



28697A

P A T E N T E
D E
I N T R O D U C C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE INDOLE", a favor de DON JOSE HUGUET MURTORI, de nacionalidad española, residente en BARCELONA, calle de Pere Pau, núm. 4.

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención desarrollada con éxito en el extranjero se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados del indol.

Más particularmente la invención se refiere a derivados de adrenocromo con carboxietoxil-amina (ácido amino-oxiacético) y a sales del mismo solubles en agua.

286974



- Se conocen ya ciertos derivados de adrenocromo, como la monosemicarbazona, la oxima, etc., según la patente estadounidense núm. 3006924. Estos derivados indeseables de adrenocromo son estables y valiosos por sus propiedades homostáticas. Estos derivados de adrenocromo son sustancialmente insolubles en agua y su utilización es por ello desigual. Es conocida asimismo, según la patente estadounidense 2.581.850, la combinación de estos derivados de adrenocromo con, por ejemplo, salicilatos alcalino-metálicos. Esta combinación posee practicamente una solubilidad en agua o en salinos de hasta unos 15 mg. por cc. y además da un compuesto tal como adrenocromo semicarbazona altamente útil para el alivio de hemorragias capilares, por ejemplo cuando pueden administrarse dosis fácilmente efectivas por inyección de unos pocos cc de solución.
- 5.
- 10.
- 15.

- Sin embargo, en orden a alcanzar las características de solubilidad deseadas, la combinación de salicilato y adrenocromo semicarbazona u oxina permite el uso de grandes proporciones de salicilato de sodio, siendo deseable una relación de 25:1. En orden a minimizar el uso de salicilatos, se han sugerido otras combinaciones, pero se ha observado que en cada caso se precisan proporciones elevadas de agente solubilizante.
- 20.

- De acuerdo con la invención, se han descubierto, sorprendentemente que se pueden producir derivados estables de adrenocromo, por la reacción de adrenocromo con ácido aminooxiacético y que estos derivados en la forma de sus sales solubles, son fácilmente solubles en
- 25.

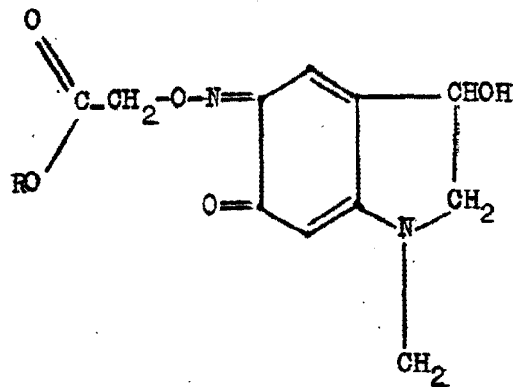


286974

proporciones de 30 mg o más por cc en agua, o soluciones salinas. Los nuevos compuestos, de la presente invención, por ejemplo, los derivados de admocromo del ácido amino-oxiacético y en especial las sales del mismo

5. no tóxicas, solubles en agua, son valiosos terapéuticamente para el alivio de hemorragias de tipo capilar, tanto en forma de solución acuosa como en forma seca, por ejemplo, en forma de tabletas realizadas con los excipientes materiales de carga usuales, etc.

