



1969

364421

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. G.
CLASE <u>C</u> <u>07</u>
SUBCLASE <u>D</u>

PATENTE DE INVENCION

Que por veinte años se solicita a favor de SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, de nacionalidad francesa, con domicilio en 14, rue du Val d'Or, SURESNES (Francia), y que ha de recaer sobre " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA N-AMINO INDOLINA SUSTITUIDA ".

5

=====

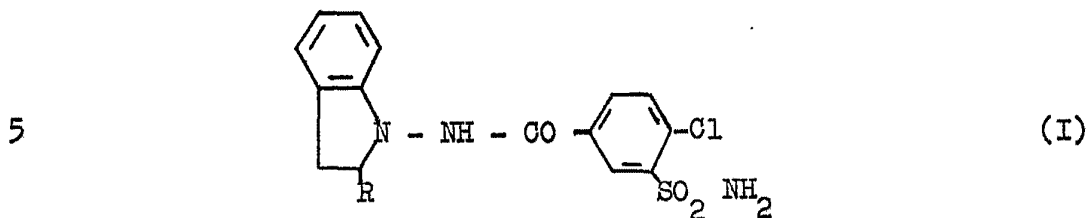
Memoria Descriptiva

El registro de la Patente de Invención que se solicita tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento de preparación de nuevos derivados de la N-amino indolina sustituida, conforme se describe a continuación.

10



La presente invención tiene por objeto el procedimiento de preparacion de derivados de la N-amino indolina sustituida de fórmula general I:



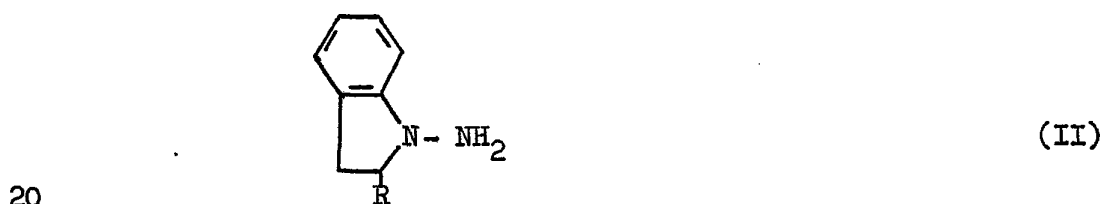
en la cual R representa:

- un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono;

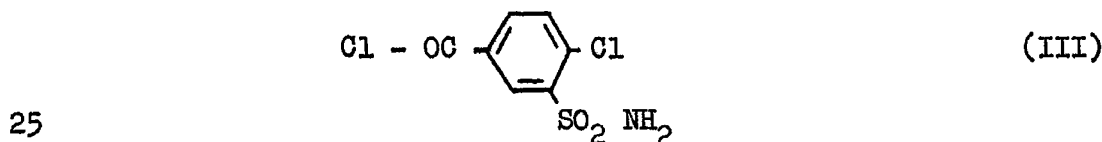
10 - un radical fenilo o fenilo sustituido por uno o varios sustituyentes escogidos entre el grupo formado de átomos de halógeno y de radicales alquilo o alquiloxi inferiores que contienen de 1 a 4 átomos de carbono; o

- un radical ciclohexilo.

15 Estos derivados de la N-amino indolina sustituida son nuevos y pueden ser preparados haciendo reaccionar la N-amino indolina de fórmula general II:



en la cual R toma la significación precedentemente definida, sobre el cloruro de sulfamil-3 cloro-4 benzoilo de fórmula III;



Las N-amino indolinas de partida pueden ser preparadas según el procedimiento de J.B. Wright, R.E. Willette, J. Med. and



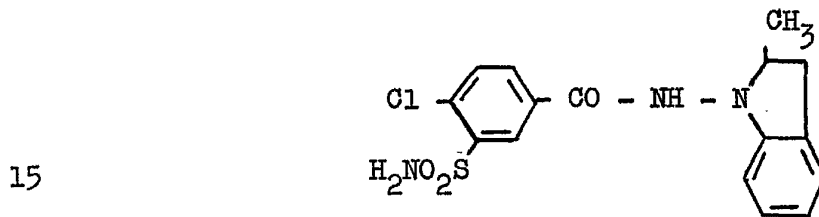
Pharm. Chem. 5. 811, (1962) que comprende la nitrización de una indolina y la reducción del derivado N-nitrizado, así obtenido, con el hidruro de litio de aluminio.

