

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES 21 22

NUMERO	4 6 7 3 2 1
FECHA DE PRESENTACION	2 5 FEB. 1978

A1

(RAN 4081/71K-000)

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D   A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	-----------------------------------------------	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 5-(INDOL-3-ILMETILEN)-1,3-DIMETIL-2-METILIMINO-4-IMIDAZOLIDINONA OPCIONALMENTE 6-ALQUIL SUBSTITUIDA"

71 SOLICITANTE (S)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA (Suiza)

72 INVENTOR (ES)

Robert John Wells - Peter Thomas Murphy - Andrew David Batcho.

73 TITULAR (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

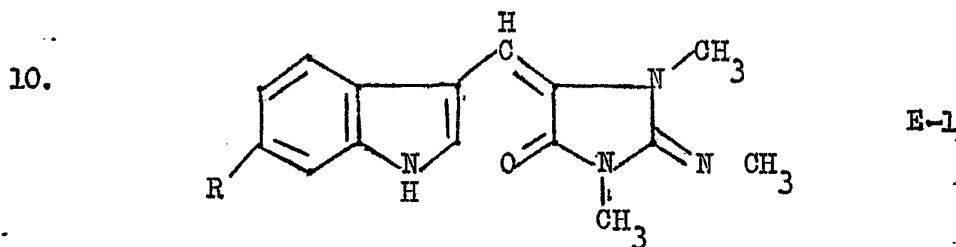
74 REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

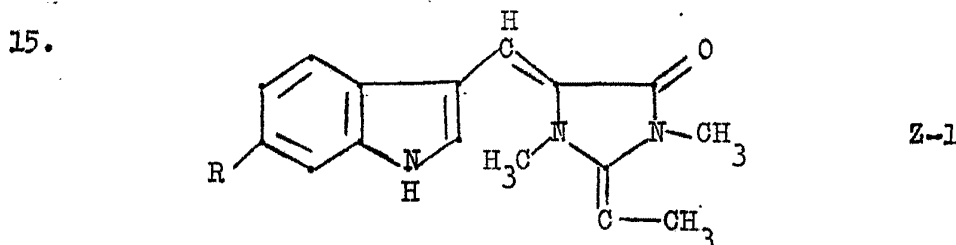
MEMORIA DESCRIPTIVA

El invento se refiere a nuevos compuestos cíclicos, o sea 5-(indol-2-ilmetilen)-1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazolidinona opcionalmente substituida en posición 6 por alquilo inferior y a un procedimiento para su preparación.

Estos compuestos pueden existir en formas isoméricas, por ejemplo los E isómeros de la fórmula



y los Z isómeros de la fórmula



en donde

20. R es hidrógeno o alquilo inferior.

El término "alquilo inferior" denota grupos alquílicos de cadena lineal o ramificada con 6 átomos de carbono a lo sumo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo, prefiriéndose el metilo.

25. Ejemplos de compuestos de la fórmula E-1 son:

(E)-5-(indol-3-ilmetilen)-1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazolidinona y

(E) 5-(6-metilindol-3-ilmetilen)-1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazolidinona.

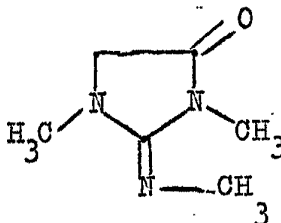
Un ejemplo de un compuesto de la fórmula Z-1 es

(Z)-5-(indol-3-ilmetileno)-1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazolidinona.

5. El compuesto de la fórmula E-1, en donde R es hidrógeno, o sea (E)-5-(indol-3-ilmetileno)-1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazolidinona, se encuentra en reducidas cantidades en, y se ha aislado recientemente por extracción de, una esponja perteneciente a la clase Dityoceratida, que puede recogerse en las costas marítimas de Australia. La (E)-5-(indol-3-ilmetileno)-1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazolidinona sustancialmente pura, o sea dicho compuesto exento de los otros compuestos que contiene la esponja, constituye, por tanto, una característica adicional del presente invento. La 5-(indol-3-ilmetileno)-1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazolidinona opcionalmente substituida en posición 6 por alquilo inferior puede prepararse de conformidad con el invento siguiendo un procedimiento que se caracteriza porque se condensa indol-3-aldehído opcionalmente substituido en posición 6 por alquilo inferior con 1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazolidinona.

El material de partida de imidazolidinona utilizado en este procedimiento tiene la fórmula

25.



