



27 FEB. 1978
COMERCIO

19 ES 11 21 22
NÚMERO 459574 10 A3
FECHA DE PRESENTACION

PATENTE DE INTRODUCCION

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K
------------------------	---

54 TITULO DE LA INVENCIÓN "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL INDOL".
--

58 PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION Patente suiza nº 471.781 concedida el 30 de Abril 1969.

71 SOLICITANTE (S) La Sociedad Anónima Italiana: SCHARPER S.p.A. PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA.
--

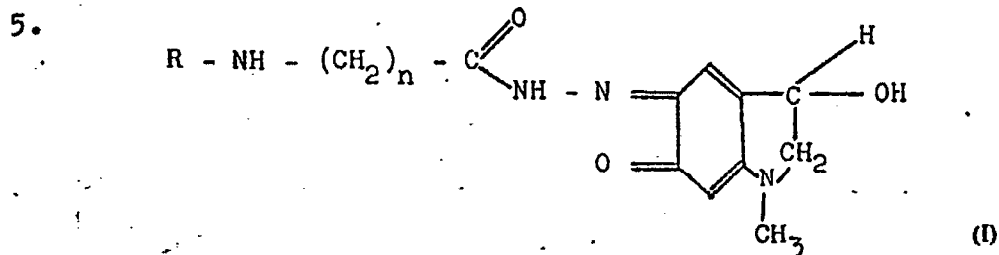
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Via Giovanni XXIII RODANO (Milan) - Italia.

72 INVENTOR (ES)

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE D. Francisco GARCIA CABRERIZO. S/Ref.: EL/mf/7719 N/Ref.: O.G. 32.901/AV.

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de derivados del indol que poseen principalmente una acción hemostática, antifibrinolítica y protectora de los capilares, que responden a la fórmula:



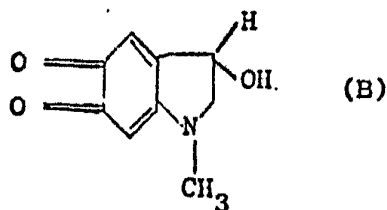
10. en la que R es elegido entre el hidrógeno y los grupos acilo inferiorres y n es un número entero de 3 a 5.

Los compuestos de fórmula general (I) son nuevos - compuestos químicos y, entre ellos, se citará en particular:

- el 1-metil-3-hidroxi-6-oxo-5-[(6-amino)-n-hexa-
15. noil-hidrazono]-2,3,5,6-tetrahidro-indol
- el 1-metil-3-hidroxi-6-oxo-5-[(6-acetamido)-n-
hexanoil-hidrazono]-2,3,5,6-tetrahidro-indol
- el 1-metil-3-hidroxi-6-oxo-5-[(5-amino)-penta-
noil-hidrazono]-2,3,5,6-tetrahidro-indol
20. - el 1-metil-3-hidroxi-6-oxo-5-[(5-acetamido)-penta-
noil-hidrazono]-2,3,5,6-tetrahidro-indol
- el 1-metil-3-hidroxi-6-oxo-5-[(4-amino)-butanoil-
hidrazono]-2,3,5,6-tetrahidro-indol
- el 1-metil-3-hidroxi-6-oxo-5-[(4-acetamido)-buta-
25. noil-hidrazono]-2,3,5,6-tetrahidro-indol.

- El procedimiento de la invención para la prepara-
ción de los compuestos de fórmula (I) consiste en hacer - -
reaccionar a un derivado de la hidracina de fórmula $R - NH - (CH_2)_n - CO - NH - NH_2$ (A) en el que R y n tienen los signi-
30. ficados antes citados con el 1-metil-3-hidroxi-5,6-dioxo-te

trahidro-indol de fórmula:

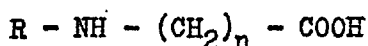


5.

y se aísla el derivado del indol de fórmula (I) así obtenido.

Se efectúa la reacción normalmente a temperatura ambiente en medio alcohólico, ventajosamente en el metanol.

Se prepara el derivado de hidracina (A) haciendo reaccionar a un ácido amino-carboxílico de fórmula:

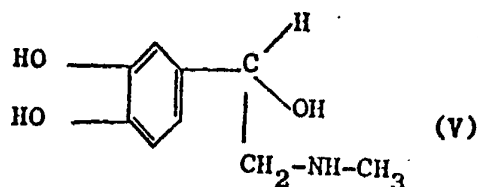


en el que R y n tienen los significados antes citados, o con preferencia un éster del mismo, por ejemplo el éster etílico, con hidracina.

15.

Se efectúa esta reacción cómodamente con el hidrato de hidracina a temperatura ambiente en medio alcohólico, por ejemplo en el etanol.

