

-5 JUL



4 0 3 5 4 6

Int. Cl.: <u>C07D / A61K</u>	SECCION TECNICA	P.- 51.191
	CLASIFICACION I. P. C	E 3401-DA/JR
	CLASE _____	
	SUBCLASE _____	

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
PATENTE DE INVENCION
en ESPAÑA
Por VEINTE años

A nombre de DELALANDE S.A.
sociedad anónima francesa
establecida en 32, rue Henri Regnault, 92 Courbevoie,
Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DEL HIDROXI-5-PIPERAZINOMETIL-4-INDOL SUSTITUIDOS"
(Clase Internacional C07d)

27.6.72

403546



La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de etoxicarbonil-3-hidroxi-5-metil-2-piperazinometil-4-indol sustituídos.

5 Ya se han descrito en la bibliografía de la especialidad diferentes etoxicarbonil-3-hidroxi-5-metil-2-indoles sustituídos en 4 por una cadena de aminometilo. Salvo una excepción, no se hace mención más que de compuestos en los que el átomo de nitrógeno de esta cadena de aminometilo pertenece a un grupo dialcoholamino o a un núcleo piperidino.

10 La excepción en cuestión se refiere al etoxicarbonil-3-hidroxi-5-metil-2- \lceil metil-4' (o butil-4') piperazino-1' \rceil -metil-4-indol, descrito en la patente EE.UU. nº 3.510.491.

15 Estos compuestos conocidos se presentan como hipoglucémicos, sedantes y tranquilizadores.

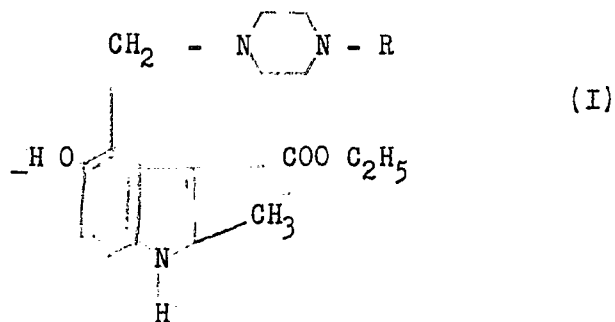
20 Los trabajos de la solicitante le han permitido comprobar que, haciendo variar la naturaleza de la cadena fijada en N' en la piperazina, los compuestos obtenidos ejercían propiedades inesperadas, susceptibles de hacer que dichos compuestos fuesen utilizables en el tratamiento de dolores, inflamación, nerviosismo, alergia, hipertensiones, edemas y espasmos viscerales.

25 Los nuevos compuestos preparados según la inven-

403546



ción responden a la fórmula:



en la que R representa:

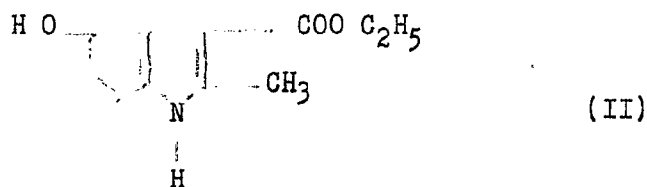
- 10
- una cadena de etoxicarbonilmetilo;
 - una cadena de dihidroxipropilo;
 - una cadena $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{R}', \text{R}'')$, donde

. R' y R'' representan un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo que comprende de 1 a 3 átomos de carbono,

- 15
- . pudiendo representar igualmente el grupo $-\text{N}(\text{R}'\text{R}'')$ un núcleo pirrolidino o morfolino.

El procedimiento según la invención consiste en condensar en ácido acético, y en presencia de trioximetileno, el etoxicarbonil-3-hidroxi-5-metil-2-indol de fórmula:

20



403546



y una piperazina monosustituída de fórmula:



5 donde R tiene el mismo significado que en la fórmula (I).

La siguiente preparación se presenta a título de ejemplo no limitativo para ilustrar la invención.

