



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 276 433**

51 Int. Cl.:
C07D 209/18 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **97937586 .2**
86 Fecha de presentación : **16.08.1997**
87 Número de publicación de la solicitud: **0931063**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.07.1999**

54 Título: **indol-3-glioxilamidas N-sustituidas con efecto antiasmático, antialérgico e inmunosupresor/inmuno-modulador.**

30 Prioridad: **06.09.1996 DE 196 36 150**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2007

73 Titular/es: **Baxter Healthcare S.A.**
Hertistrasse 2
8304 Wallisellen, CH
Baxter International Inc.

72 Inventor/es: **Lebaut, Guillaume;**
Menciu, Cécilia;
Kutscher, Bernhard;
Emig, Peter;
Szelenyi, Stefan y
Brune, Kay

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 276 433 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

indol-3-glioxilamidas N-sustituidas con efecto antiasmático, antialérgico e inmunosupresor/inmunomodulador.

5 Las indol-3-glioxilamidas tienen una aplicación múltiple como compuestos farmacodinámicamente activos y como elementos constitutivos de síntesis en la química farmacéutica.

En la solicitud de patente NL 6502481 se describen compuestos que presentan un perfil de propiedades antipiréticas y actividad analgésica.

10 En la solicitud de patente británica GB-PS 1 028 812 se mencionan derivados de ácido indolil-3-glioxílico y sus amidas como compuestos con efecto analgésico, anticonvulsivo y β -adrenérgico.

15 G. Domschke y col. (Ber. 94, 2353 (1961)) describen 3-indolilglioxilamidas que no están caracterizadas farmacológicamente.

E. Walton y col. se refieren, en J. Med. Chem. 11, 1252 (1968), a derivados de ácido indolil-3-glioxílico que tienen un efecto inhibidor de la glicerofosfato-deshidrogenasa y la lactato-deshidrogenasa.

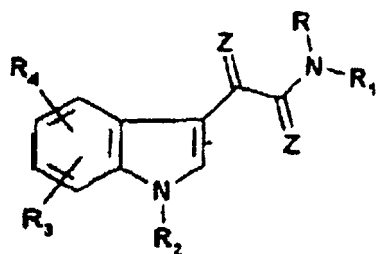
20 En el documento de patente europea EP 0 675 110 A1 se describen amidas de ácido 1*H*-indol-3-glioxílico que se perfilan como inhibidores de sPLA2 y se utilizan en el tratamiento del shock séptico, pancreatitis, en el tratamiento de rinitis alérgicas y de artritis reumática. El documento FR-A-2 689 888 describe perhidroisindoles que presentan un efecto antagonístico específicamente dirigido. El documento DE-A-1 595 924 describe compuestos ácido α -hidroxi-, α -alcoxi- y α -aciloxi-3-indolilacético que contienen, en el átomo de nitrógeno del anillo indol, un grupo acilo derivado de un ácido carboxílico aromático (resto aroílo o heteroaróílo) con menos de tres anillos condensados, y también sus efectos antiinflamatorios.

El objetivo de la presente invención consiste en poner a disposición nuevos compuestos del grupo de los ácidos indolil-3-glioxílicos que posean efectos antiasmáticos e inmunomoduladores.

30 Además se describen los procedimientos químicos para la preparación de estos compuestos y también procedimientos galvánicos para transformar los nuevos compuestos en medicamentos y sus formas de preparación.

El objeto de la invención comprende compuestos de fórmula general I

35



40

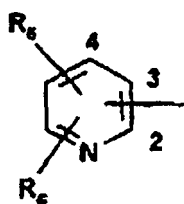
Fórmula I

donde los grupos R, R₁, R₂, R₃, R₄ y Z tienen el siguiente significado:

50 R = hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), pudiendo el grupo alquilo estar sustituido de forma simple o múltiple con un anillo fenilo. Este anillo fenilo puede estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple con halógeno, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), con grupos carboxilo, grupos carboxilo esterificados con alcoholes(C₁-C₆), grupos trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, benciloxi y también con un grupo bencilo sustituido de forma simple o múltiple en la parte fenilo con grupos alquilo(C₁-C₆), con átomos de halógeno o con grupos trifluorometilo.

55 R₁ puede ser el anillo de fenilo sustituido de forma simple o múltiple con alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), hidroxilo, benciloxi, nitro, amino, alquilamino(C₁-C₆), alcocarbonilamino(C₁-C₆) y con el grupo carboxilo o el grupo carboxilo esterificado con un alcohol((C₁-C₆), o una estructura piridina de fórmula II

60



65

Fórmula II

ES 2 276 433 T3

donde la estructura de piridina está opcionalmente unida a los átomos de carbono 2, 3 y 4 del anillo y puede estar sustituida con los sustituyentes R_5 y R_6 . Los grupos R_5 y R_6 pueden ser iguales o diferentes y significar alquilo (C_1-C_6) y también cicloalquilo (C_3-C_7), alcoxi (C_1-C_6), nitro, amino, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo, y además representar un grupo etoxicarbonilamino o un carboxialquilo donde el grupo alquilo puede tener de 1 a 4 átomos de C.

R_1 también puede ser un heterociclo 2 ó 4-pirimidinilo o un grupo piridilmetilo en el que CH_2 puede estar en la posición 2, 3, 4, pudiendo el anillo 2-pirimidinilo estar sustituido de forma simple o múltiple con un grupo metilo, también puede significar una estructura 2-, 3- y 4-quinolilo sustituida con alquilo (C_1-C_6), halógeno, un grupo nitro, amino y alquilamino (C_1-C_6), y representar un grupo 2-, 3- y 4-quinolilmetilo, pudiendo los carbonos del anillo piridilmetilo y quinolilmetilo estar sustituidos con alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), nitro, amino y alcocarbonilamino (C_1-C_6).

R_1 también puede ser la parte ácido de un aminoácido natural o sintético cuando R significa hidrógeno o un grupo bencilo, por ejemplo puede representar un grupo α -glicilo, α -sarcosilo, α -alanilo, α -leucilo, α -iso-leucilo, α -serilo, α -fenilalanilo, α -histidilo, α -prolilo, α -arginilo, α -lisilo, α -asparagilo y α -glutamilo, pudiendo los grupos amino de los aminoácidos correspondientes estar desprotegidos o protegidos. Como grupos protectores de la función amino entran en consideración los grupos carbobenzoxi (grupo Z) y terc-butoxicarbonilo (grupo BOC), y también el grupo acetilo. En el caso de los grupos asparagilo y glutamilo reivindicados para R_1 , el segundo grupo carboxilo, no unido, se encuentra como un grupo carboxilo libre o en forma de éster con alcanoles (C_1-C_6), por ejemplo como metil, etil o terc-butyl éster. R_1 también puede representar un grupo alilaminocarbonil-2-metilprop-1-ilo. Además, R y R_1 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo piperazina de fórmula III o un anillo homopiperazina siempre que R_1 represente un grupo aminoalquileo,



Fórmula III

donde R_7 representa un grupo alquilo, un anillo fenilo que puede estar sustituido de forma simple o múltiple con alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), halógeno, un grupo nitro, una función amino, con alquilamino (C_1-C_6), un grupo benzhidrilo y un grupo bis-*p*-fluorobenzhidrilo.