II

La condensación de un derivado de indol-3-alde-

- hido con el compuesto II, de conformidad con el presente procedimiento, puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida, por ejemplo calentando cantidades equimolares de dichos materiales de partida en presencia de un agente
5. do condensación, a una temperatura hasta la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, de preferencia a una temperatura comprendida entre alrededor de 50 y alrededor de 150°C. Ejemplos de agentes de condensación que pueden utilizarse en la reacción anterior son ácidos carboxílicos
10. alifáticos y las sales de metal alcalino de estos ácidos, por ejemplo ácido acético conteniendo acetato sódico anhidro, aminas secundarias o terciarias, por ejemplo piperidina, o sus mezclas.

- La 5-(indol-3-ilmetileno)-1,3-dimetil-2-metil-
15. imino-4-imidazolidinona opcionalmente substituida en posición 6 por alquilo inferior tiene actividad antidepresiva. Esta actividad puede demostrarse en animales de sangre caliente utilizando procedimientos corrientes.

- Por ejemplo, el antagonismo de la ptosis indu-
20. cida por tetrabenacina se demuestra en ratones macho con un peso de 18-25 g. Se administra a grupos de 10 ratones cada uno tetrabenacina-metansulfonato a una dosis de 100 mg/kg, una hora después de la administración oral de los compuestos que han de probarse. Una hora después
25. de la administración de tetrabenacina se observa cada ratón con respecto a la presencia o ausencia de ptosis. Luego se determina un valor  $DE_{50}$  para el antagonismo de la ptosis inducida por tetrabenacina. Se encontró que la (E)-5-(indol-3-ilmetileno)-1,3-dimetil-2-metilimino-4-im-

dazolidina tiene una  $DE_{50}$  de 5 mg/kg.

- La 5-(indol-3-ilmetileno)-1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazolidina opcionalmente substituida en posición 6 por alquilo inferior tiene propiedades antidepresivas cualitativamente similares a las de compuestos tales como imipramina, harmalina y pargilina, que son conocidos por sus empleos y propiedades terapéuticas. En contraste con estos compuestos conocidos, la 5-(indol-3-ilmetileno)-1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazolidina opcionalmente substituida en posición 6 por alquilo inferior no tiene efectos secundarios anticolinérgicos o cardiovasculares. Además, dichos compuestos conocidos son mas tóxicos que la 5-(indol-3-ilmetileno)-1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazolidina opcionalmente substituida en posición 6 por alquilo inferior. Véase, por ejemplo, los datos de toxicidad aguda siguientes, expresados en  $DL_{50}$  mg/kg en ratones:

Compuestos	(E)-5-(indol-3-ilmetileno)-1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazolidina	imipramina	pargilina	harmalina
20. $ID_{50}$ p.o.	900	430	720	380
$ID_{50}$ i.p.	670	125	390	120

- La 5-(indol-3-ilmetileno)-1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazolidina opcionalmente substituida en posición 6 por alquilo inferior es útil para el tratamiento de depresiones. Puede utilizarse en medicina en forma de preparados farmacéuticos que la contengan en asociación con vehículo farmacéutico compatible, o sea un material de vehículo inerte orgánico o inorgánico apropiado para

administración enteral, por ejemplo oral o parenteral.

- Ejemplos de estos materiales de vehículo son agua, gelatina, lactosa, almidón, talco, estearato de magnesio, gomas, aceites vegetales y vaselina. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida, por ejemplo de pastillas, cápsulas, grageas o supositorios, o forma líquida, por ejemplo de soluciones, emulsiones o suspensiones. Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o pueden contener coadyuvantes compatibles tal como conservadores, agentes estabilizantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, agentes emulgentes, sales para variar la presión osmótica o agentes amortiguadores.

- Las formas de dosificación farmacéuticas convenientes contienen de alrededor de 1 a 100 mg de 5-(indol-3-ilmetil)-1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazolidinona opcionalmente substituida en posición 6 por alquilo inferior. Las dosis orales apropiadas se encuentran en la gama de alrededor de 0,1 mg/kg por día a alrededor de 10 mg/kg por día. Las dosis parenterales apropiadas se encuentran en la gama de alrededor de 0,01 mg/kg por día a alrededor de 0,5 mg/kg por día. Sin embargo las gamas citadas pueden variarse en mas o menos según las exigencias individuales.

25. EJEMPLO 1.

Se somete a reflujo en piperidina, durante 3 horas, 5 g de 1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazolidinona y 5 g de indol-3-aldehído. Se vierte la mezcla reaccional en 250 cc de agua, se agita durante 30 minutos, se

filtra, se lava con agua y se seca. Se obtienen 8,45 g de (E)-5-indol-3-ilmetileno-1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazolidinona.

El producto recristaliza en metanol en forma de agujas amarillas, punto de fusión 226,5-228°C.

<sup>1</sup>H r.m.n. (CD<sub>3</sub>COOD) delta 9,01(1H,S), 7,78(1H,m), 7,58<sub>3</sub>(1H,m), 7,30(2H,m), 6,87(1H,S), 3,33(3H,S), 3,22(3H,S), 3,13(3H,S).