Ejemplo

10 Etoxicarbonil-3-hidroxi-5-metil-2-(n-propilaminocarbonilmetil-4'-piperazino-1')-metil-4-indol.

Nº de código: 70346.

15 Se prepara una solución de 25 g de n-propilaminocarbonilmetil-1-piperazina en 280 ml de metanol, y se añaden 20 ml de ácido acético. Se introducen entonces, con agitación, 5 g de trioximetileno y 22 g de etoxicarbonil-3-hidroxi-5-metil-2-indol. Tras 3 horas a reflujo se concentra el metanol. El residuo obtenido es recogido en agua, alcalinizado con carbonato sódico y sometido a
20 extracción con acetato de etilo. Se concentra la solución orgánica hasta principio de cristalización, se filtra con succión y se seca.

Punto de fusión: 183°C.

Rendimiento: 60%

25 Fórmula empírica: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$

27.6.72

403546



Análisis elemental:	C	H	N
Calculado %:	62,66	7,51	13,92
Hallado %:	62,89	7,52	13,96

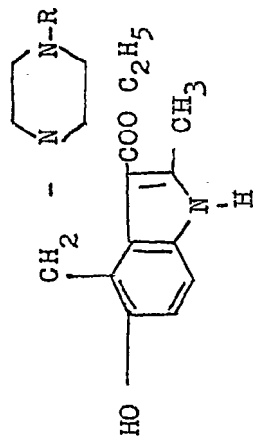
5 Los compuestos relacionados en la siguiente ta
bla I han sido preparados según la misma forma de opera-
ción.



27.6.72

403546



Tabla I



Número de código	R	Fórmula empírica	Masa molar	Punto de fusión	Rendimiento	Análisis elemental					
						Calculado			Hallado		
					%	C	H	N	C	H	N
70356	-CH ₂ -COO-C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O ₅	403,46	146°C	42 %	62,51	7,25	10,42	62,51	7,44	10,54
70373	-CH ₂ -CHOH-CH ₂ OH	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅	391,45	186°C	28 %	61,36	7,47	10,75	61,50	7,56	10,91
70363	-CH ₂ -CONH CH ₃	C ₂₀ H ₂₈ N ₄ O ₄	388,45	188°C	46 %	61,83	7,27	14,42	61,87	7,32	14,62
70336	-CH ₂ -CONH C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₃₀ N ₄ O ₄	402,48	210°C	55 %	62,66	7,51	13,92	62,79	7,55	14,06
70346	-CH ₂ -CONH C ₃ H ₇ n	C ₂₂ H ₃₂ N ₄ O ₄	416,50	174°C	41 %	63,44	7,74	13,45	63,37	7,83	13,57
70283	-CH ₂ -CONH C ₃ H ₇ iso	C ₂₂ H ₃₂ N ₄ O ₄	416,50	204°C	37 %	63,44	7,74	13,45	63,42	7,72	13,60
70351	-CH ₂ -CO N (CH ₃) ₂	C ₂₁ H ₃₀ N ₄ O ₄	402,48	183°C	60 %	62,66	7,51	13,92	62,89	7,52	13,96
70289	-CH ₂ -CO N (C ₂ H ₅) ₂	C ₂₃ H ₃₄ N ₄ O ₄	430,53	185°C	37 %	64,16	7,96	13,01	64,05	7,77	12,99
70278	-CH ₂ -CO N 	C ₂₃ H ₃₂ N ₄ O ₄	428,51	212°C	50 %	64,46	7,53	13,08	64,33	7,43	13,06
70282	-CH ₂ -CO N 	C ₂₃ H ₃₂ N ₄ O ₅	444,51	215°C	51 %	62,14	7,26	12,61	62,21	7,31	12,75

403546



Los compuestos de fórmula (I) han sido estudiados en animales de laboratorio, y han mostrado propiedades analgésicas, antiinflamatorias, sedantes, antihistamínicas, hipotensoras, diuréticas y espasmolíticas.

