



ESPAÑA

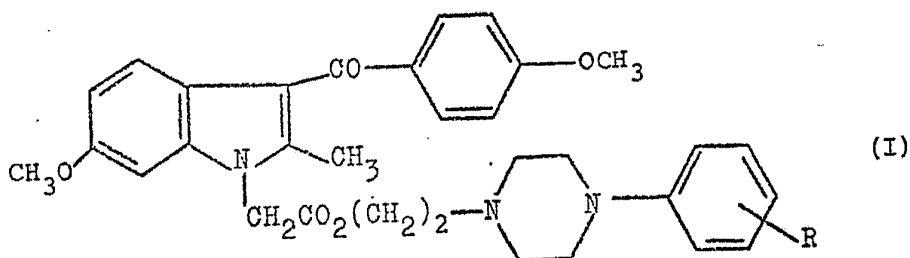
10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
										455 199										A 1																																																																						
										FECHA DE PRESENTACION																																																																																
										20-1-77																																																																																

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.741
1719-E

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
76-01561 (parcial)	21-1-76	Francia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS INDOLES SUSTITUIDOS"		
71 SOLICITANTE (S)		
ROUSSEL-UCLAF		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
35 Boulevard des Invalides, 75323 Paris, Francia		
72 INVENTOR (ES)		
André Allais, Jean Meier y Roger Deraedt		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ		

1 La presente invención se refiere a un procedimiento
 5 para preparar nuevos indoles sustituidos de fórmula I:



15 donde:

- R, en posición 2, 3 ó 4, representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical trifluorometilo, un radical trifluorometiltio, un radical trifluorometoxi, un radical alcoholo que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, o un radical alcoxi que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, así como sus sales de adición de ácidos.

20 Cuando R representa un átomo de halógeno, se trata de preferencia de un átomo de cloro, de fluor o de bromo.

25 Cuando R representa un radical alcoholo, se trata de preferencia de un radical metilo, etilo, n-propilo o n-butilo.

30 Cuando R representa un radical alcoxi, se trata de preferencia de un radical metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi.

Entre los compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención se pueden citar aquellos en los que R representa un radical trifluorometilo, un átomo de cloro o un átomo de hidrógeno, así como sus sales de adición de ácidos.

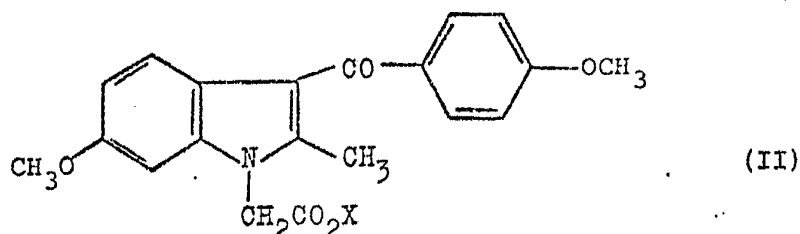
1 Entre estos compuestos se pueden citar particularmente:

5 - El 3-(4-metoxifenilcarbonil)-6-metoxi-2-metil-1-[1H]-indolacetato de 2-[4-[(3-trifluorometil)-fenil]-1-piperazinil]-etilo,

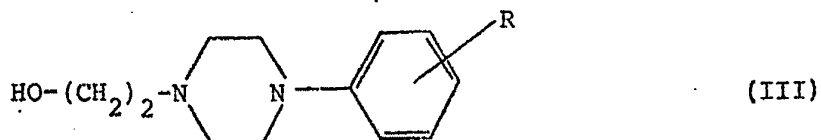
- y el 3-(4-metoxifenilcarbonil)-6-metoxi-2-metil-1-[1H]-indolacetato de 2-[4-fenil-1-piperazinil]-etilo, así como sus sales de adición de ácidos, y sobre todo sus clorhidratos.

10 Entre las sales de adición de ácidos se pueden citar las formadas con ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o fosfórico, o ácidos sulfónicos tales como los ácidos metanosulfónico o para-toluensulfónico.

15 El procedimiento para preparar nuevos indoles de fórmula I y sus sales de adición de ácidos, objeto de la invención, se caracteriza porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II:



25 donde X representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, con un compuesto de fórmula III:



1 donde R conserva su significado precedente, para obtener un compuesto de fórmula I, que se somete, si se desea, a la acción de un ácido para formar la sal del mismo.

5 En la fórmula II, X representa de preferencia el radical metilo, etilo, n-propilo o n-butilo.

En una forma de realización preferida del procedimiento de la invención, la reacción de transesterificación entre los compuestos de fórmulas II y III se efectúa en presencia de un agente alcalino tal como un hidruro, un amiduro o un alcoholato alcalino.

10 La reacción tiene lugar de preferencia en el seno de un disolvente orgánico, a una temperatura comprendida entre 50 y 200°C.

15 Los compuestos de fórmula II utilizados como productos de partida son conocidos; se pueden preparar, por ejemplo, según el procedimiento indicado en la patente francesa 1.584.808.

20 Los compuestos de fórmula III utilizados como productos de partida son igualmente conocidos; se pueden preparar según el procedimiento indicado en la patente francesa 1.141.526.

25 Los compuestos de fórmula I presentan interesantes propiedades farmacológicas, y sobre todo una actividad analgésica notable, que justifican su utilización en terapéutica.

Así, los compuestos de fórmula I, así como sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear como medicamentos.

30 Estos medicamentos se pueden utilizar en el tratamiento de las algias musculares, articulares o nerviosas, de

1 los dolores dentales y de las migrañas.

Los nuevos indoles de fórmula I, y sus sales de adición de los ácidos farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear para la preparación de composiciones farmacéu-
5 cas que contienen, a título de principio activo, al menos uno de dichos indoles, o al menos una de dichas sales.

Estas composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía bucal, rectal, por vía parenteral o por vía local, en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas.

10 Estas composiciones pueden ser sólidas o líquidas, y presentarse en las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana, como, por ejemplo, comprimidos simples o en forma de grageas, gélulas, granulados, supositorios, preparaciones inyectables, pomadas, cremas, geles y preparaciones en aerosol; se preparan según los métodos usu-
15 les. El principio activo se puede incorporar en ellas a excipientes habitualmente empleados en esas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acu-
20 sos o no, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulgentes, conservadores.

La posología varía sobre todo en función de la vía de administración, de la afección tratada, y del sujeto en
25 cuestión.

Por ejemplo, en adultos puede variar entre 20 mg y 2 g de principio activo al día, por vía oral.

A continuación se van a dar, a título no limitativo, ejemplos de realización de la invención.

30 Ejemplo 1: Clorhidrato de 6-metoxi-3-(4-metoxifenilcarbonil)-

1 -2-metil-1-[1H]-indolacetato de 2-[4]-(3-trifluorometil)-fe-
nil-1-piperazinil-7-etilo.

Se introducen bajo agitación y bajo corriente de
nitrógeno 7,3 g de 6-metoxi-3-(4-metoxifenilcarbonil)-2-me-
5 til-1-[1H]-indolacetato de metilo y 6,13 g de (3-trifluoro-
metilfenil)-piperaziniletanol en 50 cm³ de tolueno anhidro,
se añaden 150 mg de una suspensión aceitosa con 50% de hi-
druro de sodio, y se lleva a reflujo la mezcla de reacción
durante veintiuna horas, eliminando el metanol formado. Se
10 evapora el disolvente bajo presión reducida, y se obtienen
13,35 g de un producto que se disuelve en 100 cm³ de cloru-
ro de metileno. Se añade trietilamina para hacer el medio
alcalino. Se cromatografía el producto obtenido sobre gel
de sílice (eluyente, cloruro de metileno con 5% de trietila-
15 mina). Se disuelve el residuo eluido en 25 cm³ de acetona
en caliente, se hiela, se elimina lo insoluble, se lleva el
filtrado a sequedad, y se disuelve el residuo en 100 cm³ de
cloruro de metileno. Se lava con agua hasta neutralidad, se
seca y se evapora el disolvente. Se disuelve el residuo en
20 25 cm³ de etanol en caliente, y se añaden 4,7 cm³ de una so-
lución etanólica de ácido clorhídrico 5,17N.

Se enfría y se obtiene un precipitado que se re-
cristaliza con etanol. Así se obtienen 7,45 g de clorhidra-
to de 6-metoxi-3-(4-metoxifenilcarbonil)-2-metil-1-[1H]-in-
25 dolacetato de 2-[4]-(3-trifluorometil)-fenil-1-piperazinil-7-
-etilo, que funde a 173-175°C.