R_2 puede significar hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6), estando el grupo alquilo sustituido de forma simple o múltiple con halógeno y fenilo, el cual puede estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple con halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), con grupos carboxilo, grupos carboxilo esterificados con alcanoles (C_1-C_6), grupos trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi o benciloxi. El grupo alquilo (C_1-C_6) válido para R_2 también puede estar sustituido con un grupo 2-quinolilo y con la estructura 2-, 3- y 4-piridilo, los cuales pueden estar sustituidos en cada caso de forma simple o múltiple con halógeno, grupos alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4).

R_3 y R_4 pueden ser iguales o diferentes y significar hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), alcanofilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), halógeno y benciloxi. R_3 y R_4 también pueden representar un grupo nitro, amino, amino sustituido con mono o dialquilo (C_1-C_4), y la función alcocarbonilamino (C_1-C_3) o alcocarbonilamino (C_1-C_3) alquilo (C_1-C_3).

Z representa O y S.

Para los grupos R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , por el concepto “grupo alquilo”, “alcohol”, “alcoxi” o “alquilamino” se han de entender normalmente grupos alquilo tanto “de cadena lineal” como “ramificados”. Grupos alquilo de cadena lineal pueden ser, por ejemplo, grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y grupos alquilo ramificados pueden ser, por ejemplo, isopropilo o terc-butilo. Por “cicloalquilo” se han de entender grupos como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El término “halógeno” representa flúor, cloro, bromo o yodo. La designación “grupo alcoxi” representa grupos como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi, isobutoxi o pentoxi.

Los compuestos según la invención también se pueden encontrar en forma de sales de adición de un ácido, por ejemplo en forma de sales con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, de sales con ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido láctico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido cítrico, ácido embónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético y ácido succínico.

ES 2 276 433 T3

Tanto los compuestos de fórmula I como sus sales son biológicamente activos. Los compuestos de fórmula I se pueden administrar en forma de compuesto libre o en forma de sal con un ácido fisiológicamente compatible. La administración se puede realizar vía peroral, parenteral, intravenosa, transdérmica o por inhalación.

5 La invención también se refiere a preparados farmacéuticos que contienen como mínimo un compuesto de fórmula I o su sal con ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente compatibles y, dado el caso, los materiales de soporte y/o diluyentes o las sustancias auxiliares utilizadas en farmacia.

10 Formas de administración adecuadas consisten en, por ejemplo, pastillas, grageas, cápsulas, soluciones o ampollas, supositorios, emplastos, preparados en polvo para inhalación, suspensiones, cremas y pomadas.

Los compuestos según la invención presentan un buen efecto antiasmático, antialérgico e inmunosupresor/inmunomodulador, por ejemplo en caso de trasplantes y enfermedades como psoriasis, enfermedades reumatoides y poliartritis crónica, en los siguientes modelos farmacológicos:

15 *Inhibición de eosinofilia "late phase" (fase tardía) en BAL 24 horas después de la provocación con alergen en cobayas*

20 Cobayas macho (200 - 250 g, Dunkin Hartley Shoe) fueron sensibilizadas activamente con ovoalbúmina (10 µg ovoalbúmina + 1 mg Al(OH)₃) y durante 2 semanas se les administró una dosis de refuerzo. Una semana después de la dosis de refuerzo de ovoalbúmina, los animales fueron sometidos a una provocación por inhalación de ovoalbúmina (solución al 0,5%) durante 20 - 30 segundos. Veinticuatro horas después, los animales fueron sacrificados con una sobredosis de uretano y desangrados, y se llevó a cabo un lavado broncoalveolar (BAL) con 2 x 5 ml de una solución fisiológica de sal común al 0,9%.

25 El líquido de lavado se recogió y se centrifugó durante 10 minutos a 400 g. La pella se suspendió en 1 ml de una solución fisiológica de sal común al 0,9%. Los eosinófilos se recontaron microscópicamente en una cámara Neubauer después de su tinción mediante el *kit* de ensayo Becton Dickinson n° 5877. Este *kit* de ensayo contiene floxina B como colorante selectivo para eosinófilos. En este proceso se recontaron los eosinófilos de BAL de cada animal y se expresaron como eosinófilos (millones/animal). En cada grupo se determinó el valor medio y la desviación estándar. La inhibición porcentual de la eosinofilia en el grupo tratado con la sustancia de ensayo se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

35
$$(A - B) - (B - C)/(A - C) \times 100 = \% \text{ de inhibición}$$

40 en la que A corresponde a los eosinófilos del grupo provocado y no tratado, B a los eosinófilos del grupo tratado y C a los eosinófilos del grupo control no provocado.

45 Para evitar el éxitis, 2 horas antes de la provocación con el alergen los animales fueron tratados con un antagonista de histamina H₁ (azelastina; 0,01 mg/kg p.o.). La administración de las sustancias de ensayo o del vehículo se llevó a cabo 4 horas después de la provocación con el alergen. La inhibición porcentual de la eosinofilia en BAL se calculó en grupos de 6 - 10 animales.

TABLA

50 *Inhibición de la eosinofilia "late phase" 24 horas después de la provocación con alergen en cobayas*

Sustancia	Dosis [mg/kg]	Administración	n	% de inhibición
Ciclosporina A	5	i.p. + 4 h	17	50,0
	10	i.p. + 4 h	11	47,0
	30	p.o. + 4 h	10	68,8
Según Ejp. 1	5	i.p. + 4 h	10	27,8
	10	i.p. + 4 h	10	55,4
	30	p.o. + 4 h	9	56,1

ES 2 276 433 T3

Ensayos para determinar la actividad e inhibición de la peptidilpropil-isomerasa (PPIasa)

La actividad de PPIasa de las ciclofilinas se midió enzimáticamente de acuerdo con Fischer y col. (1984). Después de la isomerización del sustrato mediante peptidilpropil-isomerasa, éste es accesible para la quimotripsina, que disocia el cromóforo *p*-nitroanilina. Para determinar la inhibición de la actividad de PPIasa debida a la sustancia se utilizó Cyp B humano recombinante. La interacción de Cyp B con un inhibidor potencial se llevó a cabo de la siguiente manera: una concentración determinada de Cyp B purificado se incubó durante 15 minutos con 1 μ M de sustancia. La reacción de PPIasa se inició añadiendo la solución de sustrato a la mezcla de reacción, que contenía tampón HEPES, quimotripsina y o bien muestras de ensayo o bien muestras control. Bajo estas condiciones se obtuvo una cinética de primer orden con una constante $K_{\text{observada}} = K_0 + K_{\text{enz}}$, siendo K_0 la isomerización espontánea y K_{enz} la velocidad de la isomerización de la actividad de PPIasa. Los valores de extinción, que corresponden a la cantidad de cromóforo disociado, se midieron con un espectrofotómetro Beckman DU 70 a una temperatura de reacción constante de 10°C. La actividad residual observada en presencia de diferentes sustancias se comparó con las ciclofilinas tratadas únicamente con el disolvente. Los resultados se indican como % de actividad residual. Como compuesto de referencia se utilizó ciclosporina A (CsA). Además se controló la inhibición de la actividad de PPIasa mediante SDS-PAGE.