Los datos siguientes se obtienen mediante espectrometría de masa de resolución baja.

M<sup>+</sup> 268 (61,9%), 253 (21,6%), 170 (23,7%), 169 (33,0%), 155 (pico de base), 128 (25,3%), 101 (19,1%).

EJEMPLO 2.

Una mezcla de 5,10 g de indol-3-carboxaldehído, 5,64 g de dimetilcreatinina y 60 cc de piperidina se calentó en reflujo durante 3 horas, se enfrió a la temperatura del ambiente y se vertió en 350 cc de agua. Se recogió el precipitado por filtración y se secó, lo que dió 8,2 g de sólido amarillo, punto de fusión 241-241,5°, que estuvo constituido por una mezcla 9:1 de isómeros E y Z. Calentando una solución del producto bruto en 2 litros de metanol y 100 cc de piperidina en reflujo durante 2 horas y separación de los disolventes se obtuvo una mezcla 1:1 de isómeros E y Z.

Una muestra de un gramo de la mezcla antes citada (relación 1:1 de isómeros) se dirigió con 20 cc de acetona caliente y se aplicó la porción soluble (565 mg) directamente a una columna de 15 g de gel de sílice preparado en acetato de etilo. La elución se llevó a ca-

- bo con acetona recogién dose fracciones de 20 cc. Se combinaron las fracciones 6, 7 y 8 (144 mg) y se cristalizaron en acetonitrilo, lo que dió 126 mg de (Z)-5-(indol-3-ilmetilen)-1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazo lidinona
5. en forma de un sólido amarillo pálido, punto de fusión 241-242°. La muestra analítica se recrystalizó en acetonitrilo, punto de fusión 241-242°. Espectro de masa e/r 268; UV (etanol al 95%): 229 nm (epsilon 22.400), 271 nm (9200); 365 nm (22.450); RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): delta 7,67 (s, 1H, H-2), 6,75 (s, 0,94 H, CH=C-CO, mayor<sup>+</sup>), 6,48 (s, 0,06 H, CH=COO, menor<sup>+</sup>).
- 10.

Datos correspondientes para el isómero E, que se aisló mediante cristalización de mezcla 9:1 de isómeros en metanol/cloruro de metileno: UV (etanol al 95%):

15. 232 nm (epsilon 20.600), 276 nm (6950) 394 nm (22.600); RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): delta 8,72 (ancho, 1H, H-2); 6,47 (s, 0,67 H, CH=C-CO, mayor<sup>+</sup>), 6,30 (s, 0,33 H, CH=C-CO, menor<sup>+</sup>).

20. <sup>+</sup>Atribuido a los isómeros del C=N-CH<sub>3</sub>.

EJEMPLO 3.

- Se calentó en reflujo, durante 24 horas, una mezcla de 4,77 g de 6-motilindol-3-carboxaldehido, 4,24 g de dimetilcreatina y 50 cc de piperidina. Se vir-
25. tió la suspensión enfriada en 250 cc de agua y el precipitado amarillo (7,0 g) se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en vacío. La recrystalización en acetonitrilo dió 4,50 g de (E)-5-(6motilindol-3-ilmetilen)-1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazolidinona, punto

de fusión 227-228°; o/m 282; UV (etanol al 95%): 233 nm (épsilon 23.600); 275 nm (8300), 392 nm (23.400); RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>3</sub>): delta 8.61 (s, 1H, H-2), 6,36 (ancho, 1H, -CH=C-CO).

5. EJEMPLO 4.

En forma convencional se prepararon pastillas de la composición siguiente:

	(E)-5-(indol-3-ilmetilén)-1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazolidinona	50 mg
10.	Lactosa	95 mg
	Almidón de maíz	100 mg
	Talco	4,5 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
	Peso total	250,0 mg

15. = . =

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

20. 1. Procedimiento para la preparación de 5-(indol-3-ilmetilén)-1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazolidinona opcionalmente 6-alquil substituida caracterizado porque se condensa indol-3-aldehído opcionalmente substituido en posición 6 por alquilo inferior con 1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazolidinona.

25. 2. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la (E)-5-(indol-3-ilmetilén)-1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazolidinona opcionalmente substituida en posición 6 por alqui-

lo inferior.

3. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se prepara la (E)-5-(indol-3-ilmetileno)-1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazolidinona.

4. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se prepara la (E)-5-(6-metilindol-3-ilmetileno)-1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazolidinona.

10. 5. Procedimiento para la preparación de 5-(indol-3-ilmetileno)-1,3-dimetil-2-metilimino-4-imidazolidinona opcionalmente 6-alquil substituida.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 10 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 25 FEB. 1978

p. a.

JAIME ISERN  
p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO