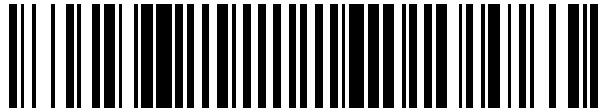


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 029**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/42** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**A61K 31/404** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 403/06** (2006.01)  
**C07D 413/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2008 E 08845963 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 2213660**

54 Título: **Derivados de ácido indol-3-carboxílico 5-sustituídos que presentan actividad antiviral, método para su producción y utilización de los mismos**

30 Prioridad:

**31.10.2007 RU 2007140220**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.04.2013**

73 Titular/es:

**RESEARCH AND DEVELOPMENT COMPANY  
MEDBIOPHARM LTD. (100.0%)  
3, Kievskoye sh., Kaluga Region  
249030 Obninsk, RU**

72 Inventor/es:

**VERKHOVSKY, JURY GRIGORIEVICH;  
TSYSHKOVA, NINA GAVRILOVNA;  
ROZIEV, RAKHIMDZHAN AKHMETDZHANOVICH;  
TSYB, ANATOLIY FEDOROVICH;  
GONCHAROVA, ANNA YAKOVLEVNA y  
TROFIMOV, FEDOR ALEXANDROVICH**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

**ES 2 402 029 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

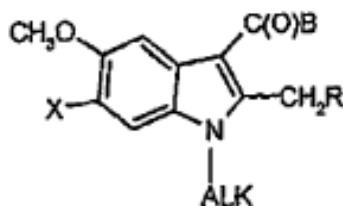
Derivados de ácido indol-3-carboxílico 5-sustituídos que presentan actividad antiviral, método para su producción y utilización de los mismos.

5 La invención se refiere a nuevos derivados de ácido 5-hidroxiindol-3-carboxílico que tienen efecto antiviral y que pueden ser utilizados para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades víricas tan generalizadas como la gripe.

En general, los preparados antivirales existentes sólo son activos en relación con ciertos virus. Actualmente ya se han descubierto más de mil tipos de virus y aproximadamente la mitad de ellos representan un peligro para el ser humano. Por consiguiente, la obtención de nuevos preparados antivirales es muy necesaria. El mecanismo de acción de las modernas preparaciones antivirales consiste en el bloqueo de una de las etapas de la reproducción del virus en las células de su portador (humano), incluyendo la etapa de unión del virus a la célula y su penetración en ella, la incorporación del ácido nucleico viral al genoma de la célula huésped, la síntesis de ADN y ARN inherente y la síntesis y el ensamblaje de proteínas virales inherentes. La mayoría de las preparaciones antivirales existentes son análogos de nucleósidos. Éstos son eficaces pero, después de su uso, en diversos pacientes se observan recaídas, siendo posible un fenómeno de rebote conducente a una exacerbación de la enfermedad. Además, para determinadas preparaciones antivirales es típico que se desarrolle una estabilidad viral contra éstas. Todos los factores citados demuestran que únicamente la creación de nuevos preparados antivirales puede asegurar el progreso en el tratamiento de las enfermedades víricas. Existen numerosas publicaciones que describen derivados de 6-halo-5-hidroxiindol-3-carboxilato.

20 El compuesto con acción antiviral más conocido y eficaz es el Arbidol (1-metil-2-feniltiometil-3-carboxi-4-dimetilaminometil-5-hidroxi-6-bromoindol) (véase, por ejemplo, la patente RU 2033156). El arbidol puede estimular diversas funciones inmunológicas y es bien tolerado cuando se usa para la profilaxis y el tratamiento de infecciones víricas. Sin embargo, el arbidol no es lo suficientemente eficaz con algunas cepas virales, por ejemplo para las cepas virales de la gripe A y B.

25 En el artículo "Synthesis and pharmacological study of 1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-a]indols", *Chemico-pharmaceutical journal*, 1992, 26 (9-10), Tsyshkova N.G. y col. se describen compuestos de la fórmula general (3)



donde X-H, Br, B-OEt, R-H, Alk-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br son productos intermedios para la preparación de compuestos biológicamente activos.

30 Gadaginamatsh. G.S. y col., en *Polish Journal of Chemistry*, 1997, 71(7): 923-28, describen la síntesis y la actividad antibacteriana de los compuestos de fórmula general (3) donde X-Br, R-OR, SR<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> (R-Ph, 2(4)Cl-Ph, β-naftilo y otros, R<sup>1</sup>-Ph, 4-ClPh, R<sup>2</sup>-NMePh, 4-Br-PhNH y otros), B-OEt, Alk-n-butilo.

El documento W02006/42045A1 da a conocer la síntesis y las características de 6-F-indolcarboxilatos como antagonistas del receptor CCR-5 de quimioquina.