Ensayo colorimétrico (basado en el test MTT) para la cuantificación no radiactiva de la proliferación celular y de la capacidad de supervivencia

La MTT se utiliza para la determinación cuantitativa de la proliferación celular y la activación, por ejemplo en la reacción frente a factores de crecimiento y citoquinas como IL-2 e IL-4, y también para la cuantificación de los efectos antiproliferativos o tóxicos.

El ensayo se basa en la disociación de sal de tetrazolio amarilla MMT en cristales de formazán de color púrpura por células metabólicamente activas.

Las células, cultivadas en una placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos, se incuban durante aproximadamente 4 h con una solución de MTT amarilla. Después de este período de incubación se forman cristales de sal de formazán de color púrpura. Estos cristales de sal son insolubles en soluciones acuosas, pero se pueden disolver por la adición de solubilizadores e incubación de las placas a lo largo de la noche.

El producto de formazán disuelto se cuantifica por espectrofotometría utilizando un lector ELISA. Un aumento de la cantidad de células vivas conduce a un aumento de la actividad metabólica total en la muestra. Este aumento está en correlación directa con la cantidad de cristales de formazán púrpura formados, que se miden mediante absorción.

40

45

50

Sustancia	Inhibición de la actividad de PPIasa [%]	Inhibición de la producción de IL-2 inducida por CD3 [%]			Inhibición de la linfoproliferación [%]		
		0,1	1	10	0,1	1	10
Conc. [μ M]		0,1	1	10	0,1	1	10
Según Ejp. 1	80 - 100	34	72	95	18	39	61
Ciclosporina A	80 - 100	56	82	94	8	7	11

55

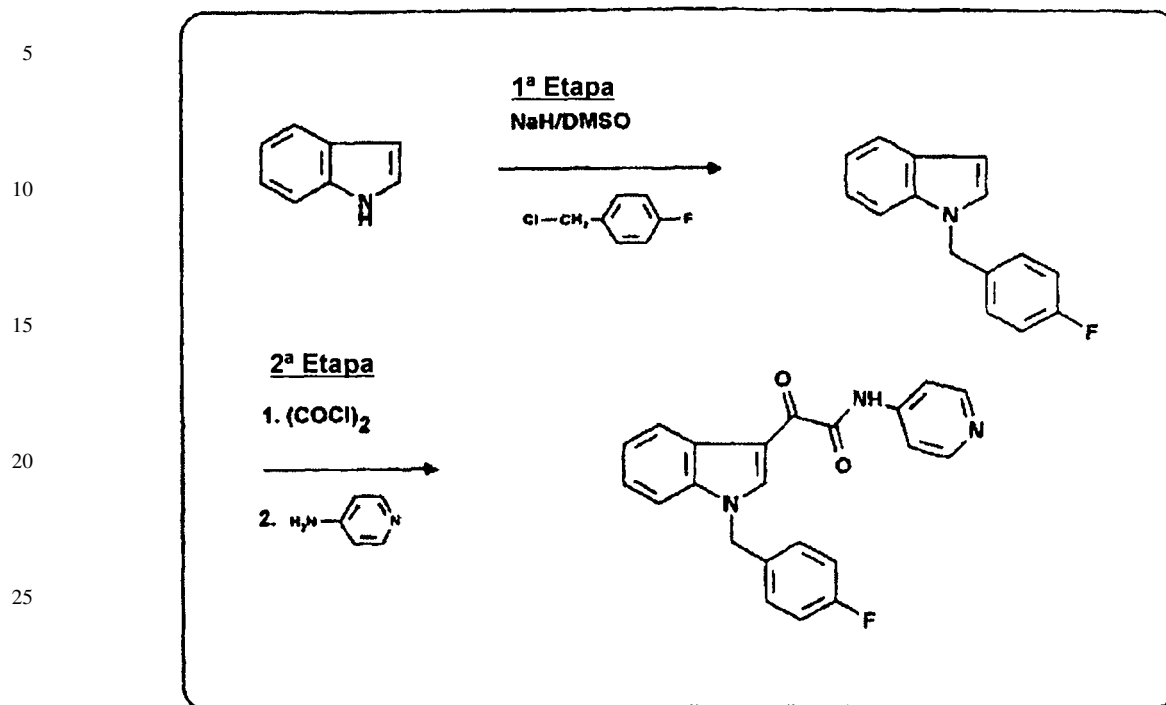
Los procedimientos para la preparación de los compuestos según la invención se describen en los siguientes Esquemas de reacción 1 y 2 y también en las instrucciones generales. Todos los compuestos se pueden preparar tal como se describe o de forma análoga.

60

Los compuestos de fórmula general I se pueden obtener de acuerdo con el siguiente Esquema 1, que representa la síntesis del compuesto del Ejemplo 1:

65

Esquema 1



Instrucciones generales para la síntesis de los compuestos de fórmula general I según el Esquema 1

1ª Etapa

35 El derivado indol, que puede estar no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple en el C-2 o en la estructura fenilo, se disuelve en un disolvente prótico, dipolar aprótico o apolar orgánico, por ejemplo en isopropanol, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dioxano, tolueno o cloruro de metileno, y se añade gota a gota a una suspensión de una base, por ejemplo de hidruro de sodio, hidróxido de potasio en polvo, terc-butolato de potasio, dimetilaminopiridina o amida sódica, en un disolvente adecuado, preparada en un matraz de tres cuellos bajo atmósfera de N₂ y utilizada en proporción molar o en exceso. Acto seguido se añade, por ejemplo, el haluro de alquilo, aralquilo o heteroaralquilo deseado, en caso dado bajo adición de un catalizador como cobre, y se deja reaccionar durante un tiempo, por ejemplo de 30 minutos a 12 horas, manteniendo la temperatura dentro de un intervalo de 0°C a 120°C, preferentemente entre 30°C y 80°C, en particular entre 50°C y 65°C. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se vierte en agua, la solución se extrae, por ejemplo, con dietil éter, diclorometano, cloroformo, metil terc-butil o tetrahidrofurano, y la fase orgánica obtenida en cada caso se seca sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentra en vacío, el residuo restante se cristaliza por molienda o el residuo oleaginoso se purifica mediante recristalización, destilación o cromatografía en columna o cromatografía flash en gel de sílice u óxido de aluminio. Como diluyente se emplea, por ejemplo, una mezcla diclorometano y dietil éter en una proporción 8:2 (vol/vol) o una mezcla diclorometano y etanol en una proporción 9:1 (vol/vol).