Se prepara el derivado de indol (B) haciendo reaccionar al óxido de plata con el alcohol 3,4-dihidroxi- α -(metil-aminometil)-bencílico de fórmula:



25.

Se dará a continuación, a título de ejemplo puramente ilustrativo, un modo de puesta en práctica del procedimiento general anteriormente indicado para la preparación del 1-metil-3-hidroxi-6-oxo-5- α -(6-acetamido)-n-hexanoil-hidrazo-

30. no β -2,3,5,6-tetrahydro-indol (VII):

A) Se disuelve un mol de ácido 6-acetamido -n-hexanoico (II) en 10 moles de alcohol etílico y se añade 0,1 mol de ácido benceno-sulfónico, se pone en ebullición en reflujo durante 6 horas y luego se destila el alcohol que no ha reaccionado. Se deposita el residuo en un embudo de decantación, y se añade una solución al 5% en peso de bicarbonato sódico hasta la alcalinidad. Se añade cloruro sódico, se agita bien y se separa las capas. Se lava tres veces al éster obtenido en agua destilada y luego se seca el producto sobre sulfato sódico anhidro. Se obtiene cristales blancos del éster (III) cuyo punto de fusión es de aproximadamente 35°C.

B) Se disuelve 30 gr. del éster etílico del ácido 6-acetamido-n-hexanoico (III) en 100 ml. de alcohol, y se añade 18 ml. de hidrato de hidracina al 85%. Se deja en agitación durante unas horas a la temperatura ambiente. Se destila 70 ml. de alcohol, y se precipita el producto por medio del éter dietílico. Se filtra y se recristaliza en el cloroformo. Se obtiene cristales blancos de 6-acetamido-n-hexanoil-hidracina (IV), solubles en el agua y el alcohol, muy poco solubles en el éter, cuyo punto de fusión es de 126°C.

C) Se disuelve 10 gr. de alcohol 3,4-dihidroxi- α -(metilamino-metil)-bencílico (V) en 10 ml. de una mezcla 1/1 de metanol y ácido fórmico. Se añade 50 ml. de cloroformo y se enfría fuertemente la solución. Después de la agitación, se oxida durante dos minutos con 50 gr. de óxido de plata seco y bien pulverizado. Se filtra sobre un embudo de Buchner y se lava el residuo con metanol; se evapora el filtrado bajo vacío a la temperatura ambiente. Se filtra y seca bajo vacío los cristales rojos, brillantes, así obtenidos. El producto (VI) puede ser cristalizado de nuevo con una mezcla de

metanol-ácido fórmico en la relación 1/1.

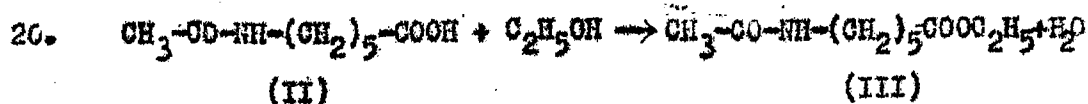
D) Se añade, con agitación, a una solución saturada de 10 ml. de 1-metil-3-hidroxi-5,6-dioxo-tetrahidro-indol (VI), obtenido en C, en el metanol, 10 gr. de 6-acetamido-n-hexanoil-hidracina, (IV) ya preparado en B, en el metanol.

Se evapora algún tiempo después, bajo vacío, a la temperatura ambiente, con el fin de obtener la cristalización del producto que se completa por un enfriamiento intenso. Para purificarlo, se le disuelve en metanol y se le hace pasar sobre alúmina para cromatografía, y se hace precipitar al producto por el éter en la solución alcohólica concentrada.

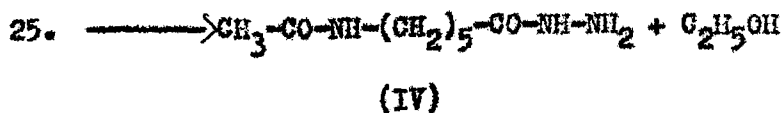
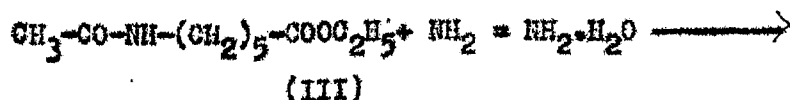
Se obtiene el producto perseguido (VII) bajo la forma de cristales delgados de color naranja, solubles en el agua y el alcohol, y casi insolubles en el benceno y el éter. El punto de fusión es de 173°C y el P.M. es de 348,11.

El modo de puesta en práctica citado anteriormente es ilustrado por la sucesión de reacciones que siguen

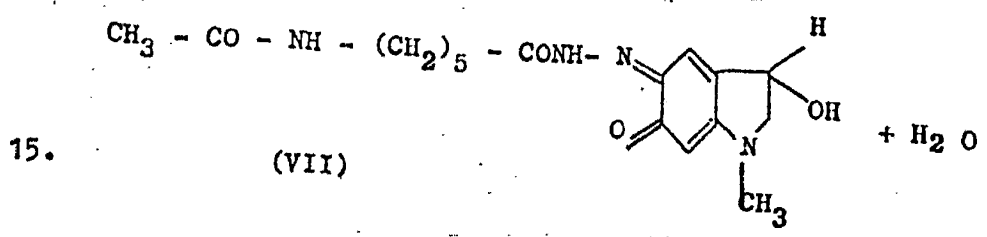
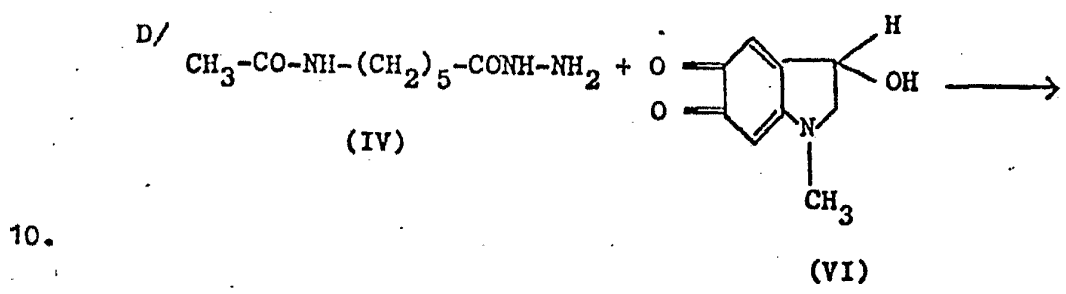
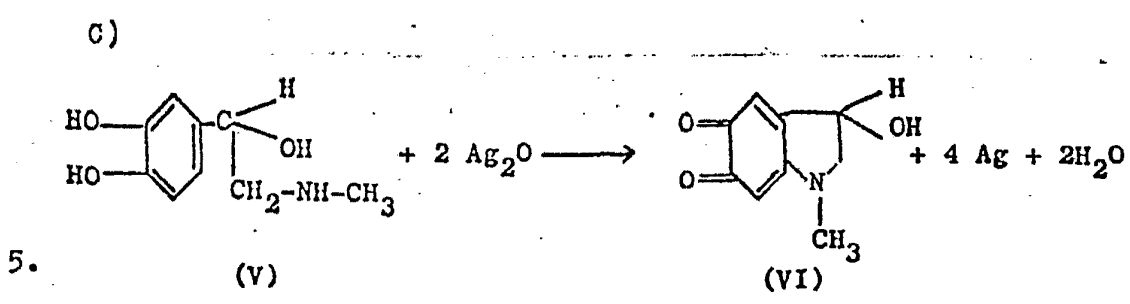
A)



B)



 .../...