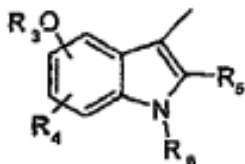
35 El documento WO2007/014851A2 da a conocer derivados de N-alquil(C<sub>2-6</sub>)indol-3-ilcarbonilpiperazina y derivados de 3-carbonilpiperidina, sustituidos opcionalmente en la segunda posición indólica con un grupo alquilcarbonilo, aminoalquilcarbonilo o alquilo, opcionalmente sustituido con átomos de halógenos o un grupo amino, alquilcarbonilo, alquilo, arilo o heteroarilcarbonilamino. Estos compuestos conocidos pueden utilizarse en la preparación de medicamentos para tratar diversas enfermedades, por ejemplo depresiones, hipertensión, etc.

El documento UA 78317C2 describe derivados de 1-[(indol-3-il)carbonil]piperazina no sustituidos en la segunda posición que pueden ser utilizados como analgésicos, así como composiciones farmacéuticas y el proceso de preparación de tales compuestos.

El documento JP 06-199784, publicado el 19.07.1994, describe ariletilaminas de fórmula I:

5 
$$\text{Ar}' - \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{N}(\text{R}_2) - \text{R}_1,$$

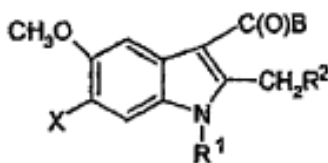
donde Ar' es un grupo de fórmula II



10  $\text{R}_3$  - H, OH, halógeno, alquilo(C<sub>1-6</sub>), arilo,  $\text{R}_4$  - H, OH, halógeno, alcoxi(C<sub>1-6</sub>),  $\text{R}_5$  - H, halógeno, alquilo(C<sub>1-6</sub>),  $\text{R}_6$  - H o alquilo(C<sub>1-6</sub>),  $\text{R}_1$  - el grupo de fórmula III -COR<sub>7</sub>, siendo R<sub>7</sub>, por ejemplo, trifluorometilo,  $\text{R}_2$  - H, alquilo(C<sub>1-6</sub>). En particular se da a conocer un compuesto tal como N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil-ciclopropil-carboxamida, su preparación y composiciones farmacéuticas del mismo. Los ejemplos especificados tienen baja toxicidad y una excelente compatibilidad selectiva con el receptor de la serotonina, y pueden ser utilizados como agentes depresivos y ansiolíticos, así como agentes antipsicóticos.

15 El documento WO2007/120079 describe derivados de 4-aminometil-6-bromo-5-hidroxiindol-3-carboxilato, los métodos su producción y el uso de éstos y de sales de los mismos para preparar agentes medicinales para el tratamiento de la gripe de tipo A o B.

20 El objeto de la presente invención es proporcionar nuevos derivados de ácido indol-3-carboxílico 5-sustituidos que tienen alta actividad antiviral y baja toxicidad. Además, los compuestos de la invención tienen actividad específica contra el virus comparable a la del arbidol y mayor que la de algunos compuestos bien conocidos de efecto antiviral. De acuerdo con la presente invención, se proponen compuestos de fórmula general (I)



(I)

donde

B es un grupo -N(R)<sub>2</sub>;

25 seleccionándose R, independientemente, de entre grupos alquilo(C<sub>1-4</sub>) y pueden ser idénticos o diferentes, o ambos grupos R, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, tal como pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, pudiendo estar sustituido cada uno de los anillos heterocíclicos mencionados con un grupo alquilo(C<sub>1-4</sub>), fenilo, bencilo, fenetilo, carbonilamino, -COOalquilo(C<sub>1-4</sub>) o -COOalquilo(C<sub>1-4</sub>) y fenilo, donde el anillo fenilo en los grupos mencionados puede tener sustituyentes seleccionados de entre halógeno, alquilo(C<sub>1-4</sub>), alcoxi(C<sub>1-4</sub>), pudiendo el alquilo ser lineal o ramificado;

30  $\text{R}^1$  es alquilo(C<sub>1-4</sub>), fenilo opcionalmente sustituido con alquilo(C<sub>1-4</sub>) o alcoxi(C<sub>1-4</sub>), átomo de halógenos, naftilo;

R<sup>2</sup> es alquilo(C<sub>1-4</sub>), -S-fenilo, -S-bencilo, -O-fenilo, pudiendo el anillo fenilo de cada uno de los grupos mencionados estar opcionalmente sustituido con alquilo(C<sub>1-4</sub>), alcoxi(C<sub>1-4</sub>), átomos halógenos, o R<sup>2</sup> es un grupo -N(R)<sub>2</sub> donde cada R se selecciona, independientemente, de entre alquilo(C<sub>1-4</sub>), pudiendo ser iguales o diferentes o ambos grupos R, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene nitrógeno y que tiene el significado arriba mencionado para el grupo N(R)<sub>2</sub>;