2ª Etapa

55 El indol N-sustituido obtenido de acuerdo con las instrucciones de la 1ª Etapa arriba mostrada se disuelve, bajo atmósfera de nitrógeno, en un disolvente aprótico o apolar orgánico, por ejemplo dietil éter, metil terc-butil éter, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, xileno, cloruro de metileno o cloroformo y se añade a una solución, preparada bajo atmósfera de nitrógeno, de cloruro de oxalilo, en una cantidad desde la cantidad molar simple hasta un exceso de un 60 por ciento, en un disolvente aprótico o apolar, por ejemplo en dietil éter, metil terc-butil éter, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, xileno, cloruro de metileno o cloroformo, manteniendo la temperatura entre -5°C y 20°C. Acto seguido, la solución de reacción se calienta a una temperatura de entre 10°C y 130°C, preferentemente entre 20°C y 80°C, en particular entre 30°C y 50°C, durante un período de 30 minutos a 5 horas, y a continuación se evapora el disolvente. El residuo de "cloruro de ácido indolil-3-glioxílico" así formado se disuelve en un disolvente aprótico, por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, tolueno, o también en un disolvente aprótico dipolar, por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida o sulfóxido de dimetilo, se enfría a una temperatura de entre 10°C y -15°C, preferentemente de entre -5°C y 0°C, y se combina con una solución de la amina primaria o secundaria en un diluyente, en presencia de un captador de ácido.

ES 2 276 433 T3

Como diluyentes entran en consideración los disolventes arriba utilizados para disolver el cloruro de ácido indolil-3-glioxílico. Como captador de ácido se puede utilizar trietilamina, piridina, dimetilaminopiridina, intercambiadores iónicos básicos, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de potasio en polvo y también la amina primaria o secundaria en exceso utilizada para la reacción. La reacción tiene lugar a una temperatura entre 0°C y 120°C, preferentemente entre 20°C y 80°C y en particular entre 40°C y 60°C. Después de 1-3 horas de reacción y 24 horas de reposo a temperatura ambiente, el clorhidrato del captador de ácido se filtra, el filtrado se concentra en vacío y el residuo se recrystaliza a partir de un disolvente orgánico o se purifica mediante cromatografía en columna a través de gel de sílice u óxido de aluminio. Como eluyente se utiliza, por ejemplo, una mezcla diclorometano y etanol (95:5, vol/vol).

Ejemplos de realización

De acuerdo con estas instrucciones generales para las Etapas 1 y 2, que se basan en el Esquema de síntesis 1, se sintetizaron los siguientes compuestos, que se desprenden de la siguiente sinopsis con la indicación de la denominación química correspondiente. En la Tabla 1 a continuación se pueden observar las estructuras de estos compuestos y sus puntos de fusión, a partir de la fórmula general I y los sustituyentes R₁-R₄ y Z.

Ejemplo 1

N-(piridin-4-il)-[1-(fluorobencil)indol-3-il]glioxilamida

1ª Etapa

1-(4-fluorobencil)indol

A una mezcla de 2,64 g de hidruro de sodio (0,11 mol, suspensión en aceite mineral) en 100 ml de sulfóxido de dimetilo se añade una solución de 11,72 g (0,1 mol) de indol en 50 ml de sulfóxido de dimetilo. Se calienta durante 1,5 horas a 60°C, después se deja enfriar y se añaden, gota a gota, 15,9 g (0,11 mol) de cloruro de 4-fluorobencilo. La solución se calienta a 60°C, se deja reposar durante la noche y acto seguido se vierte en 400 ml de agua agitando. Se extrae varias veces con un total de 150 ml de cloruro de metileno, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El residuo se destila en alto vacío: 21,0 g (96% del valor teórico).

Punto de fusión (0,5 mm): 140°C.

2ª Etapa

N-(piridin-4-il)-[1-(4-fluorobencil)indol-3-il]glioxilamida

A una solución de 2,25 ml de cloruro de oxalilo en 25 ml de éter se le añade, gota a gota, a 0°C y bajo N₂, una solución de 4,75 g (21,2 mmol) de 1-(4-fluorobencil)indol en 25 ml de éter. Se calienta durante 2 horas a reflujo y a continuación se evapora el disolvente. Acto seguido se añaden 50 ml de tetrahidrofurano al residuo, la solución se enfría a -5°C y se combina gota a gota con una solución de 4,66 g (49,5 mmol) de 4-aminopiridina en 200 ml de THF. Se calienta a reflujo durante 3 horas y se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. El clorhidrato de 4-aminopiridina se aspira, el precipitado se lava con THF, el filtrado se concentra en vacío y el residuo se recrystaliza a partir de acetato de etilo.

Rendimiento: 7,09 g (90% del valor teórico)

Punto de fusión: 225-226°C

Análisis elemental:

Calculado	C	70,77	H	4,32	N	11,25
Hallado	C	71,09	H	4,36	N	11,26

Ejemplo 2

N-(piridin-4-il)-(1-metilindol-3-il)glioxilamida

Ejemplo 3

N-(piridin-3-il)-[1-(4-fluoro-bencil)-indol-3-il]-glioxil-amida

ES 2 276 433 T3

Ejemplo 4

N-(piridin-3-il)-(1-bencilindol-3-il)glioxilamida

5

Ejemplo 5

N-(piridin-3-il)-[1-(2-clorobencil)indol-3-il]glioxilamida

10

Ejemplo 6

N-(4-fluorofenil)-[1-(4-fluorobencil)indol-3-il]glioxilamida

15

Ejemplo 7

N-(4-nitrofenil)-[1-(4-fluorobencil)indol-3-il]glioxilamida

20

Ejemplo 8

N-(2-cloropiridin-3-il)-[1-(4-fluorobencil)indol-3-il]glioxilamida

25

Ejemplo 9

N-(piridin-4-il)-(1-bencilindol-3-il)glioxilamida

30

Ejemplo 10

N-(piridin-4-il)-[1-(3-piridilmetil)indol-3-il]glioxilamida

35

Ejemplo 11

N-(4-fluorofenil)-[1-(2-piridilmetil)indol-3-il]glioxilamida

40

Ejemplo 12

N-(4-fluorofenil)-[1-(3-piridilmetil)indol-3-il]glioxilamida

45

Ejemplo 13

N-(piridin-4-il)-[1-(4-clorobencil)indol-3-il]glioxilamida

50

Ejemplo 14

N-(piridin-4-il)-[1-(2-clorobencil)indol-3-il]glioxilamida

55

Ejemplo 15

N-(piridin-2-il)-[1-(4-fluorobencil)indol-3-il]glioxilamida

60

Ejemplo 16

N-(piridin-4-il)-[1-(2-piridilmetil)indol-3-il]glioxilamida

65

ES 2 276 433 T3

Ejemplo 17

(4-fenilpiperazin-1-il)-[1-(4-fluorobencil)indol-3-il]glioxilamida

5

Ejemplo 18

N-(piridin-2-il)-(1-bencilindol-3-il)glioxilamida

10

Ejemplo 19

N-(piridin-4-il)-[1-(4-fluorobencil)-6-etoxicarbonilaminoindol-3-il]glioxilamida

15

Ejemplo 20

N-(piridin-4-il)-[1-(4-fluorobencil)-5-etoxicarbonilaminoindol-3-il]glioxilamida

20

Ejemplo 21

N-(piridin-4-il)-[1-(4-fluorobencil)-6-ciclopentiloxicarbonil aminoindol-3-il]glioxilamida

25

Ejemplo 22

4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)-[1-(4-fluorobencil)indol-3-il]glioxilamida

30

Ejemplo 23

N-(3,4,5-trimetoxibencil)-N-(alilaminocarbonil-2-metilprop-1-il)-[1-(4-fluorobencil)indol-3-il]glioxilamida

