

403547



P.- 51.192

E 3412 - DA/JR

Int. Cl.º: C07D/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C
CLASE _____
SUBCLASE _____

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 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 OXAZINO(5,6,e)
INDOLES SUSTITUIDOS"

(Clase Internacional C07d)

=====

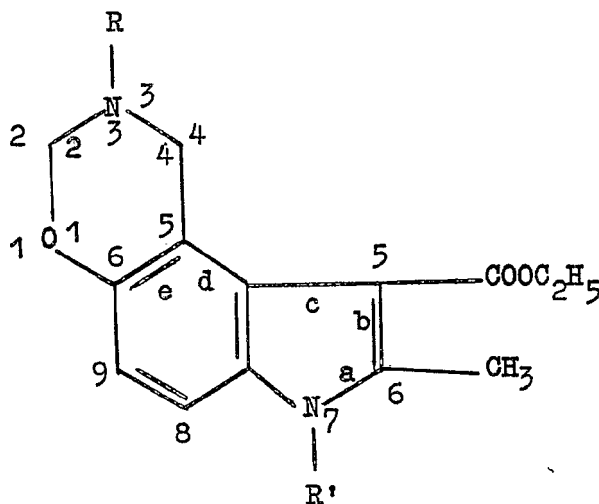
14.6.72.

403547



El presente invento tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos oxazino(5,6,e)indoles sustituidos.

Ya eran conocidos, según la revista Khim-Farmatsevt Zh. (1970) nº 1, p. 26-32, oxazino(5,6,e)indoles de fórmula:



en la cual R representa un grupo metilo o butilo y R¹ un grupo metilo o fenilo, cuya actividad antituberculosa ha sido estudiada y cuyo efecto sobre Mycobacterium tuberculosis ha resultado ser despreciable.

La firma solicitante ha constatado que suprimiendo la sustitución del átomo de nitrógeno indólico y eligiendo convenientemente la naturaleza de las cadenas fijadas sobre el átomo de nitrógeno oxazínico, se ob

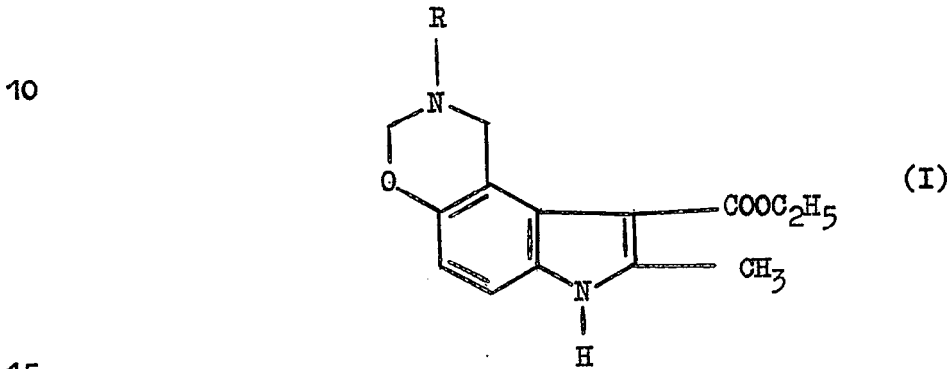
25
14.6.72.

403547



tenían nuevos compuestos que, contrariamente a los anteriormente conocidos ejercían interesantes propiedades terapéuticas que podían ser aprovechables en el tratamiento de dolores, en particular inflamatorios, espasmos viscerales, insuficiencias circulatorias, hipertensiones y edemas, así como de dificultades respiratorias.

Los nuevos compuestos responden a la fórmula general:



en la cual R representa:

- una cadena alcohilo que contiene 2 ó 3 átomos de carbono, eventualmente sustituida por uno o varios grupos hidroxilo o dialcoholamino en los cuales el término alcohilo contiene como máximo 4 átomos de carbono;
- una cadena alquenoilo que contiene como máximo 3 átomos de carbono;
- una cadena cicloalcohilo que contiene como máximo 6 átomos de carbono.