5

X es hidrógeno o un átomo halógeno seleccionado entre Br, Cl, I,

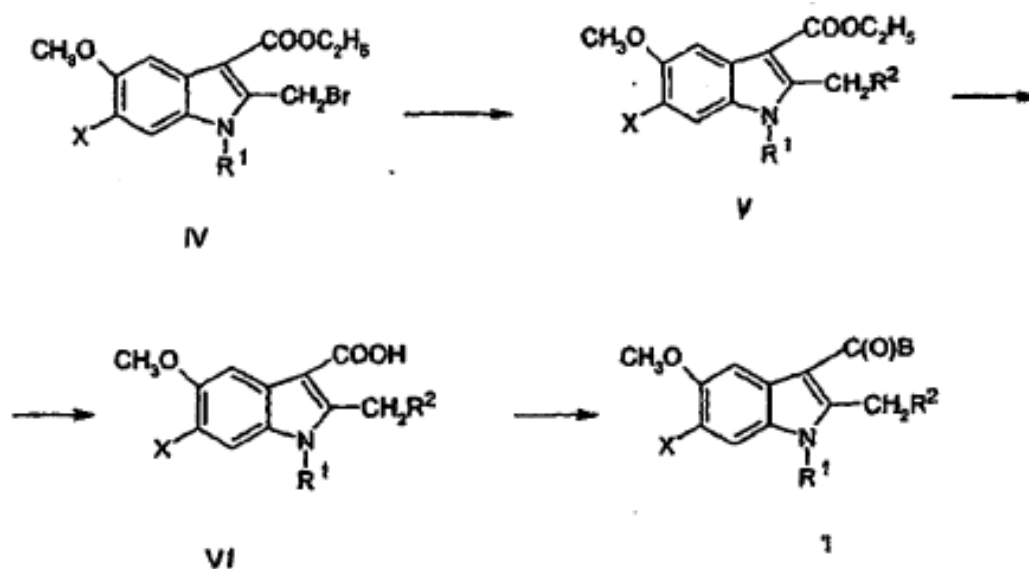
así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) no habían sido preparados antes y la actividad antiviral de los compuestos reivindicados de fórmula (I) es desconocida.

10

La invención se refiere también al proceso de preparación de los compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los esquemas mostrados más abajo:

*Esquema general de síntesis I*



15 donde X, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> son como se han definido para los compuestos (I).

De acuerdo con el Esquema general 1, el alquil éster inferior del ácido 2-bromometil-5-metoxi-6-haloidindol-3-ilcarboxílico N-sustituido correspondiente se somete a reacción con el reactivo nucleófilo correspondiente, seleccionado de entre el correspondiente tiofenol, fenol o amina secundaria. Después se saponifica el grupo éster para preparar el ácido indol-3-ilcarboxílico correspondiente, que se obtiene como un producto intermedio. Este último reacciona con la amina secundaria correspondiente inmediatamente o después de su transformación en el haluro correspondiente. Con el uso inmediato del ácido que se forma como producto intermedio con la amina, en la reacción se puede añadir el agente deshidratante. La amida de fórmula I así obtenida se separa o, en caso necesario, se transforma en una sal. Las sales se pueden preparar mediante métodos estándar, por ejemplo por tratamiento del compuesto de fórmula I con el ácido correspondiente.

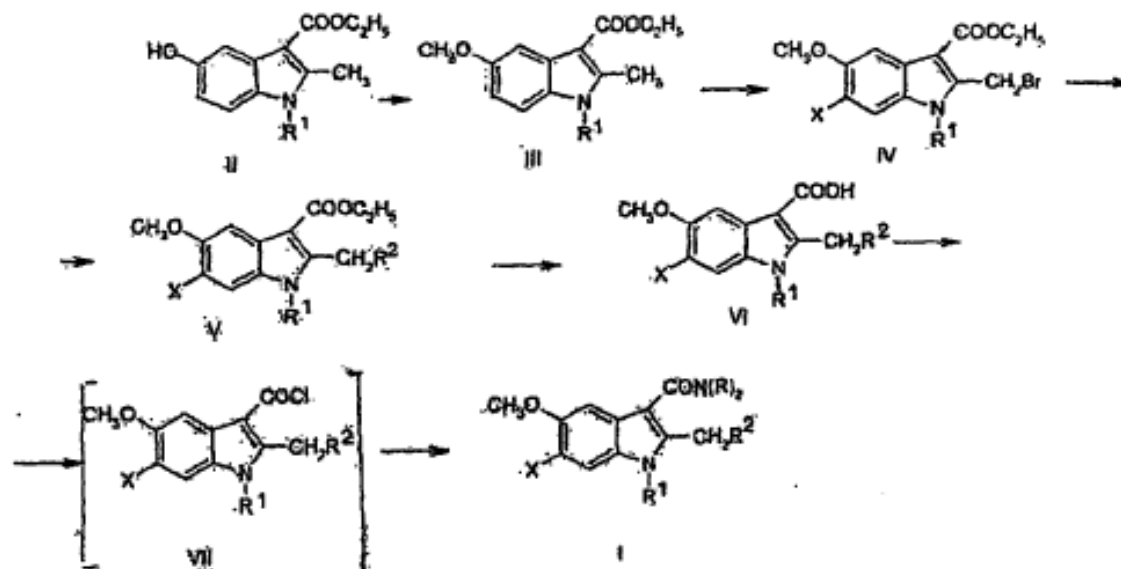
20

25 Por ejemplo, los clorhidratos, mesilatos, oxalatos, sulfatos y otros se refieren a las sales. Más particularmente, el proceso se realiza tal como se describe más abajo.