5 1º) Propiedades analgésicas

Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía oral a ratones, son capaces de reducir el número de estiramientos dolorosos consecuentes a la inyección intraperitoneal de ácido acético.

10 Los resultados obtenidos con algunos de estos compuestos se relacionan en la siguiente tabla II.

Tabla II

	Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada	Reducción de los estiramientos
15	70356	50 mg/kg/PO	45 %
	70363	50 mg/kg/PO	55 %
20	70278	100 mg/kg/PO	60 %
	70282	100 mg/kg/PO	50 %
	70283	50 mg/kg/PO	75 %
	70336	50 mg/kg/PO	60 %
25	70346	50 mg/kg/PO	50 %

27.6.72

403546

-5 JUL. 1972



2º) Propiedades antiinflamatorias

Estas propiedades se traducen en una disminución del edema local provocado por inyección subplantar de un agente flogógeno tal como la carragenina en ratas, a continuación de la administración oral de los compuestos de fórmula (I).

A título de ejemplo, se obtiene una reducción del 55% del edema subplantar administrando 100 mg/kg/PO de compuesto nº 70373, o una reducción del 30% de dicho edema administrando 40 mg/kg/PO de compuesto nº 70351.

3º) Propiedades sedantes

Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía oral a ratones, reducen el número de exploraciones en el recinto de evasión.

Así, con una dosis de 50 mg/kg/PO, el compuesto nº 70283 reduce en 55% el número de exploraciones.

4º) Propiedades antihistamínicas

Los compuestos de fórmula (I), introducidos en el medio de supervivencia, son capaces de oponerse a la acción creadora de contracciones de la histamina sobre el íleon aislado de cobaya. Esta actividad se aprecia tomando como patrón la mepiramina.

A título de ejemplo, la actividad del compuesto nº 70289 equivale a 1/40 de la de la mepiramina.

5º) Propiedades hipotensoras

403546



Administrados por vía intravenosa a ratas anestesiadas, los compuestos de fórmula (I) provocan una disminución de la tensión arterial.

5 Los resultados obtenidos con algunos de estos compuestos se indican en la siguiente tabla III.

Tabla III

	Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada	Reducción de la tensión arterial	
			Intensidad	Duración
10	70336	2 mg/kg/IV	≈ 30 %	30 mn
	70363	1 mg/kg/IV	≈ 35 %	30 mn
15	70278	1 mg/kg/IV	≈ 25 %	40 mn

6^o) Propiedades diuréticas

20 Los compuestos de fórmula (I) administrados por vía oral a ratas, simultáneamente con un volumen de 1 ml de solución isotónica de cloruro sódico por cada 25 g de peso del cuerpo, son capaces de provocar un aumento del volumen de orina emitido, en comparación a unos controles, siendo medido este volumen durante las 4 horas que siguen a la administración.

25

A título de ejemplos, la administración de

27.6.72

403546



20 mg/kg/PO. aumenta la diuresis en el 100%, en el caso de los compuestos nº 70363 o nº 70346, y en el 180% en el caso del compuesto nº 70373.

7º) Propiedades espasmolíticas

5 Los compuestos de fórmula (I), introducidos en el medio de supervivencia, son capaces de oponerse a la acción creadora de contracciones del cloruro de bario sobre el duodeno aislado de ratas. Esta actividad se aprecia tomando la papaverina como patrón.

10 Así, la actividad espasmolítica de los compuestos nº 70289 y nº 70336 es equivalente a la de la papaverina, mientras que la del compuesto nº 70356 es el doble de la de la papaverina.

15 Como se desprende de los resultados que acaban de ser expuestos, y de los relacionados en la siguiente tabla IV, la diferencia entre las dosis farmacológicamente activas y las dosis letales es lo suficientemente grande para permitir la utilización de los compuestos de fórmula (I) en terapéutica.