35

Ejemplo 24

N-(piridin-4-il)-[1-(4-fluorobencil)-5-metoxiindol-3-il]glioxilamida

40

Ejemplo 25

N-(piridin-4-il)-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxiindol-3-il]glioxilamida

45

Ejemplo 26

N-(piridin-4-il)-[1-(4-fluorobencil)-5-etoxicarbonilaminometil indol-3-il]glioxilamida

50

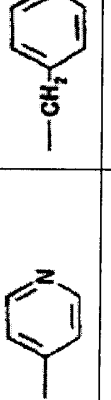
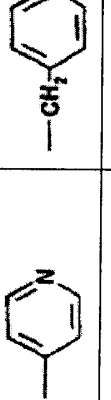
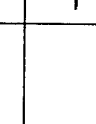




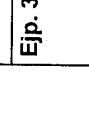
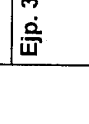


(Tabla pasa a página siguiente)

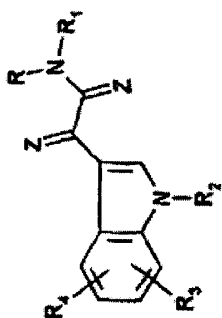
55

60


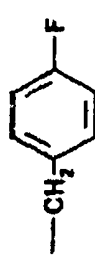

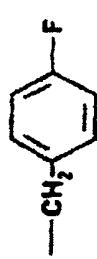

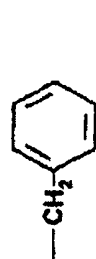

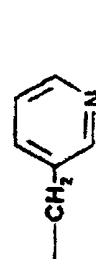
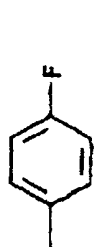
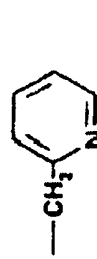





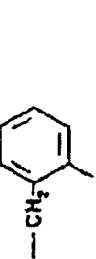
65

Tabla 1
Nuevas indolilglioxilamidas según el Esquema de reacción 1




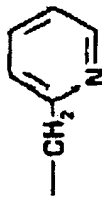




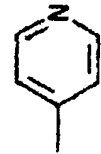




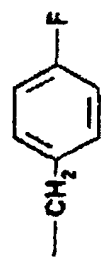


Ejemplo	R	Fórmula I						Z	P. fus.
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₄	R ₄		
Ejp. 1	H			H	H	H	H	O	225-6°C
Ejp. 2	H		CH ₃	H	H	H	H	O	176°C
Ejp. 3	H			H	H	H	H	O	173°C
Ejp. 4	H			H	H	H	H	O	140°C
Ejp. 5	H			H	H	H	H	O	185°C
Ejp. 6	H			H	H	H	H	O	199°C



(continuación)

Ejemplo	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	P. fus.
Ejp. 7	H			H	H	O	>250°C
Ejp. 8	H			H	H	O	149°C
Ejp. 9	H			H	H	O	178-180°C
Ejp. 10	H			H	H	O	179°C
Ejp. 11	H			H	H	O	132°C
Ejp. 12	H			H	H	O	144°C
Ejp. 13	H			H	H	O	234°C
Ejp. 14	H			H	H	O	184°C

(continuación)

Ejemplo	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	P. fus.
Ej. 15	H			H	H	O	141°C
Ej. 16	H			H	H	O	202°C
Ej. 17	R+R ₁ juntos			H	H	O	115°C
Ej. 18	H			H	H	O	112-3°C
Ej. 19	H			6-NHCOOEt	H	O	>250°C
Ej. 20	H			5-NHCOOEt	H	O	183°C
Ej. 21	H			6-NHCOO-Cyclopentyl	H	O	oleoso
Ej. 22	R+R ₁ juntos			H	H	O	160-62°C

(continuación)

Ejemplo	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	P. fus.
Ejp. 23				H	H	O	130-141°C
Ejp. 24	H			5-OCH ₃	H	O	188°C
Ejp. 25	H			5-OH	H	O	>250°C
Ejp. 26	H			5-CH ₂ -NHCOOEt	H	O	175-176°C

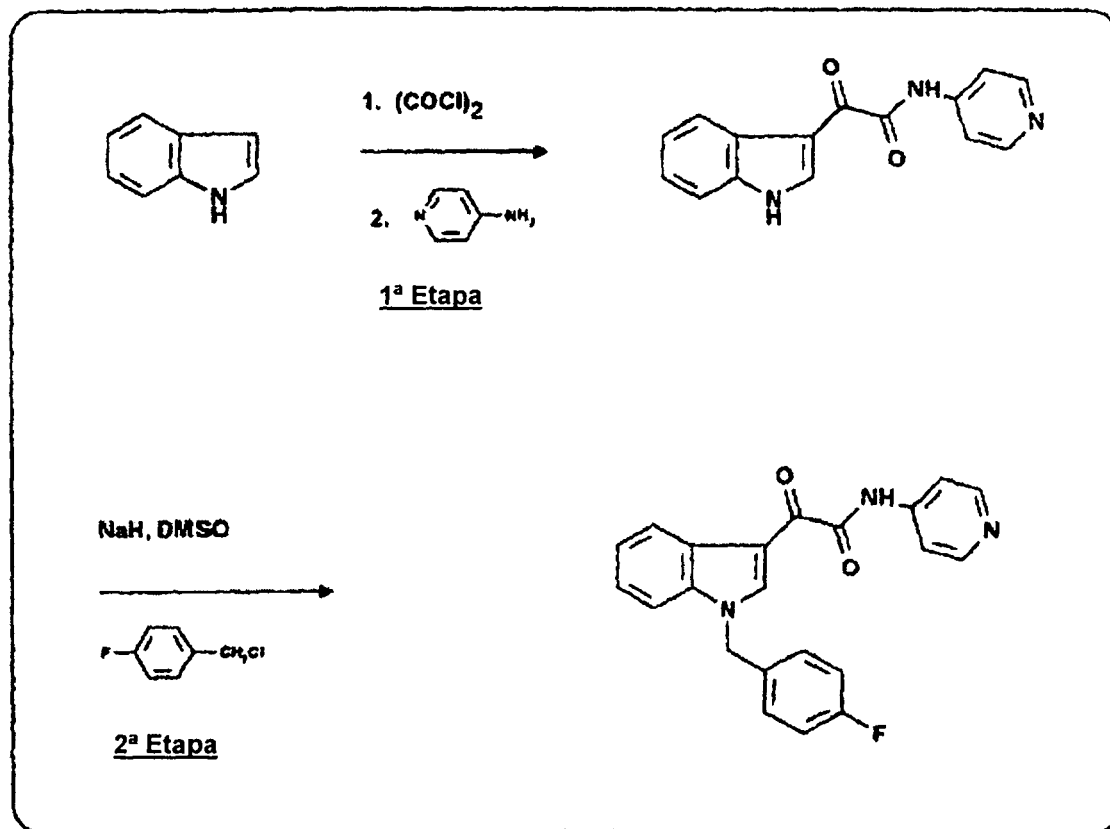
ES 2 276 433 T3

Etapas iniciales para los compuestos de fórmula general I preparados de acuerdo con el Esquema de síntesis 1, que se desprenden de la Tabla 1

Todas las etapas previas para las etapas finales de síntesis de los Ejemplos 1 a 22 y 24 a 26 se pueden adquirir en el mercado.