De acuerdo con el Esquema 2, véase más abajo, se pueden preparar los compuestos (1) y (2), siendo R<sup>2</sup> es -S-fenilo, -S-bencilo, -O-fenilo, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, donde en cada uno de los grupos mencionados, el anillo fenilo está

opcionalmente sustituido con alquilo(C<sub>1-4</sub>), alcoxi(C<sub>1-4</sub>), átomos halógenos y X, N(R)<sub>2</sub> y R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> tienen los significados anteriormente indicados.

Esquema 2



- 5 El proceso según el Esquema 2 se realiza en base al etil éster del ácido 2-metil-5-hidroxiindol-3-ilcarboxílico N-sustituido (II) correspondiente mediante metilación del grupo hidroxilo, con posterior bromación secuencial del producto obtenido, reacción con el reactivo nucleófilo seleccionado de entre los compuestos que permiten preparar los compuestos correspondientes de fórmula I con R<sup>2</sup> tal como se ha definido más arriba.

- 10 Como compuesto precursor se puede utilizar 6-bromo-2-bromometil-1-metil-5-etoxiindolil-3-carboxilato de etilo, descrito en la literatura (HGS, 1973, nº 3, páginas 308-311), que se saponifica después de la reacción con los reactivos nucleófilos correspondientes (aminas, fenoles, tiofenoles). Los ácidos obtenidos se someten a reacción con cloruro de tionilo y después con las aminas secundarias para obtener las amidas correspondientes.

- 15 Síntesis de acuerdo con el Esquema 2: El compuesto precursor de acuerdo con el Ejemplo 1 - 6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-feniltiometilindol-3-carboxilato de etilo (IV) se prepara según el proceso utilizando las etapas descritas en el Esquema 2 y dadas a conocer por F.A. Trofimov y col. en HGSL 973, N°3, 308-311.

### Ejemplo 1:

#### Ácido 6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-feniltiometilindol-3-carboxílico (VI)

- 20 Una solución de 3,8 g (0,009 mol) de 6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-feniltiometilindol-3-carboxilato de etilo, 5 g de hidrato de sodio, 3 ml de agua en 100 ml de etanol se calientan a ebullición durante 3 horas. Se evapora parcialmente en vacío, se añade agua a la disolución salina y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado mientras se enfría. El precipitado se filtra y se lava con agua. El rendimiento es de 3,4 g (92%). La temperatura de fusión es de 213°C (descomposición, a partir de dioxano).

Hallado, %: C 52,97; H 3,94. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>3</sub>S. Calculado, %: C 53,91; H 3,96.

- 25 De forma análoga se obtiene el ácido 6-bromo-5-metoxi-1-fenil-2-feniltiometilindol-3-carboxílico, la temperatura de fusión es de 200-202°C (a partir de dioxano); hallado, %: C 59,03; H 4,22. C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>BrNO<sub>3</sub>S. Calculado, %: C 58,96; H 3,88.

**Ejemplo 2:****Cloruro de ácido 6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-feniltiometilindol-3-carboxílico (VII)**

A temperatura ambiente se añaden 2 ml de cloruro de tionilo y 1 gota de dimetilformamida a una suspensión de 2,03 g (0,005 mol) del compuesto VI en 20 ml de dioxano. Se calienta en baño de agua hasta disolución y se mantiene durante un día a temperatura ambiente. El exceso de dioxano y cloruro de tionilo se destila en vacío y al residuo se añade hexano. El cloruro de ácido 6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-feniltiometilindol-3-carboxílico (VII) precipitado se filtra, se lava con hexano y se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

**Ejemplo 3:****1-[[6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-feniltiometil-1H-indol-3-il]carbonil]-4-bencilpiperazina (A)**

0,54 g (0,00306 mol) de 4-bencilpiperazina en 5 ml de benceno y 0,45 ml de trietilamina se añaden a 1,3 g (0,00306 mol) de la solución VII en 10 ml de benceno. Después, la mezcla se deja durante un día a temperatura ambiente. El benceno se destila en vacío. Se añade agua al residuo oleaginoso y después se decanta dicho residuo oleaginoso. Se añade etanol al residuo, la mezcla se enfría y el precipitado se filtra. El rendimiento es de 1,35 g (78,4%). La temperatura de fusión es de 167-169°C (a partir de acetona).

Mediante adición de ácido clorhídrico concentrado a la solución base en acetona se obtiene el clorhidrato, temperatura de fusión de 220°C (a partir del alcohol acuoso).

Hallado, %: C 58,71; H 5,24; N 6,84; S 5,28, C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Calculado, %: C 57,96; H 5,20; N 6,99; S 5,33.