20

Tabla IV

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada	% de mortalidad (ratones)
70356	580 mg/kg/PO	≈ 50 %
25 70363	700 mg/kg/PO	≈ 50 %



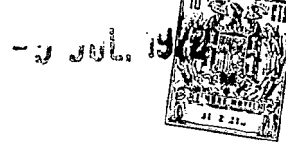
Tabla IV (cont.)

	Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada	% de mortalidad (ratones)
5	70373	2000 mg/kg/PO	10 %
	70278	850 mg/kg/PO	50 %
10	70282	950 mg/kg/PO	50 %
	70283	780 mg/kg/PO	50 %
	70289	600 mg/kg/PO	50 %
	70336	750 mg/kg/PO	50 %
15	70346	670 mg/kg/PO	50 %
	70351	430 mg/kg/PO	50 %

20 Como ya se ha dicho en la introducción, los compuestos de fórmula (I) están indicados para el tratamiento de dolores, inflamación, nerviosismo, alergia, hipertensiones, edemas y espasmos viscerales.

25 Serán administrados por vía oral en forma de comprimidos, grageas o gélulas que contienen de 40 a 400 mg de principio activo (3 a 5 al día), y por vía rectal en forma

403546



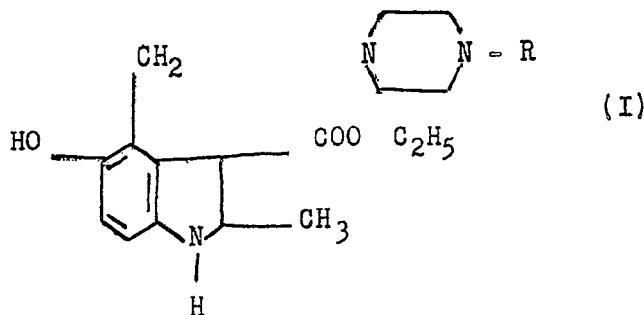
de supositorios que contienen de 25 a 300 mg de principio activo (1.a.2 al día).

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el día 7 de Junio de 1971, bajo el Nº 7120476, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del hidroxí-5-piperazinometil-4-indol sustituidos, de fórmula:



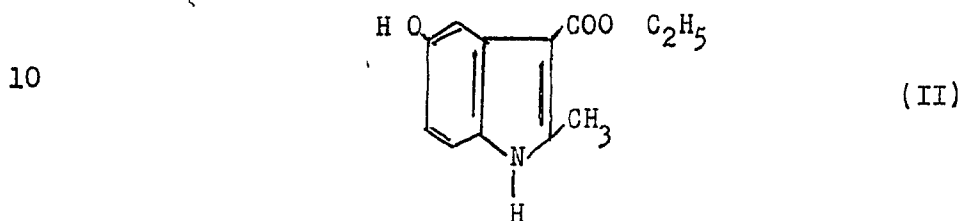
donde R representa una cadena etoxicarbonilmetilo; una cadena dihidroxipropilo; o una cadena -CH₂CON(R',R''), donde

27.6.72

m/c



R' y R'' representan un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo que comprende de 1 a 3 átomos de carbono, pudiendo representar el grupo -N(R'R''), igualmente, un núcleo pirrolidino o morfolino; caracterizado dicho procedimiento por consistir en condensar, en ácido acético y en presencia de trioximetileno, el etoxicarbonil-3-hidroxi-5-metil-2-indol de fórmula:



y una piperazina monosustituída, de fórmula:



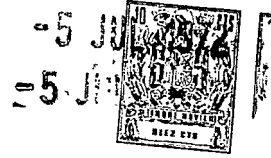
donde R tiene el mismo significado que en la fórmula (I).

2.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del hidroxil-5-piperazinometil-4-indol sustituidos.

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

ME

403546



Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid, -5 JUL 1972

P. A.

Alberto de Eizaburu
For Podar

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'A. de Eizaburu', written over the typed name.

27.6.72

f.b.

- 14 -

ME