5 Estos nuevos derivados pueden ser preparados bajo forma de sus isómeros óptimamente activos, dextrógiro y levógiro, que quedan igualmente incluidos en la presente invención.

10 Los ejemplos siguientes ilustran la invención. Todas las partes están expresadas al peso y los puntos de fusión están determinados a la platina candente de Kofler bajo microscopio (MK) o al banco Kofler (K).

EJEMPLO 1

N-(sulfamil-3 cloro-4 benzamido) metil-2 indolina



20 Una solución de 8,9 partes de cloruro de sulfamil-3 cloro-4 benzoilo en 50 partes de tetrahydrofurano anhidro se agrega poco a poco, en una hora, sin agitación, a una solución de 5,2 partes de N-amino metil-2 indolina y 3,5 partes de trietilamina en 150 partes de tetrahydrofurano anhidro.

25 La mezcla reaccional se deja en reposo durante tres horas a temperatura ambiente, y, luego, el clorhidrato de trietilamina, que ha precipitado, se filtra. Lo filtrado se evapora bajo vacío y el residuo se recristaliza en una solución de 60 partes de isopropanol en 75 partes de agua.

Se obtienen 9 partes de N-(sulfamil-3 cloro-4 benzamido) metil-2 indolina P.F.(K): 184-186°C, P.F.(M.K.): 160-162°C (isopropanol/agua).



EJEMPLOS 2-4

Los derivados siguientes han sido preparados según el procedimiento descrito en el ejemplo 1:

- 5 2) N-(sulfamil-3 cloro-4 benzamido) propil-2 indolina, P.F.(K) # 160°C, P.F.(M.K.) 119-121°C (etanol/agua), a partir del cloruro de sulfamil-3 cloro-4 benzoilo y de la N-amino propil-2 indolina.
- 3) N-(sulfamil-3 cloro-4 benzamido) fenil-2 indolina, a partir del cloruro de sulfamil-3 cloro-4 benzoilo y de la N-amino fenil-2 indolina.
- 10 4) N-(sulfamil-3 cloro-4 benzamido) ciclohexil-2 indolina, P.F.(K) 199-200°C, a partir del cloruro de sulfamil-3 cloro-4 benzoilo y de la N-amino ciclohexil-2 indolina.

Los nuevos derivados de la presente invención poseen propiedades farmacológicas y terapéuticas interesantes, principalmente propiedades diuréticas y antihipertensivas.

La toxicidad es muy débil. La DL₅₀ determinada en el ratón por el método de Litchfield J.T. y Wilcoxon J.F. (J. Pharmacol. 97, 99 (1949) varia de > 2g/kg a > 3g/kg por via oral y de 400 mg/kg a 600 mg/kg por via intraperitoneal.

20 Experimentados en el perro y en la rata, los derivados de la invención han mostrado una actividad salidiurética importante tanto por via oral como por via intravenosa, con una duración de acción de 12 horas. En particular, se observa un aumento de la diuresis acuosa, de la excrección urinaria del cloro y del sodio, sin modificación notable de la excrección del potasio.

25 A título de ejemplo, se han recapitulado en la tabla siguiente los resultados obtenidos en el perro con 300 γ/kg por via oral del "S 1520" : N-(sulfamil-3 cloro-4 benzamido) metil-2 indolina:



PARAMETROS	CONTROL	Experiencias: S 1520:300 γ /kg per os					
		1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
Volumen urinario (ml/mm)	3,18	4,94	5,12	5,16	5,40	5,70	5,15
pH urinario	6,7	6,3	5,9	6,1	6,1	6,2	6,3
5 Na ⁺ urinario (mEq/l)	5,2	15,5	22,2	22,9	23,9	21,2	20,4
K ⁺ urinario (mEq/l)	8,1	7,9	8,2	7,6	7,4	7,3	6,2
Cl ⁻ urinario (mEq/l)	3	16,6	26,4	26	25	25,1	20,2
CO ² urinario (mEq/l)	3,4	3,2	1,8	2,1	2,5	2,8	3,4
Excreción del Na ⁺ (μ Eq/mn)	11,9	76	113	121	124	116	114
10 Excreción del K ⁺ (μ Eq/mn)	22	39	42	38	38	37	31
Excreción Cl ⁻ (μ Eq/mn)	9	83	135	134	134	132	107
Excreción CO ² (μ Eq/mn)	8	15	9	11	15	16	19

Estas cifras representan la media de seis perros.