Análogamente se obtienen:

1-[[6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-feniltiometil-1H-indol-3-il]carbonil]pirrolidina (B), temperatura de fusión de 150°C (a partir de alcohol);

1-[[6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-feniltiometil-1H-indol-3-il]carbonil]piperidina (C), temperatura de fusión de 165°C (a partir de alcohol con acetona);

1-[[6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-feniltiometil-1H-indol-3-il]carbonil]morfolina, temperatura de fusión de 147°C (a partir de alcohol);

1-[[6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-feniltiometil-1H-indol-3-il]carbonil]-4-metil-piperazina, temperatura de fusión de 156°C (a partir de alcohol acuoso);

1-[[6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-feniltiometil-1H-indol-3-il]carbonil]-4-fenil-piperazina, clorhidrato, temperatura de fusión de 120°C (a partir de isopropanol);

1-[[6-yodo-1-metil-5-metoxi-2-feniltiometil-1H-indol-3-il]carbonil]-4-fenilpiperazina, temperatura de fusión de 163°C (a partir de alcohol);

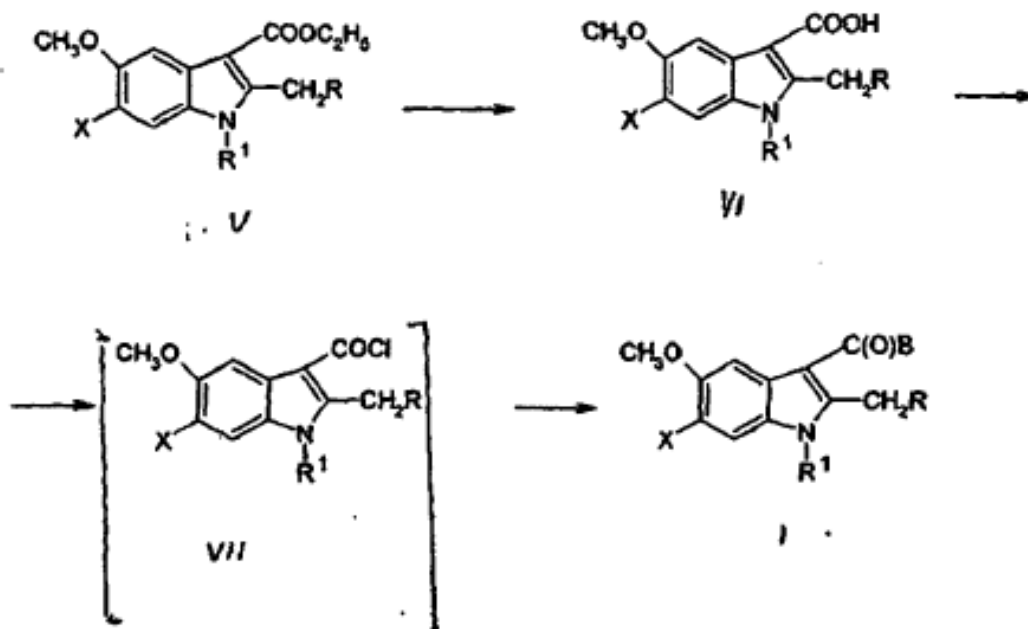
1-[[6-bromo-2-metil-5-metoxi-1-fenil-1H-indol-3-il]carbonil]-4-fenil-4-etoxicarbonil-piperidina, temperatura de fusión de 128°C (a partir de alcohol);

1-[[2-metil-5-metoxi-1-fenil-1H-indol-3-il]carbonil]-4-fenil-4-etoxicarbonilpiperidina, temperatura de fusión de 140°C (a partir de alcohol);

1-[[2-metil-5-metoxi-1-fenil-1-(4'-metoxifenil)-1H-indol-3-il]carbonil]-4-fenil-4-carbetoxipiperidina, temperatura de fusión de 130°C (a partir de alcohol).

Realización de la síntesis de acuerdo con el Esquema 3

Esquema 3



#### 5 Ejemplo 4

##### Clorhidrato de ácido 6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-piperidinmetilindolil-3-carboxílico (X)

Una solución de 4,1 g (0,01 mol) de 6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-piperidinmetilindolil-3-carboxilato de etilo, 6,0 g de hidrato de sodio, 3 ml de agua y 60 ml de etanol se someten a ebullición durante 3 horas. Después se añaden 10 ml de agua, la mezcla se acidifica añadiendo ácido clorhídrico concentrado a la reacción ácida mientras se enfría. El precipitado se filtra y se recrystaliza a partir del alcohol acuoso. El rendimiento es de 4,1 g (98%). La temperatura de fusión es de 236-238°C (a partir de alcohol acuoso).

#### Ejemplo 5

##### 1-[[6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-piperidinmetil-1H-indol-3-il]carbonil]-piperidina (XII)

Una mezcla de 1,25 g (0,003 mol) del compuesto X, 2 ml de cloruro de tionilo, 1 ml de dimetilformamida en 20 ml de dioxano se calienta en baño de agua durante 3 horas. Después se evapora a presión reducida y el precipitado del cloruro de ácido XI se lava con éter. Al precipitado obtenido se le añaden 15 ml de benceno y una mezcla de 0,51 g (0,006 mol) de piperidina, 0,8 ml de trietilamina en 5 ml de benceno. La masa de reacción se calienta en baño de agua durante 2 horas, se filtra el precipitado de clorhidrato de trietilamina y se lava con benceno caliente. La solución de benceno se evapora en vacío y se añade hexano. El producto precipitado se filtra y se lava con hexano. La temperatura de fusión es de 156-157°C (a partir de mezcla de alcohol y hexano). El rendimiento es de 0,7 g (52%).