10 Los compuestos nuevos de la presente invención se ilustran por la siguiente fórmula:





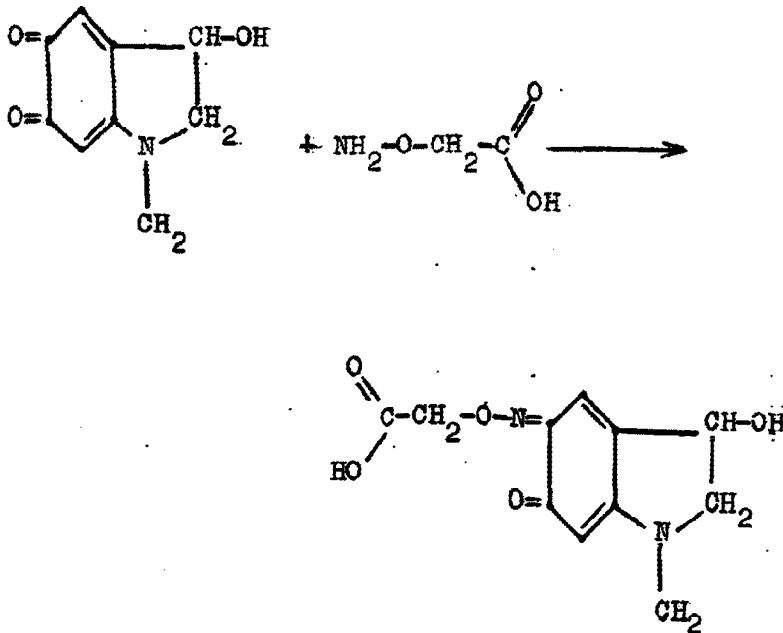
286974

90 APR

en la que

5. R representa hidrógeno o un catión que forma una sal no-tóxica, soluble en agua, del tipo bien conocido en el arte farmacéutico. Por ejemplo, R puede representar un metal alcalino, tal como sodio o potasio, amonio o se puede derivar de bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etc.

10. El proceso para formar los nuevos compuestos de la presente invención se ilustra por la ecuación siguiente:





286974

- De acuerdo con el proceso anterior que descubre la producción del derivado de ácido libre, el clorhidrato del ácido aminooxiacético se disuelve en un disolvente orgánico, de preferencia, un alcohol alifático inferior, tal como metanol, mediante calentado para una rápida disolución y luego se adiciona el adrenocromo en solución acuoso-alcohólica. De preferencia, el adrenocromo se utiliza tras reciente preparación y todavía húmedo con el metanol de la solución preparatoria. Las soluciones de los componentes de reacción se mezclan y seguidamente se dejan en reposo por un período de tiempo de 2 horas o más, a continuación se sitúa la mezcla en un refrigerador a unos 45°C. durante varias horas. El precipitado de derivado de adrenocromo del ácido aminooxiacético se filtra seguidamente y se lava con metanol frío y se seca.
- 5.
- 10.
- 15.

- Para formar, sales solubles, se hace reaccionar al derivado de adrenocromo del ácido aminooxiacético con una base, tal como hidróxido sódico o potásico o una amina del tipo previamente indicado en solución acuosa. Una forma en especial deseable de la base alcalinometálica es en la forma de bicarbonato u otra sal básica.
- 20.

Los siguientes ejemplos específicos sirven para ilustrar pero no para limitar la presente invención.

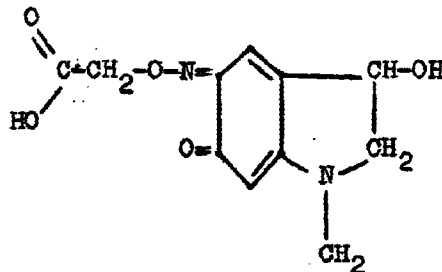
E J E M P L O 1.

- 25.
- 25 g de clorhidrato del ácido aminooxiacético en 250 cc de metanol a 50% se calientan para efectuar una



286974

5. solución y luego se hacen reaccionar con 30 g de adrenocromo en 500 cc de metanol al 50%. Las dos soluciones se mezclan y se dejan en reposo durante 3 horas y luego se introducen en un refrigerador durante la noche. El precipitado se filtra y se lava con pequeñas cantidades de metanol helado y se seca en un desecador. El rendimiento es de 20,1 g del derivado de adrenocromo de ácido aminooxiacético, el cual tiene un punto de descomposición entre 123 y 127° C.
10. La fórmula de este nuevo compuesto es la siguiente:



EJEMPLO 2.

Se prepara una solución de 0,1 moles de bicarbonato sódico (8,4 gramos) en un litro de agua, y se adiciona a

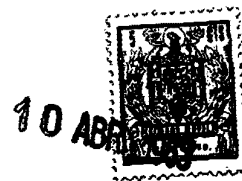


286974

- esta solución, mientras se agita, 0,1 mol (25,2 g) del derivado de adrenocromo del ácido amino-oxiacético. Se agita, si se desea con ligero calentamiento de 30 a 40° C hasta que el derivado se disuelve completamente en la solución. El litro de solución contiene 27,5 g de la sal
5. sódica del derivado de adrenocromo del ácido amino-oxiacético. Para su utilización como compuestos hemostático se filtra asépticamente la solución, en forma convencional, a fin de separar las bacterias. Luego se cargan ampollas
10. de 1 cc, y cada ampolla contiene 27,5 g de sal sódica de este compuesto. Al ajustar la cantidad de los componentes de reacción, podría realizarse una solución de cualquier intensidad deseada, por ejemplo, 5 mg por cc, o 2 mg por cc, o 10 mg por cc. Con inyecciones de 2 mg o más se
15. produjo un efecto antihemorrágico definitivo en mamíferos, en los que la hemorragia fué debida a ruptura capilar. Para formar un material sólido, se liofilizó la solución a -20° C para preparar un material pulverulento puro, que se puede disolver fácilmente en agua para formar
20. ampollas o compuestos con ingredientes que forman píldoras o tabletas.