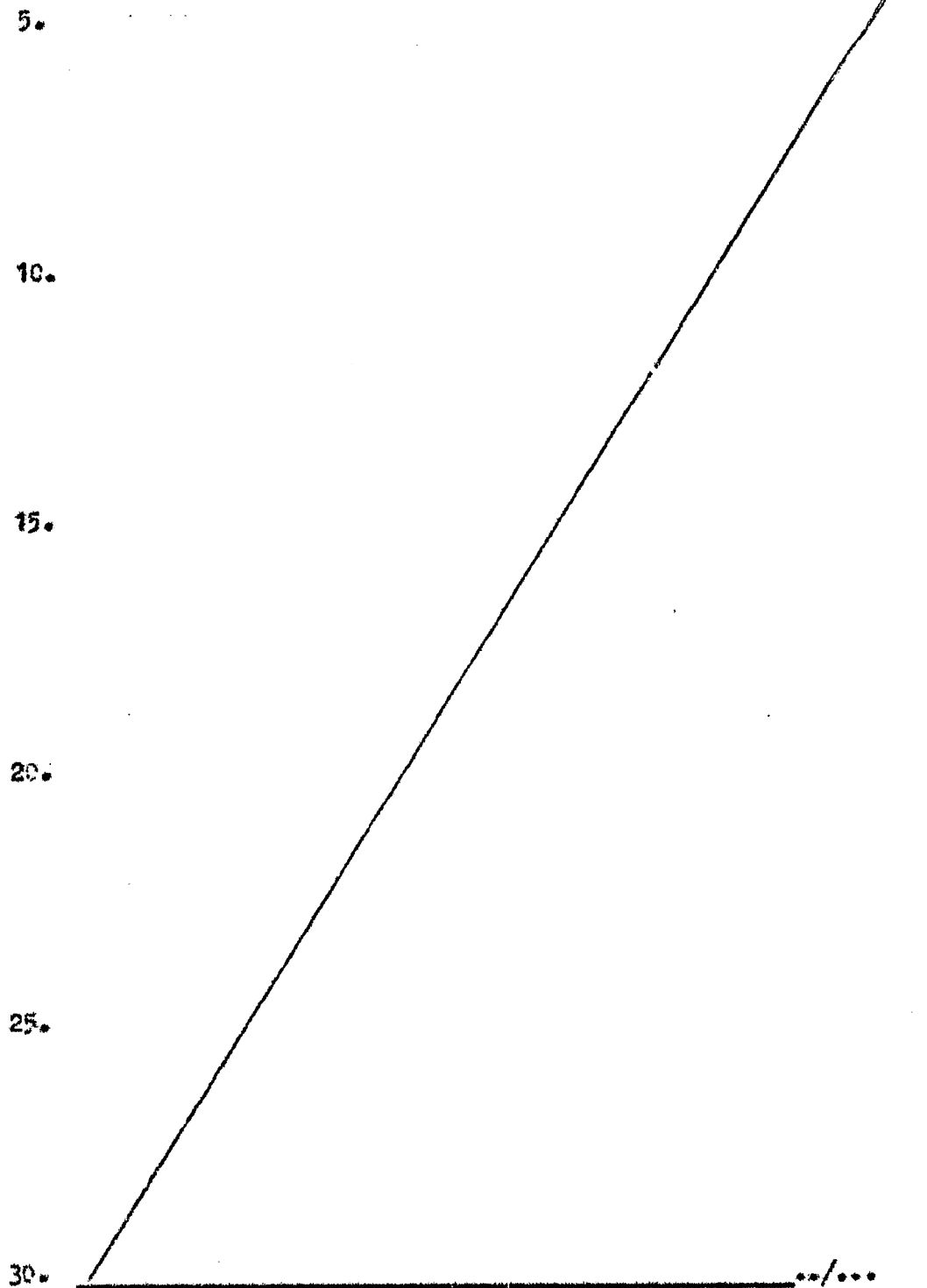
Los ensayos toxicológicos y farmacéuticos efectuados por los compuestos de fórmula (I) han demostrado que, con relación a los otros derivados del adrenocromo de acción similar, estos compuestos ejercían una actividad más amplia y más potente, acompañada de una toxicidad muy débil.

La acción hemostática de los compuestos de fórmula (I) se encuentra relacionada, no solamente con su capacidad de obrar sobre la permeabilidad de los capilares, sino también sobre los factores de coagulación.

N O T A

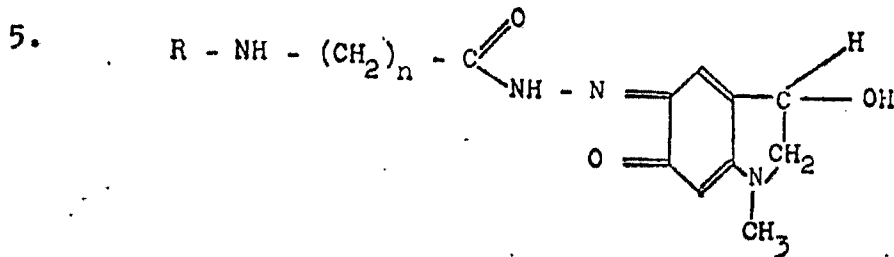
La Patente de Introducción que se solicita por diez años para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS

DERIVADOS DEL INPOL", citandose como Fuente de Procedencia -
Patente suiza nº 471.781 concedida el 30 de Abril de 1969, -
según las características esenciales de las siguientes:

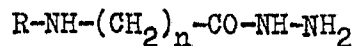


REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del indol de fórmula:

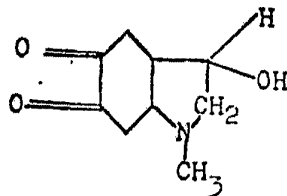


10. en la que R es el hidrógeno o un grupo acilo inferior y n -- es un número entero de 3 a 5, caracterizado porque se hace reaccionar a un derivado de la hidracina de fórmula:



en la que R y n tienen los significados antes citados con el

15. 1-metil-3-hidroxi-5,6-dioxo-tetrahydro-indol de fórmula:



20.

2ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del indol, según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la reacción a temperatura ambiente.

3ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del indol, según la reivindicación 1 ó 2 caracterizado porque se efectúa la reacción en medio alcohólico y ventajosamente en el metanol.

4ª.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL INDOL".

Según queda sustancialmente descrito en la presen

3000

te memoria que consta de ocho hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 7 JUN. 1977

SCHARPER S.p.A. PER L'INDUSTRIA
FARMACEUTICA.

5.

P.E.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P.E.

Firmado: M.ª Ejeiros Jorquera

129