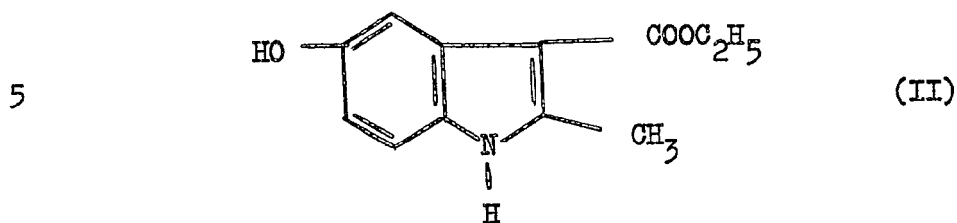
25
14.6.72.

El procedimiento según el invento consiste

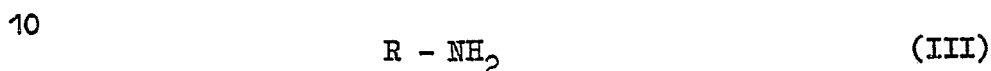
403547



en hacer reaccionar el metil-2-etoxicarbonil-3-hidroxi-5-indol de fórmula:



con una amina primaria de fórmula:



en la cual R tiene el mismo significado que en la fórmula (I), y un exceso de formol.

15 La preparación siguiente se da a título de ejemplo para ilustrar el invento.

Ejemplo

(Hidroxi-2'-etil-1')-3-etoxicarbonil-5-metil-6-dihidroxi-2,4-oxazino(5,6,e)indol

Número de código: 70387

20 En un matraz de fondo redondo de un litro, se introducen 50 ml de dioxano y 18 ml de disolución de formaldehído al 40%. Se añaden a continuación 9 g de etanolamina a una temperatura inferior a 10°C, y finalmente 21 g de metil-2-etoxicarbonil-3-hidroxi-5-indol. Se mantiene a reflujo durante 5 horas y después se enfría. El

25
14.6.72.

403547



precipitado formado es filtrado con succión y luego es re
cristalizado en alcohol absoluto.

Punto de fusión : 199°C

Rendimiento : 53%

5 Fórmula empírica : $C_{16}H_{20}N_2O_4$

| Análisis elemental: | C | H | N |
|---------------------|-------|------|------|
| Calculado % : | 63,14 | 6,62 | 9,21 |
| Encontrado % : | 63,23 | 6,66 | 9,29 |

Los compuestos reseñados en la tabla siguien

10 te han sido preparados según el mismo modo operatorio.

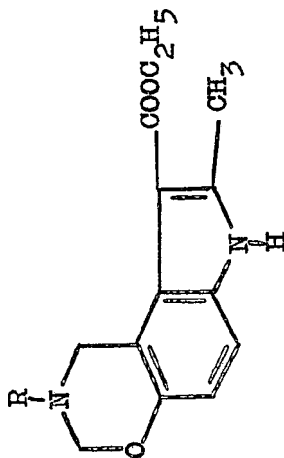
14.6.72.

403547

21 JUN. 1972



TABLA I



| Número de código | R | Fórmula empírica | Peso Molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento | Análisis elemental | | | | | |
|------------------|-----------|----------------------|----------------|--------------------|-------------|--------------------|------|-------|------------|------|-------|
| | | | | | | Calculado | | | Encontrado | | |
| | | | | | | C | H | N | C | H | N |
| 70330 | | $C_{20}H_{26}N_2O_3$ | 342,42 | 190±0 | 44% | 70,15 | 7,65 | 8,18 | 70,08 | 7,58 | 8,37 |
| 70364 | | $C_{17}H_{22}N_2O_3$ | 302,36 | 193±0 | 53% | 67,59 | 7,33 | 9,27 | 67,70 | 7,40 | 9,46 |
| 70385 | | $C_{17}H_{20}N_2O_3$ | 300,34 | 178±0 | 26% | 68,00 | 6,71 | 9,33 | 68,17 | 6,83 | 9,25 |
| 70386 | $-C_2H_5$ | $C_{16}H_{20}N_2O_3$ | 288,33 | 213±0 | 55% | 66,64 | 6,99 | 9,72 | 66,69 | 7,12 | 9,56 |
| 71134 | | $C_{20}H_{29}N_3O_3$ | 359,46 | 136±0 | 47% | 66,82 | 8,13 | 11,69 | 66,73 | 8,24 | 11,67 |

14.6.72.