De forma análoga se obtiene 1-[[6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-morfolinmetil-1H-indol-3-il]carbonil]morfolina (XII). La temperatura de fusión es de 155°C (a partir de alcohol con hexano).

Realización de la síntesis de acuerdo con el Esquema 2 empleando los compuestos hidroxilo correspondientes (por ejemplo, 4-clorofenol, 4-hidroxipiperidina y otros) como reactivos nucleófilos

**Ejemplo 6:****6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-(4'-clorofeniloximetil)indolil-3-carboxilato de etilo (XIII)**

5 Una mezcla de 2,0 g (0,005 mol) de 6-bromo-2-bromometil-1-metil-5-metoxiindolil-3-carboxilato de etilo, 0,13 g (0,01 mol) de 4-clorofenol, 3,5 g de carbonato de potasio anhidro en 30 ml de acetona se calienta a ebullición durante 7 horas. La mezcla se enfría y el precipitado se filtra y se lava a fondo con agua y alcohol. El rendimiento es de 1,85 g (81,8%). La temperatura de fusión es de 159-160°C (a partir de acetona).

**Ejemplo 7:****Ácido 6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-(4'-clorofeniloximetil)indolil-3-carboxílico (XV)**

10 Una solución de 0,9 g (0,002 mol) del compuesto XIII, 1,2 g de hidrato de sodio, 0,6 ml de agua en 10 ml de etanol y 5 ml de acetona se calienta a ebullición durante 2 horas. Después se añaden 10 ml de agua y la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico concentrado mientras se enfría. El precipitado se filtra y se lava con agua. El rendimiento es de 0,78 g (91,7%). La temperatura de fusión es superior a 270°C (descomposición).

15 De forma análoga se obtiene ácido 6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-(4'-metoxifeniloximetil)indolil-3-carboxílico. La temperatura de fusión es de 220°C (a partir de dioxano).

**Ejemplo 8:****1-{{6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-(4'-clorofeniloxi)metil-1H-indol-3-il}carbonil}-4'-metilpiperazina**

20 1 ml de cloruro de tionilo se añade a 0,63 g (0,0015 mol) de la solución del compuesto XV en 10 ml de dioxano. El dioxano se destila del cloruro de ácido obtenido, exceso de cloruro de tionilo, se añade heptano al residuo y el precipitado se filtra y se disuelve en 10 ml de benceno. Después se añaden a la solución 0,3 g (0,003 mol) de 4-metilpiperazina y la mezcla se deja durante un día a temperatura ambiente. La mezcla se evapora y se añade agua al residuo. El precipitado se filtra y se lava con agua. El rendimiento es de 0,5 g (65,7%). La temperatura de fusión es de 158-160°C (a partir de mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo).

De forma análoga se obtienen:

25 1-{{6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-(4'-metoxifeniloximetil)-1H-indol-3-il}carbonil}-4'-bencilpiperazina, temperatura de fusión de 155°C (a partir de alcohol);

1-{{6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-(4'-metoxifeniloximetil)-1H-indol-3-il}carbonil}-4'-etoxicarbonilpiperazina, temperatura de fusión de 163°C (a partir de iso-PrOH);

30 1-{{6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-(4'-metoxifeniloximetil)-1H-indol-3-il}carbonil}-4'-morfolina, temperatura de fusión de 149°C (a partir de alcohol);

1-{{6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-(4'-metoxifeniloximetil)-1H-indol-3-il}carbonil}-4'-(2-metilfenil)piperazina, temperatura de fusión de 184°C (a partir de alcohol);

1-{{6-cloro-1-metil-5-metoxi-2-(4'-metoxifeniloximetil)-1H-indol-3-il}carbonil}-4'-morfolina, temperatura de fusión de 165°C (a partir de alcohol);

35 1-{{6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-(4'-metoxifeniloximetil)-1H-indol-3-il}carbonil}-4'-fenilpiperazina, 175°C (a partir de alcohol);

1-{{6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-(4'-metoxifeniloximetil)-1H-indol-3-il}carbonil}-4'-metilpiperazina, temperatura de fusión de 143°C (a partir de alcohol);

40 1-{{6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-(4'-metoxifeniloximetil)-1H-indol-3-il}carbonil}-4'-(4-metilfenil)piperazina, temperatura de fusión de 178°C (a partir de alcohol);



1-[[6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-(4'-metoxifeniloximetil)-1H-indol-3-il]carbonil]-4'-(4-aminocarbonil)piperidina, temperatura de fusión de 163°C (a partir de hexano);

1-[[6-bromo-1-metil-5-metoxi-2-(4'-metilfeniloximetil)-1H-indol-3-il]carbonil]-4'-fenil-4'-etoxicarbonilpiperidina, temperatura de fusión de 92°C (a partir de hexano con iso-PrOH).

- 5 Las estructuras de los compuestos preparados se confirman mediante espectroscopía PMR, análisis elemental, individualidad - mediante cromatografía de capa delgada en placas Silufol UV254.