Además, los compuestos de fórmula general I también se pueden obtener de acuerdo con el método de síntesis del Esquema 2, que representa la síntesis del compuesto del Ejemplo 27:

Esquema 2



Instrucciones generales de síntesis de los compuestos de fórmula general I según el Esquema 2

1ª Etapa

A una solución, preparada bajo atmósfera de nitrógeno, de cloruro de oxalilo en una cantidad desde la cantidad molar simple hasta un exceso de un 60% en un disolvente aprótico o apolar, por ejemplo en dietil éter, metil terc-butil éter, tetrahydrofurano, dioxano o también diclorometano, se añade, gota a gota a una temperatura entre -5°C y $+5^{\circ}\text{C}$, el derivado indol disuelto en un disolvente, por ejemplo tal como se indica más arriba para el cloruro de oxalilo, el cual puede no estar sustituido o estar sustituido en C-2 o en el anillo fenilo. Acto seguido, la solución de reacción se calienta durante 1 a 5 horas a una temperatura entre 10°C y 120°C , preferentemente entre 20°C y 80°C , en particular entre 30°C y 60°C , y a continuación se evapora el disolvente. El residuo de cloruro de ácido (indol-3-il)glioxílico se disuelve o suspende en un disolvente aprótico, por ejemplo en tetrahydrofurano, dioxano, dietil éter, tolueno, o también en un disolvente aprótico dipolar, por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida o sulfóxido de dimetilo, se enfría a una temperatura entre -10°C y $+10^{\circ}\text{C}$, preferentemente entre -5°C y 0°C , y se combina, en presencia de un captador de ácido, con una solución de la amina primaria o secundaria en un diluyente. Como diluyentes entran en consideración los disolventes utilizados para la disolución del cloruro de ácido indolil-3-glioxílico. Como captador de ácido se puede utilizar trietilamina, piridina, dimetilaminopiridina, intercambiadores iónicos básicos, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de potasio en polvo, y también la amina primaria o secundaria en exceso utilizada para la reacción. La reacción tiene lugar a una temperatura entre 0°C y 120°C , preferentemente entre 20°C y 80°C , y en particular entre 40°C y 60°C . Después de 1-4 horas de reacción y 24 horas de reposo a temperatura ambiente, el precipitado se digiere con agua, se aspira y se seca en vacío. El compuesto deseado se purifica mediante recristalización en un disolvente orgánico o mediante cromatografía en columna a través de gel de sílice u óxido de aluminio. Como eluyente se utiliza, por ejemplo, una mezcla diclorometano y etanol (10:1, vol/vol).

ES 2 276 433 T3

2ª Etapa

La “indol-3-ilgloxilamida” obtenida de acuerdo con las instrucciones de la 1ª Etapa anterior se disuelve en un disolvente prótico, dipolar aprótico o apolar orgánico, por ejemplo isopropanol, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dioxano, tolueno o cloruro de metileno, y se añade gota a gota a una suspensión de una base, por ejemplo de hidruro de sodio, hidróxido de potasio en polvo, terc-butolato de potasio, dimetilaminopiridina o amida sódica, en un disolvente adecuado, preparada en un matraz de tres bocas bajo atmósfera de N₂ y utilizada en proporción molar o en exceso. Acto seguido se añade el haluro de alquilo, aralquilo o heteroaralquilo deseado, no diluido o diluido en un diluyente, por ejemplo el que también se ha utilizado para la disolución de la indol-3-ilgloxilamida, en caso dado bajo adición de un catalizador, por ejemplo cobre, y se deja reaccionar durante un tiempo, por ejemplo de 30 minutos a 12 horas, manteniendo la temperatura dentro de un intervalo entre 0°C y 120°C, preferentemente entre 30°C y 80°C, en particular entre 50°C y 70°C. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se vierte en agua, la solución se extrae con dietil éter, diclorometano, cloroformo, metil terc-butil éter, tetrahidrofurano o n-butanol, por ejemplo, y la fase orgánica obtenida en cada caso se seca sobre sulfato de sodio anhidro.

La fase orgánica se concentra en vacío, el residuo se cristaliza por molienda o el residuo oleaginoso se purifica por destilación o mediante cromatografía en columna o cromatografía flash en gel de sílice u óxido de aluminio. Como diluyente se emplea, por ejemplo, una mezcla cloruro de metileno y dietil éter en una proporción 8:2 (vol/vol) o una mezcla cloruro de metileno y etanol en una proporción 9:1 (v/v).

Ejemplos de realización

De acuerdo con estas instrucciones generales para las Etapas 1 y 2, que se basan en el Esquema de síntesis 2, se sintetizaron compuestos que ya habían sido preparados de acuerdo con la vía de síntesis del Esquema de reacción 1 y que se indican en la Tabla 1. En la Tabla 2 se muestran las etapas previas correspondientes para estos compuestos.

Ejemplo 27

N-(piridin-4-il)-[1-(4-fluorobencil)indol-3-il]gloxilamida (etapa final, idéntica al Ejemplo 1)

1ª Etapa

N-(piridin-4-il)-(indol-3-il)gloxilamida

A una solución de 9 ml de cloruro de oxalilo en 100 ml de éter anhidro se añade, gota a gota a 0°C, una solución de 10 g (85,3 mmol) de indol en 100 ml de éter. La mezcla se mantiene a reflujo durante 3 horas. A continuación se añade, gota a gota a -5°C, una suspensión de 12 g (127,9 mmol) de 4-aminopiridina en 500 ml de tetrahidrofurano, la mezcla de reacción se calienta durante 3 horas a temperatura de reflujo bajo agitación y se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se filtra y se trata con agua y el compuesto seco se purifica mediante columna de gel de sílice (Kieselgel 60, firma Merck AG, Darmstadt) utilizando el eluyente cloruro de metileno/etanol (10:1, v/v).

Rendimiento: 9,8 g (43,3% del valor teórico)

Punto de fusión: a partir de 250°C

2ª Etapa

N-(piridin-4-il)-[1-(4-fluorobencil)indol-3-il]gloxilamida

La *N*-(piridin-4-il)-(indol-3-il)gloxilamida obtenida de acuerdo con la 1ª Etapa se somete a reacción con cloruro de 4-fluorobencilo de acuerdo con las “Instrucciones de bencización” (página 11), y el compuesto obtenido se aísla.

Rendimiento: 41% del valor teórico

Punto de fusión: 224-225°C

Análisis elemental:	Calculado	C	70,77	H	4,32	N	11,25
	Hallado	C	70,98	H	4,40	N	11,49

Ejemplo 28

N-(4-nitrofenil)-[1-(4-fluorobencil)indol-3-il]gloxilamida (etapa final, idéntica al Ejemplo 7)

Ejemplo 29

N-(4-fluorofenil)-[1-(4-fluorobencil)indol-3-il]gloxilamida (etapa final, idéntica al Ejemplo 6)

ES 2 276 433 T3

Ejemplo 30

N-(piridin-3-il)-[1-(4-fluorobencil)indol-3-il]glioxilamida (etapa final, idéntica al Ejemplo 3)

5 De acuerdo con el citado Esquema 2 se obtuvieron las siguientes etapas previas (1ª Etapa del Esquema de reacción 2, Tabla 2).