15 Este mismo derivado no modifica notablemente la presión arterial de los animales con tensión normal, pero provoca una baja de 20 a 40 mm/Hg de la presión arterial de los perros hipertensos.

En cuanto a la administración, si se administra el S 1520 al hombre en dosis de 40 a 60 mg, se comprueba un aumento de 137 a 206 % del volumen urinario, de 157 a 284 % de la excreción del cloro, de 172 a 252 % de la excreción del sodio y de 39 a 73 % de la excreción del potasio en las 24 horas que siguen a la toma del medicamento.

25 Los nuevos derivados pueden, por tanto, ser utilizados en el tratamiento de toda afección acompañada de retención hidroelectrolítica, en particular en la insuficiencia cardiaca, renal o hepática con edema o ascitis, en la hipertensión arterial y en la obesidad.



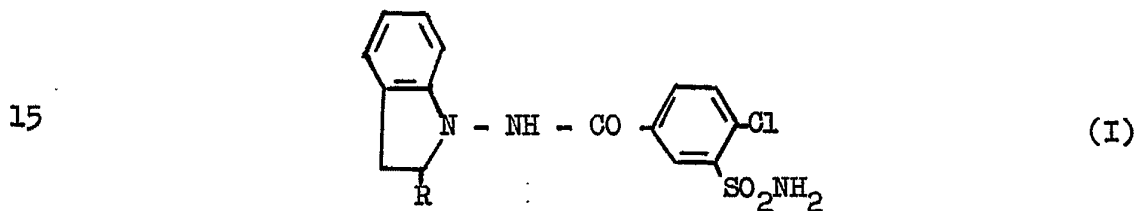
Pueden ser administrados por via oral, rectal o parente-
ral bajo forma de comprimidos, grageas, cápsulas, supositorios o
soluciones inyectables, con los soportes farmacéuticos apropiados,
tales como, por ejemplo, agua destilada, glucosa, lactosa, talco,
5 almidón, estearato de magnesio, etil celulosa, manteca de cacao,
etc.

Las dosis utilizadas pueden variar de 10 a 100 mg.

NOTA DE REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención a favor
10 de SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE,
con domicilio en 14, rue du Val d'Or, SURESNES (Francia), lo
especificado en las siguientes reivindicaciones:

PRIMERA.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la
N-amino indolina sustituida de fórmula general I:



en la cual R representa:

- un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 5 áto-
mos de carbono;

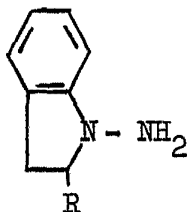
20 - un radical fenilo o fenilo sustituido por uno o varios
sustituyentes escogidos entre el grupo formado de átomos de haló-
geno y de radicales alquilo o alquiloxi inferiores que contienen
de 1 a 4 átomos de carbono; o

- un radical ciclohexilo;

25 bajo esta forma de derivados racémicos o de isómeros ópticos,
caracterizado, en que se hace reaccionar la N-amino indolina de

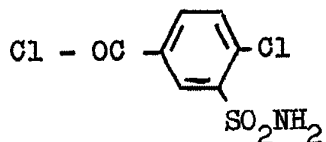


fórmula general II:



(II)

5 en la cual R toma los valores precedentemente definidos sobre el cloruro de sulfamil-3 cloro-4 benzoilo de fórmula III:



(III)

SEGUNDA.- " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA N- AMINO INDOLINA SUSTITUIDA ".

10 Tal y como se deja descrito en la memoria precedente que consta de siete hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 5 de Marzo de 1.969

P.A. de SCIENCE UNION ET CIE.,
SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE
15 MEDICALE

Victor Gil Vega