403547



Los compuestos de fórmula (I) han sido estudiados en animales de laboratorio y han mostrado propiedades analgésicas, antiinflamatorias espasmolíticas, vasodilatadoras, hipotensivas, diuréticas y analépticas respiratorias.

5

1) Propiedades analgésicas

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

10

A título de ejemplo, la administración de 100 mg/kg/PO de compuesto nº 70330 disminuye el número de estiramientos en un 40%.

2) Propiedades antiinflamatorias

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

15

Los resultados obtenidos con ciertos de estos compuestos son indicados a continuación en la tabla II

20

14.6.72.

403547



TABLA II

| Número de código del compuesto ensayado | Dosis administrada | Porcentaje de reducción del edema |
|---|--------------------|-----------------------------------|
| 70330 | 100 mg/kg/PO | 70 % |
| 70385 | 100 mg/kg/PO | 55 % |
| 70386 | 50 mg/kg/PO | 45 % |
| 70387 | 100 mg/kg/PO | 45 % |
| 71134 | 50 mg/kg/PO | 55 % |

3) Propiedades espamolíticas

Los compuestos de fórmula (I), introducidos en el medio de supervivencia, son capaces de oponerse a la acción contractiva del cloruro bórico sobre el duodeno aislado de rata. Esta actividad es apreciada tomando la papaverina como patrón.

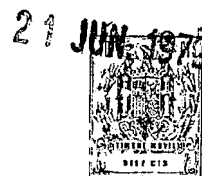
A modo de ejemplos, la actividad del compuesto nº 70330 es equivalente a la de la papaverina, mientras que la actividad del compuesto nº 71134 es el doble que la de la papaverina.

4) Propiedades vasodilatadoras

Los compuestos de fórmula (I) son capaces de aumentar el caudal de los vasos coronarios del corazón aislado de cobaya cuando se añaden al líquido de perfusión de este órgano.

25
14.6.72.

403547



Los resultados obtenidos con dos de los compuestos de fórmula (I) están indicados en la siguiente tabla III.

TABLA III

5

| Número de código del compuesto ensayado | Concentración | Aumento del caudal |
|---|----------------------|--------------------|
| 70330 | 2,5 $\mu\text{g/ml}$ | 30 % |
| 71134 | 1 $\mu\text{g/ml}$ | 50 % |

10

5) Propiedades hipotensivas

15

Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía intravenosa en la rata anestesiada, provocan un descenso de la presión arterial. Los resultados obtenidos con algunos de estos compuestos están presentados en la siguiente tabla IV.

14.6.72.

14.6.72.

TABLA IV

| Número de código del compuesto ensayado | Dosis administrada | Reducción de la presión arterial | |
|---|--------------------|----------------------------------|----------|
| | | Intensidad | Duración |
| 70364 | 1 mg/kg/IV | 55 % | > 60 min |
| 70387 | 1 mg/kg/IV | 45 % | 30 min |
| 71134 | 1 mg/kg/IV | 60 % | 20 min |

403547

21 JUN 1972



403547



6) Propiedades diureticas.

5 Los compuestos de fórmula (I) administrados por vía oral al ratón simultáneamente con un volumen de 1 ml de una solución isotónica de cloruro sódico por 25 g de peso corporal son capaces de provocar un aumento del volumen de la orina emitida en relación con los testigos, siendo medido este volumen durante las 4 horas que siguen a la administración.

10 A modo de ejemplo, con la dosis de 20 mg/kg/PO el compuesto nº 71134 aumenta la diuresis en 65%.

7) Propiedades analépticas respiratorias

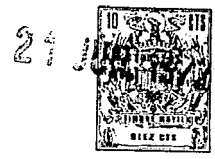
15 Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía intravenosa al cobaya anestesiado, son capaces de oponerse a la depresión respiratoria provocada por la morfina.