Ejemplo 31

10

N-(piridin-4-il)-(indol-3-il)glioxilamida

Ejemplo 32

15

N-(4-nitrofenil)-(indol-3-il)glioxilamida

Ejemplo 33

20

N-(4-fluorofenil)-(indol-3-il)glioxilamida

Ejemplo 34

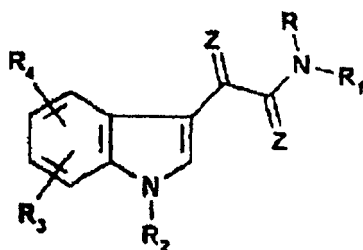
25

N-(piridin-3-il)-(indol-3-il)glioxilamida

TABLA 2

Nuevas indolilglioxilamidas según el Esquema de reacción 2

30



Fórmula I

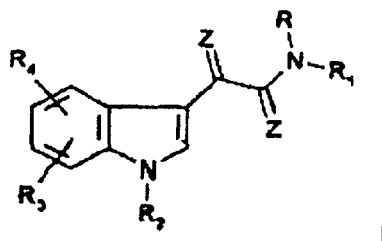
45

Ejemplo	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	\bar{P}_{fus}
Ejp. 31	H		H	H	H	O	>250°C
Ejp. 32	H		H	H	H	O	>250°C
Ejp. 33	H		H	H	H	O	233-5°C
Ejp. 34	H		H	H	H	O	235°C

65

REIVINDICACIONES

1. Indol-3-glioxilamidas N-sustituidas de fórmula I

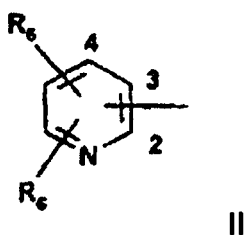


y sus sales de adición de ácido,

donde los grupos R, R₁, R₂, R₃, R₄ y Z tienen el siguiente significado:

R = hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), pudiendo el grupo alquilo estar sustituido de forma simple o múltiple con un anillo fenilo. Este anillo fenilo puede estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple con halógeno, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), con grupos carboxilo, grupos carboxilo esterificados con alcoholes(C₁-C₆), grupos trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, benciloxi y también con un grupo bencilo sustituido de forma simple o múltiple en la parte fenilo con grupos alquilo(C₁-C₆), con átomos de halógeno o con grupos trifluorometilo;

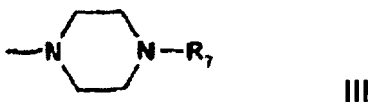
R₁ puede ser el anillo de fenilo sustituido de forma simple o múltiple con alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), hidroxilo, benciloxi, nitro, amino, alquilamino(C₁-C₆), alcoxicarbonilamino(C₁-C₆) y con el grupo carboxilo o el grupo carboxilo esterificado con un alcohol((C₁-C₆), o una estructura piridina de fórmula II



donde la estructura de piridina está opcionalmente unida a los átomos de carbono 2, 3 y 4 del anillo y puede estar sustituida con los sustituyentes R₅ y R₆. Los grupos R₅ y R₆ pueden ser iguales o diferentes y significar alquilo(C₁-C₆) y también cicloalquilo(C₃-C₇), alcoxi(C₁-C₆), nitro, amino, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo, y además representar un grupo etoxicarbonilamino o un carboxialquiloxi donde el grupo alquilo puede tener de 1 a 4 átomos de C;

R₁ también puede ser un heterociclo 2 ó 4-pirimidinilo o un grupo piridilmetilo en el que CH₂ puede estar en la posición 2, 3, 4, pudiendo el anillo 2-pirimidinilo estar sustituido de forma simple o múltiple con un grupo metilo, también puede significar una estructura 2-, 3- y 4-quinolilo sustituida con alquilo(C₁-C₆), halógeno, un grupo nitro, amino y alquilamino(C₁-C₆), y representar un grupo 2-, 3- y 4-quinolilmetilo, pudiendo los carbonos del anillo piridilmetilo y quinolilmetilo estar sustituidos con alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), nitro, amino y alcoxicarbonilamino(C₁-C₆);

R₁ también puede ser la parte ácido de un aminoácido natural o sintético cuando R significa hidrógeno o un grupo bencilo, por ejemplo puede representar un grupo α -glicilo, α -sarcosilo, α -alanilo, α -leucilo, α -iso-leucilo, α -serilo, α -fenilalanilo, α -histidilo, α -prolilo, α -arginilo, α -lisilo, α -asparagilo y α -glutamilo, pudiendo los grupos amino de los aminoácidos correspondientes estar desprotegidos o protegidos. Como grupos protectores de la función amino entran en consideración los grupos carbobenzoxi (grupo Z) y terc-butoxicarbonilo (grupo BOC), y también el grupo acetilo. En el caso de los grupos asparagilo y glutamilo reivindicados para R₁, el segundo grupo carboxilo, no unido, se encuentra como un grupo carboxilo libre o en forma de éster con alcoholes(C₁-C₆), por ejemplo como metil, etil o terc-butil éster. R₁ también puede representar un grupo alilaminocarbonil-2-metilprop-1-ilo. Además, R y R₁, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo piperazina de fórmula III o un anillo homopiperazina siempre que R₁ represente un grupo aminoalquilenos,



ES 2 276 433 T3

donde R₇ representa un grupo alquilo, un anillo fenilo que puede estar sustituido de forma simple o múltiple con alquilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), halógeno, un grupo nitro, una función amino, con alquilamino(C₁-C₆), un grupo benzhidrido y un grupo bis-*p*-fluorobenzhidrido;

5 R₂ puede significar hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), estando el grupo alquilo sustituido de forma simple o múltiple con halógeno y fenilo, el cual puede estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple con halógeno, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), con grupos carboxilo, grupos carboxilo esterificados con alcanos(C₁-C₆), grupos trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi o benciloxi. El grupo alquilo(C₁-C₆) válido para R₂ también puede estar sustituido con un grupo 2-quinolilo y con la estructura 2-, 3- y 4-piridilo, los cuales pueden estar sustituidos en cada caso de forma simple o múltiple con halógeno, grupos alquilo(C₁-C₄) o alcoxi(C₁-C₄);

10 R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes y significar hidrógeno, hidroxilo, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), alcanoilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), halógeno y benciloxi. R₃ y R₄ también pueden representar un grupo nitro, amino, amino sustituido con mono o dialquilo(C₁-C₄), y la función alcocicarbonilamino(C₁-C₃) o alcocicarbonilamino(C₁-C₃)alquilo(C₁-C₃);

Z representa O y S,

20 y por la denominación “grupo alquilo”, “alcanol”, “alcoxi” o “alquilamino” para los grupos R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, se han de entender normalmente grupos alquilo tanto “de cadena lineal” como “ramificados”, pudiendo ser los grupos alquilo de cadena lineal, por ejemplo, grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y los grupos alquilo ramificados, por ejemplo, isopropilo o terc-butilo; y por “cicloalquilo” se han de entender grupos como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; además, el término “halógeno” representa flúor, cloro, bromo o yodo y la designación “grupo alcoxi” representa grupos como por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi, isobutoxi o pentoxi.