Ejemplo 2: Clorhidrato de 3-(4-metoxifenilcarbonil)-6-metoxi-
-2-metil-1-[1H]-indolacetato de 2-[4]-fenil-1-piperazinil-7-
-etilo

30 Trabajando como en el ejemplo 1, pero a partir de

1 7,35 g de 6-metoxi-3-(4-metoxifenilcarbonil)-2-metil-1- \int 1H \int -
 -indolacetato de metilo y 4,64 g de fenilpiperaziniletanol,
 en 50 ml de tolueno anhidro, se obtienen 4,5 g de clorhidra-
 5 to de 3-(4-metoxifenilcarbonil)-6-metoxi-2-metil-1- \int 1H \int -in-
 dolacetato de 2- \int 4-fenil-1-piperazinil \int -etilo, que funde a
 132°C.

Análisis: C₃₂H₃₅N₃O₅, HCl = 578,11

Calculado: C % 66,48 H % 6,27 N % 7,26 Cl % 6,13

Hallado: 66,3 6,1 7,1 5,9

10 Ejemplo 3

Ejemplo de composiciones farmacéuticas.

Se han preparado comprimidos que responden a la
 fórmula siguiente:

15 - Producto del ejemplo 1 50 mg
 - Excipiente, c.s. para un comprimido
 acabado de 350 mg

(Detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato
 de magnesio).

20

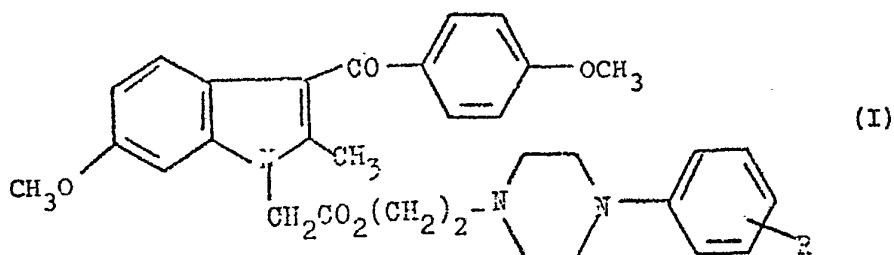
REIVINDICACIONES

25

Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
 sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
 30 Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen

1 en las reivindicaciones siguientes:

5 1ª.- Procedimiento para preparar nuevos indoles sustituidos de fórmula I:

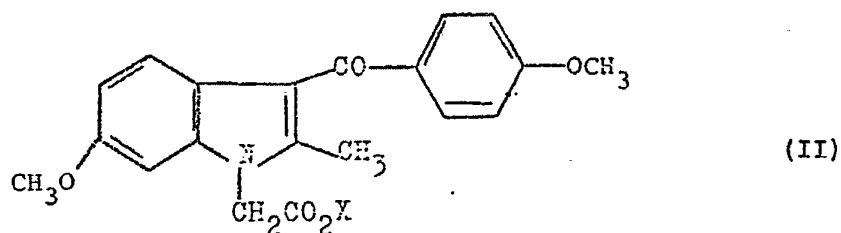


10

15

donde R, en posición 2, 3 ó 4, representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical trifluorometilo, un radical trifluorometiltio, un radical trifluorometoxi, un radical alcohilo que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, o un radical alcoxi que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, así como sus sales de adición de ácidos, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de fórmula II:

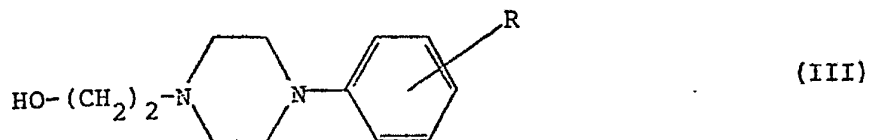
20



25

donde X representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, con un compuesto de fórmula III:

30



1 donde R conserva su significado precedente, para obtener un compuesto de fórmula I que se somete, si se desca, a la acción de un ácido para formar la sal del mismo.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I, tal como ha sido definida en la reivindicación 1ª, en los que R representa un radical trifluorometilo, un átomo de cloro, un átomo de hidrógeno, así como sus sales de adición de ácidos.

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara el 6-metoxi-3-(4-metoxifenil-carbonil)-2-metil-1-[IH]-indolacetato de 2-[4]-(3-trifluorometil)-fenil]-1-piperazinil]-etilo, y sus sales de adición de ácidos.

15 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara el 3-(4-metoxifenilcarbonil)-6-metoxi-2-metil-1-[IH]-indolacetato de 2-[4]-fenil-1-piperazinil]-etilo, así como sus sales de adición de ácidos.

20 5ª.- Procedimiento para preparar nuevos indoles sustituidos.

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

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

25

Madrid, 20. ENE. 1977

P.A.

30

Oscar de Elzaburu
Por Poder

VAL.-