#### Análisis de la actividad biológica

##### 1. *Efecto análogo al del arbidol en la reproducción del virus de la gripe en células de cultivo tisular MDSC*

10 En los experimentos anteriores se investigó el efecto citotóxico de los compuestos y se determinaron las concentraciones máximas admisibles (CMA) (Tabla 1).

15 Los análisis de la actividad antiviral se llevaron a cabo en la cepa del virus de la gripe A de referencia/New Caledonia/20/99 (H1N1) bajo condiciones de igual pluralidad de infección vírica. Se definieron las concentraciones ( $\mu\text{g/ml}$ ) de la sustancia de referencia (arbidol) y de los compuestos analizados que inhibían la reproducción vírica en un 50% ( $\text{MIC}_{50}$ ) y se calculó el índice quimioterapéutico (CMA y relación de  $\text{MIC}_{50}$ ), y también se estudió la actividad de las sustancias a una concentración de 10  $\mu\text{g/ml}$  (Tabla 1).

A partir de los datos presentados en la Tabla 1, es evidente que los compuestos A y B tienen una alta actividad específica en relación con la cepa del virus de la gripe A de referencia (H1N1), comparable a la actividad del arbidol.

20 Según la relación  $\text{MIC}_{50}$  y el índice quimioterapéutico, los compuestos A y B dieron incluso mejores resultados que el arbidol. No obstante, a una concentración de 10  $\mu\text{g/ml}$ , el compuesto A era menos eficaz que el arbidol, mientras que el compuesto B no se diferenciaba de éste. El compuesto C presentaba una actividad baja.

Tabla 1

Inhibición de la reproducción de la cepa del virus de la gripe A de referencia /New Caledonia/20/99 (H1N1) en células de cultivo tisular MDSC con análogos de arbidol				
Compuestos	CMA compuestos, $\mu\text{g/ml}$	$\text{MIC}_{50}$ $\mu\text{g/ml}$	Índice quimioterapéutico	Actividad a 10 $\mu\text{g/ml}$ , %
Arbidol	40	6,0	6,7	100,0
C	25	9,2	2,7	52,1
B	15	2,0	7,5	100,0
A	40	5,8	6,9	64,4

##### 2. *Evaluación de la eficacia de compuestos en un modelo de neumonía gripal en ratones*

25 Se infectaron ratones vía intranasal con el virus de la gripe A /Aichi/2/69 (H3N3) bajo seminario con éter. Los animales de control no recibieron ningún tipo de tratamiento, mientras que a los animales experimentales se les administró arbidol o el compuesto A a una dosis de 60 mg/kg/día vía peroral 24 horas y 1 hora antes de la infección, luego 24 horas después de la introducción de la infección y durante los siguientes 4 días. La eficacia de la acción de los compuestos en el modelo de neumonía gripal se evaluó de acuerdo con el número de ratones que habían sobrevivido después de la infección y según el aumento de la vida media. La vida media de los ratones se calculó de acuerdo con la fórmula:  $\text{MSD} = \Sigma f(d-1)/n$ , siendo f el número de ratones muertos el día d, los ratones que han sobrevivido también están incluidos en f, y en este caso d es 15, n es la cantidad de ratones por grupo.

30

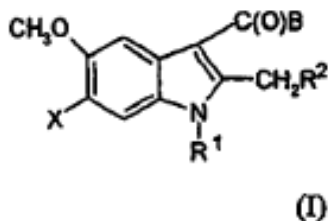
Tabla 2

Eficacia de los compuestos en el modelo de infección por gripe en ratones (virus A/Aichi/2/69)					
Compuestos	n	Supervivientes	Tasa de mortalidad, %	Disminución de tasa de mortalidad, %	Duración de vida (días)
Control de infectados	16	3	81		8,1
Arbidol	10	8	20	61	12,2
A	10	8	20	61	13,1

5 La Tabla 2 muestra claramente que, en el análisis del efecto quimioterapéutico en el modelo de neumonía gripal en ratones, el compuesto A no es menos efectivo que el arbidol, que es un agente antiviral bien conocido.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I)



donde

- 5 B es un grupo -N(R)<sub>2</sub>;

cada R se selecciona, independientemente, entre alquilo(C<sub>1-4</sub>) y pueden ser idénticos o diferentes, o ambos grupos R, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, como pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina, pudiendo estar sustituido cada uno de los anillos heterocíclicos mencionados con un grupo alquilo(C<sub>1-4</sub>), fenilo, bencilo, fenetilo, carbonilamino, -COOalquilo(C<sub>1-4</sub>) o un grupo -COOalquilo(C<sub>1-4</sub>) y fenilo, que también pueden estar sustituidos con sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo(C<sub>1-4</sub>), alcoxi(C<sub>1-4</sub>), pudiendo el alquilo de estos grupos ser lineal o ramificado;

10

R<sup>1</sup> es alquilo(C<sub>1-4</sub>), fenilo opcionalmente sustituido con alquilo(C<sub>1-4</sub>) o alcoxi(C<sub>1-4</sub>), átomos halógenos;