E J E M P L O 3.

- Se repite el ejemplo 2 con excepción de que se utilizan 0,1 moles de bicarbonato potásico y se prepara la
25. correspondiente sal potásica. Al utilizar 0,1 de solución



286974

molar de hidróxido potásico en lugar de bicarbonato potásico, se preparó la misma sal. En forma similar una reacción con hidróxido amónico dió la sal amónica y una reacción con trietanolamina dió la correspondiente sal de trietanolamina.

5.

= . =

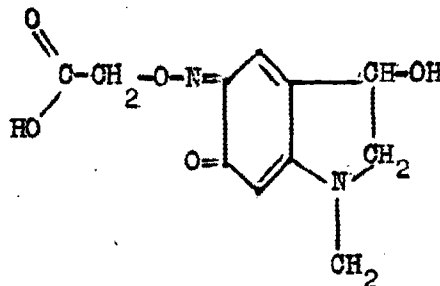
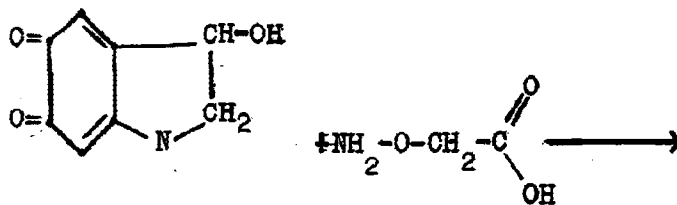


286974

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declaran como no divulgadas ni practicadas en España, las siguientes reivindicaciones.

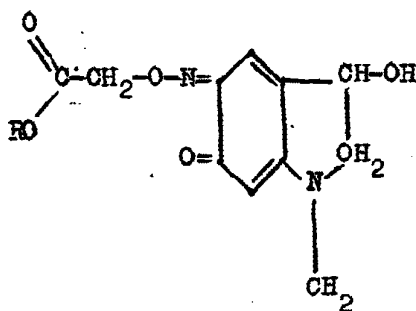
5. 1.- Procedimiento para la preparación de derivados del indol, caracterizado por el hecho de realizarse la obtención a partir de la reacción según la siguiente ecuación:





286974

2. Procedimiento, conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que los compuestos obtenidos corresponden a la fórmula general



en la que

5.

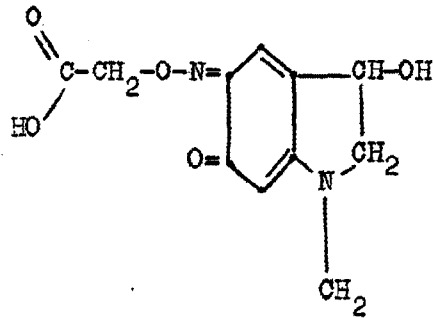
R se selecciona del grupo que consta de hidrógeno y un catión que forma una sal, farmacológicamente no-tóxica, soluble en agua.

10.

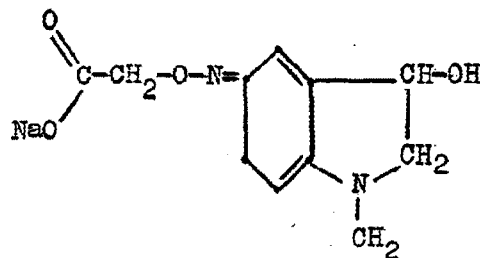
3. Procedimiento, conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el compuesto obtenido es el derivado de adrenocromo del ácido aminooxiacético de la fórmula,



286974



4. Procedimiento, conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el compuesto obtenido es la sal sódica del derivado de adrenocromo del ácido aminooxiacético, de la fórmula



5.

5. Procedimiento para la preparación de derivados del indol.

286974



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de doce hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 10 de abril de 1963.

JOSE HUGUET MURTORI

p.a.

JAMES ISERN MIRALLES

R.E.