
 significa un grupo alcoholeno con 3 hasta 5 átomos de car-  
 25 bono;  $R_3$  significa un grupo alcoholo con 1 hasta 3 átomos  
 de carbono, que puede estar sustituido con un grupo fenilo,  
 eventualmente sustituido con un grupo metilo, metoxi o tri-  
 fluorometilo o con un átomo de halógeno, o un grupo piridi-  
 lo; un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un grupo  
 metilo, metoxi o trifluorometilo o con un átomo de halóge-

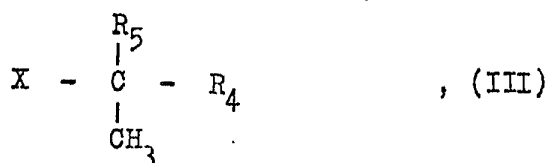
30

no; un grupo piridilo, piridil-N-óxido o quinoleilo, o uno de los radicales  $R_2$  ó  $R_3$  significa también un átomo de hidrógeno, si el otro de los radicales  $R_2$  o  $R_3$  representa en cada caso un radical aromático, aralifático, heteroaromático o heteroaralifático mencionado en la definición de los radicales  $R_2$  ó  $R_3$ ;  $R_4$  significa un grupo carboxilo o nitrilo; un grupo trialcoximetilo, en el que cada uno de los radicales alcoxi puede contener 1 hasta 3 átomos de carbono; un grupo carbalecoxi en total con 2 hasta 8 átomos de carbono; un grupo aminocarbonilo, eventualmente monosustituido o disustituido con grupos alcoholilo con 1 hasta 7 átomos de carbono, con grupos cicloalcoholilo con 3 hasta 7 átomos de carbono o con grupos alquenilo con 3 hasta 7 átomos de carbono, pudiendo ser iguales o diferentes los sustituyentes del grupo amino; un grupo hidroximetilo, piperidincarboxilo, morfolinocarboxilo o tiomorfolinocarboxilo;  $R_5$  significa un grupo alcoholilo con 1 hasta 3 átomos de carbono;  $R_6$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o bencilo; y  $R_7$  significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo, así como de sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos y también bases inorgánicas u orgánicas, si  $R_4$  representa el grupo carboxilo, caracterizado porque se hace reaccionar un hidroxil-indol de la fórmula general



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$  y  $R_7$  están definidos tal como al comienzo, o sus sales de metales alcalinos, con un compuesto de la fórmula general

5



10 en donde  $R_4$  y  $R_5$  están definidos tal como al comienzo y  $X$  representa un grupo sobrante nucleófilo tal como un átomo de halógeno, y, en el caso de que se desee, a continuación se transforma un compuesto obtenido de la fórmula general I, en donde  $R_4$  representa el grupo carboxilo, mediante esterificación o amidificación en un correspondiente compuesto

15 to de la fórmula general I, en donde  $R_4$  representa un grupo carbalcoxi en total con 2 hasta 8 átomos de carbono, un grupo aminocarbonilo, eventualmente monosustituido o disustituido, con grupos alcoholilo con 1 hasta 7 átomos de carbono,

20 con grupos cicloalcoholilo con 3 hasta 7 átomos de carbono o con grupos alquenoilo con 3 hasta 7 átomos de carbono, pudiendo ser iguales o diferentes los sustituyentes, un grupo piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo o tiomorfolinocarbonilo, y/o se transforma un compuesto obtenido de la

25 fórmula general I, en donde  $R_4$  representa el grupo carboxilo o un grupo carbalcoxi en total con 2 hasta 8 átomos de carbono, mediante reducción en un correspondiente compuesto de la fórmula general I, en donde  $R_4$  representa el grupo hidroximetilo, y/o se transforma un compuesto obtenido de la fórmula general I, en donde  $R_2$  representa un

30

grupo nitrofenilo, mediante reducción en un correspondiente compuesto de la fórmula general I, en donde  $R_2$  representa un grupo aminofenilo, y/o se transforma un compuesto obtenido de la fórmula general I, en donde  $R_2$  representa un grupo aminofenilo, mediante acetilación en un correspondiente compuesto de la fórmula general I, en donde  $R_2$  representa un grupo acetamidofenilo, y/o se transforma un compuesto obtenido de la fórmula general I en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos y también bases, inorgánicos u orgánicos, si  $R_4$  representa el grupo carboxilo.

2ª.- Procedimiento conforme a la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se realiza a temperaturas comprendidas entre 0 y 200°C, pero preferentemente a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente empleado, por ejemplo, a temperaturas comprendidas entre 20 y 100°C.

3ª.- Procedimiento conforme a las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se realiza en presencia de una base o en presencia de un catalizador de transferencia de fase y una base.

4ª.- Procedimiento conforme a las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, caracterizado porque la reacción se realiza en un disolvente.

5ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados indólicos.

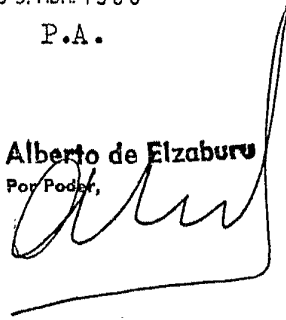
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de sesenta y nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 09. ABR. 1980  
P.A.

**Alberto de Elizaburu**  
Por Poder,



10

15

20

25

30