2. Compuestos según la reivindicación 1,

N-(piridin-4-il)-[1-fluorobencil]indol-3-il]glioxilamida

30 N-(piridin-4-il)-(1-metilindol-3-il]glioxilamida

N-(piridin-3-il)-[1-(4-fluorobencil]indol-3-il]glioxilamida

35 N-(piridin-3-il)-(1-bencilindol-3-il]glioxilamida

N-(piridin-3-il)-[1-(2-clorobencil]indol-3-il]glioxilamida

40 N-(4-fluorofenil)-[1-(4-fluorobencil]indol-3-il]glioxilamida

N-(4-nitrofenil)-[1-(4-fluorobencil]indol-3-il]glioxilamida

N-(2-cloropiridin-3-il)-[1-(4-fluorobencil]indol-3-il]glioxilamida

45 N-(piridin-4-il)-(1-bencilindol-3-il]glioxilamida

N-(piridin-4-il)-[1-(3-piridilmetil]indol-3-il]glioxilamida

N-(4-fluorofenil)-[1-(2-piridilmetil]indol-3-il]glioxilamida

50 N-(4-fluorofenil)-[1-(3-piridilmetil]indol-3-il]glioxilamida

N-(piridin-4-il)-[1-(4-clorobencil]indol-3-il]glioxilamida

55 N-(piridin-4-il)-[1-(2-clorobencil]indol-3-il]glioxilamida

N-(piridin-2-il)-[1-(4-fluorobencil]indol-3-il]glioxilamida

N-(piridin-4-il)-[1-(2-piridilmetil]indol-3-il]glioxilamida

60 (4-fenilpiperazin-1-il)-[1-(4-fluorobencil]indol-3-il]glioxilamida

N-(piridin-2-il)-(1-bencilindol-3-il]glioxilamida

65 (4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)-[1-(4-fluorobencil]indol-3-il]glioxilamida

N-(piridin-4-il)-[1-(4-fluorobencil)-6-etoxicarbonilaminoindol-3-il]glioxilamida

ES 2 276 433 T3

N-(piridin-4-il)-[1-(4-fluorobencil)-5-etoxicarbonilaminoindol-3-il]glioxilamida

N-(piridin-4-il)-[1-(4-fluorobencil)-6-ciclopentiloxicarbonilaminoindol-3-il]glioxilamida

5 N-(3,4,5-trimetoxibencil)-N-(alilaminocarbonil-2-metilprop-1-il)-[1-(4-fluorobencil)indol-3-il]glioxilamida

N-(piridin-4-il)-[1-(4-fluorobencil)-5-metoxiindol-3-il]glioxilamida

10 N-(piridin-4-il)-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxiindol-3-il]glioxilamida

N-(piridin-4-il)-[1-(4-fluorobencil)-5-etoxicarbonilaminometilindol-3-il]glioxilamida.

3. Utilización de los compuestos de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 y 2 para la producción de un medicamento.

15

4. Utilización de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, bien individualmente o combinados entre sí, para la producción de un medicamento con efecto antiasmático, antialérgico e inmunosupresor/inmunomodulador para trasplantes y enfermedades como por ejemplo psoriasis, enfermedades reumatoides y poliartritis crónica.

20

5. Medicamento que contiene como mínimo un compuesto de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 y 2 además de materiales de soporte y/o diluyentes o las sustancias auxiliares habituales.

25

6. Procedimiento para la producción de un medicamento, **caracterizado** porque un compuesto de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 y 2 se procesa con materiales de soporte y/o con los diluyentes farmacéuticos habituales o con otras sustancias auxiliares para obtener preparados farmacéuticos, o se dispone en una forma terapéuticamente aplicable.

30

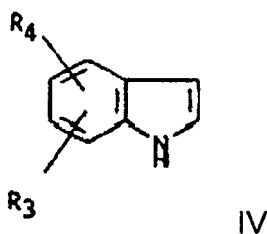
7. Medicamento según la reivindicación 5 en forma de pastillas, grageas, cápsulas, soluciones o ampollas, supositorios, emplastos, preparados en polvo para inhalación, suspensiones, cremas y pomadas.

35

8. Procedimiento para la producción de indol-3-glioxilamidas N-sustituidas de fórmula I según las reivindicaciones 1 y 2, teniendo R, R₁, R₂, R₃, R₄ y Z el significado indicado en la reivindicación 1, **caracterizado** porque

a) un derivado indol de fórmula IV

35



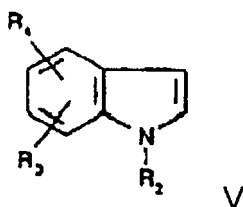
donde R₃ y R₄ tienen el significado arriba indicado,

se añade en un disolvente prótico, dipolar aprótico o apolar orgánico a una base en suspensión, se somete a reacción con un compuesto reactivo que porta el grupo R₂, teniendo R₂ el significado arriba indicado,

50

el derivado 1-indol de fórmula V

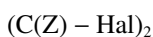
55



donde R₂, R₃ y R₄ tienen el significado arriba indicado,

65

se somete a reacción en un disolvente aprótico o apolar inorgánico con un compuesto reactivo de fórmula VI



VI

ES 2 276 433 T3

donde Z significa oxígeno y Hal representa uno de los halógenos flúor, cloro, bromo o yodo, y después con una amina primaria o secundaria de fórmula VII



VII

5

donde R y R₁ tienen el significado arriba mencionado,

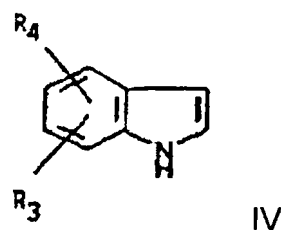
en un disolvente aprótico o dipolar aprótico, y se aísla el producto buscado de fórmula I,

10

o

b) un derivado indol de fórmula IV

15

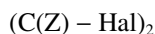


20

25

donde R₃ y R₄ tienen el significado arriba indicado,

se somete a reacción en un disolvente aprótico o apolar con un compuesto reactivo de fórmula VI



VI

30

donde Z significa oxígeno y Hal representa uno de los halógenos flúor, cloro, bromo o yodo, y después en un disolvente aprótico o dipolar aprótico con una amina primaria o secundaria de fórmula VII

35

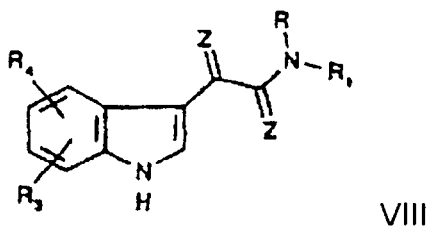


VII

donde R y R₁ tienen el significado arriba mencionado,

40

y después, el derivado 3-indol de fórmula VIII



45

50

donde R, R₁, R₃, R₄ y Z tienen el significado arriba indicado, se somete a reacción, en un disolvente prótico, dipolar aprótico o apolar orgánico, en presencia de una base en suspensión, con un compuesto reactivo que porta el grupo R₂, teniendo R₂ el significado arriba indicado, y se aísla el producto buscado de fórmula I.

55

60

65