20 Así, con la dosis de 2,5 mg/kg/IV, el compuesto nº 70387 aumenta la frecuencia respiratoria en 80% durante un período de 5 minutos, mientras que el compuesto nº 71134 la aumenta en 50%.

25 Como se deduce de los resultados que acaban de ser expresados y de los incluidos en la tabla V siguiente, la separación entre las dosis farmacológicamente activas y las dosis letales es suficientemente grande para permitir la utilización de los compuestos de fórmula (I).

14.6.72.

403547



mula (I) en terapéutica.

TABLA V

| 5 | Número de código del compuesto ensayado | DL 50 alcanzado en el ratón |
|----|---|-----------------------------|
| | 70330 | 1500 mg/kg/PO |
| | 70364 | 750 mg/kg/PO |
| | 70385 | 950 mg/kg/PO |
| 10 | 70386 | 450 mg/kg/PO |
| | 70387 | 1100 mg/kg/PO |
| | 71134 | 730 mg/kg/PO |

15 Como ya ha quedado dicho en la introducción, los compuestos de fórmula (I) están indicados para el tratamiento de dolores, en particular inflamatorios, de espasmos viscerales, de insuficiencias circulatorias, de hipertensiones, de edemas y de perturbaciones respiratorias.

20 Serán administrados por vía oral en forma de comprimidos, grageas o cápsulas de gelatina que contienen 25-200 mg de principio activo (3 a 5 por día) y por vía rectal en forma de supositorios que contienen 20 a 150 mg de principio activo (1 a 2 por día).

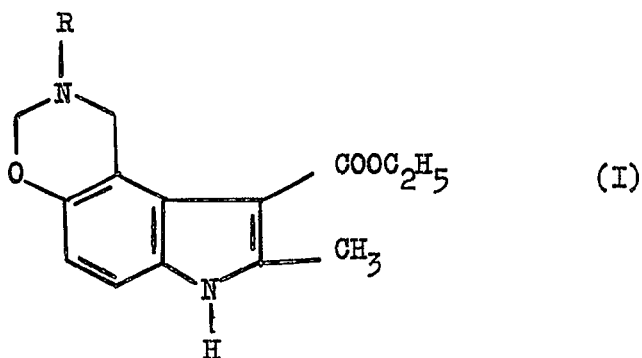
25 La presente solicitud que corresponde a la
14.6.72.

presentada en Francia, el 8 de Junio de 1971 bajo el N^o 71.20708, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

5 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 oxazino(5,6,e)indoles sustituidos de fórmula:



10
14.6.72.

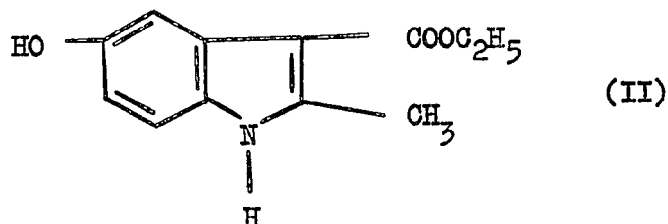
en la cual R representa: -una cadena alcoholo que contie-

403547



ne 2 ó 3 átomos de carbono eventualmente sustituida por uno o varios grupos hidroxilo o dialcoholamino en los cuales el término alcoholilo tiene como máximo 4 átomos de carbono; -una cadena alquenoilo que contiene como máximo 3 átomos de carbono; -una cadena cicloalcoholilo que contiene como máxi

5 mo 6 átomos de carbono, que consiste en hacer reaccionar el metil-2-etoxicarbonil-3-hidroxi-5-indol de fórmula:



con una amina primaria de fórmula:



en la cual R tiene el mismo significado que en la fórmula (I) y con un exceso de formol.

10

2.- Procedimiento de preparación de nuevos oxazino(5,6,e)indoles sustituidos.

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

14.6.72.



403547

21



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

21 JUN. 1972

Madrid,

P. A.

Alberto de Lizasoain
Por Poetry

G.D.S.
14.6.72.

- 15 -