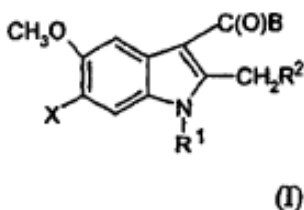
15

R<sup>2</sup> es alquilo(C<sub>1-4</sub>), -S-fenilo, -S-bencilo, -O-fenilo, pudiendo estar el anillo fenilo de cada uno de los grupos mencionados opcionalmente sustituido con alquilo(C<sub>1-4</sub>), alcoxi(C<sub>1-4</sub>), átomos halógenos, o R<sup>2</sup> es un grupo -N(R)<sub>2</sub>;

X es hidrógeno o un átomo halógeno seleccionado entre Br, Cl, I,

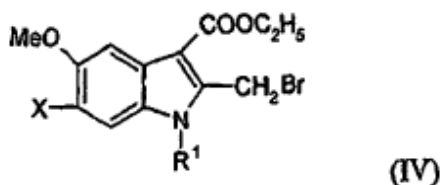
así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Proceso para la preparación de los compuestos de fórmula general (I)



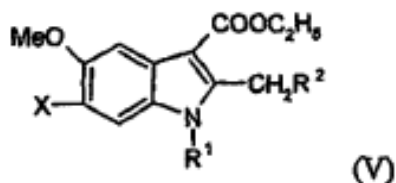
20

donde B, X, R<sup>1</sup> tienen el significado definido en la reivindicación 1, R<sup>2</sup> es N(R)<sub>2</sub>, caracterizado porque el compuesto de fórmula (IV)



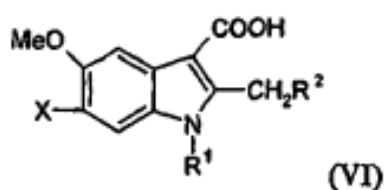
donde X, R<sup>1</sup> tienen el significado arriba definido,

se somete a reacción con el agente nucleófilo correspondiente, seleccionado de entre el correspondiente fenol, tiofenol, amina secundaria incluyendo el fragmento N(R)<sub>2</sub>, para preparar el compuesto de fórmula general (V)



donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> tienen el significado arriba definido,

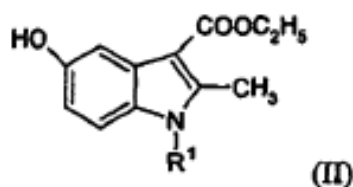
- 5 cuyo grupo éster se saponifica con la preparación del ácido de fórmula general (VI)



donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> tienen el significado arriba definido,

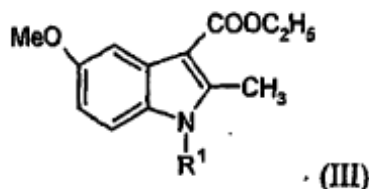
y el ácido obtenido de fórmula (VI) se somete a reacción inmediatamente, o después de su transformación en el haluro de ácido correspondiente, con la amina secundaria correspondiente incluyendo el fragmento N(R)<sub>2</sub>, preparándose el compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

- 10
3. Proceso según la reivindicación 2, caracterizado porque el compuesto de fórmula general (IV), preparado mediante metilación del compuesto de fórmula (II),



donde X es hidrógeno y R<sup>1</sup> tiene el significado arriba definido,

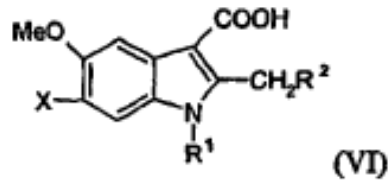
- 15 se utiliza en la preparación del éster de ácido 5-metoxiindol-3-ilcarboxílico correspondiente de fórmula (III)



donde R<sup>1</sup> tiene el significado arriba definido,

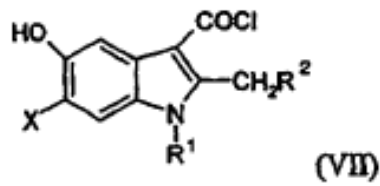
y bromación subsiguiente del mismo.

4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque el ácido de fórmula VI



donde  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado arriba definido,

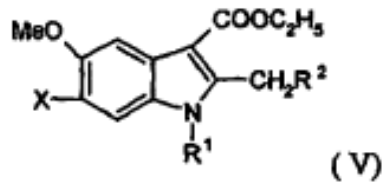
se somete a reacción con cloruro de tionilo para obtener el cloruro de ácido correspondiente de fórmula (VII)



5 donde  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado arriba definido,

que se somete a reacción, sin separación o después de la separación de la masa de reacción, con la amina secundaria incluyendo el fragmento  $N(R)_2$ .

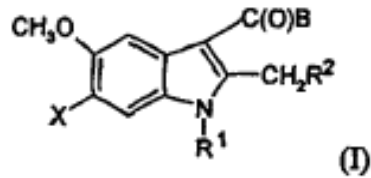
5. Proceso según la reivindicación 4, caracterizado porque se utiliza el compuesto de fórmula VI preparado por saponificación del compuesto de fórmula (V)



10

donde X,  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado arriba definido.

6. Compuesto de fórmula general (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la gripe A



donde X,  $R^1$ ,  $R^2$  y B tienen el significado definido en la reivindicación 1.