

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	480602	10 AI
21		
22	FECHA DE PRESENTACION	
	16 MAYO 1979	

(Case H-256/a)
PATENTE DE INVENCION

Concedido al Registro de acuerdo con el artículo 17 de la Ley de Patentes de 1977.

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
50053/77	1 Diciembre 1.977	Inglaterra
47 FECHA DE PUBLICIDAD	54 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 209/18 // A61K 31/40	española nº 475.565 de fecha 30-11-78
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE INDOL"		
71 SOLICITANTE (S)		
JOHN WYETH & BROTHER LIMITED		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire, Inglaterra		
72 INVENTOR (ES)		
John Leheup Archibald - Terence James Ward		
73 TITULAR (ES)		
JOHN WYETH & BROTHER LIMITED		
74 REPRESENTANTE		
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.		

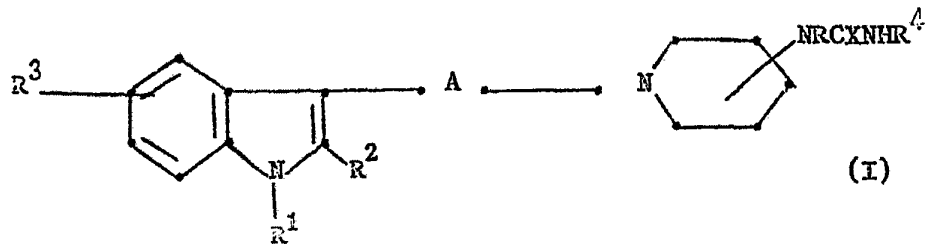
POOR
QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de indol, al procedimiento para su preparación y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

5. En la patente británica nº 1425354 de la peticionaria se describe y reivindica compuestos de la fórmula general:

10.



15.

20. y sus sales de adición de ácido y sales amónicas cuaternarias, en donde R representa hidrógeno o alquilo inferior, R¹ representa hidrógeno, alquilo inferior, arilo, alquilo inferior o arilo, R² representa hidrógeno, alquilo inferior o arilo, R³ representa hidrógeno, halógeno, alcoxilo inferior, aril-alcoxilo inferior, hidroxilo o alquilo inferior, R⁴ representa hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo con 5 a 7 átomos de carbono, aril-alquilo inferior, arilo (incluyendo arilo heterocíclico), o acilo, A representa un radical alquilénico, mono- o dioxo- o hidroxialquilénico con 1 a 5 átomos de carbono y X representa oxígeno o azufre.

25.

30.

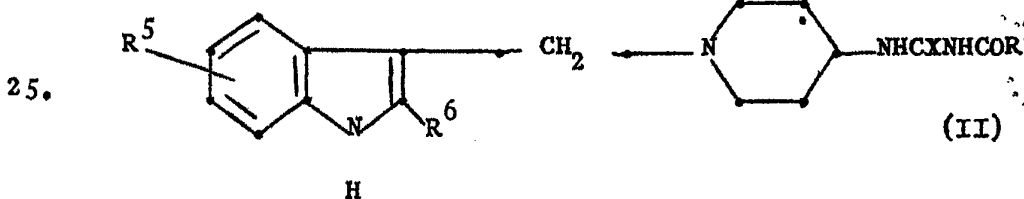
Según la patente británica de la peticio-
naria 1 425 354 los compuestos de la fórmula I exhiben ac-
tividad sobre el sistema cardiovascular, particularmente
actividad hipotensiva y/o anti-hipertensiva. Ahora se ha

5. descubierto, sorprendentemente, que ciertos compuestos com-
prendidos en la fórmula general I, pero no ejemplificados
en dicha patente británica, exhiben actividad psicotrópi-
ca medida por la inhibición de la absorción de 5-hidroxi-
triptamina en los pliegues del cerebro, al tiempo que po-
10. seen actividad hipotensora o anti-hipertensora muy reduci-
da en comparación con otros compuestos de la fórmula gene-
ral I. Por consiguiente los compuestos son valiosos como
antidepresivos. Así pues el presente invento se refiere a
estos compuestos y a su empleo.

15.

El presente invento proporciona, por con-
siguiente, nuevos compuestos de la fórmula II

20.



30.

y sus sales de adición de ácido amónicas cuaternarias

5. aceptables en farmacia, en donde R⁵ representa hidrógeno hidroxilo, alcoxilo inferior o alquilo inferior, R⁶ representa hidrógeno o alquilo inferior y R⁷ representa fenilo, alcoxi-fenilo inferior, halofenilo o tenilo y X representa oxígeno o azufre.

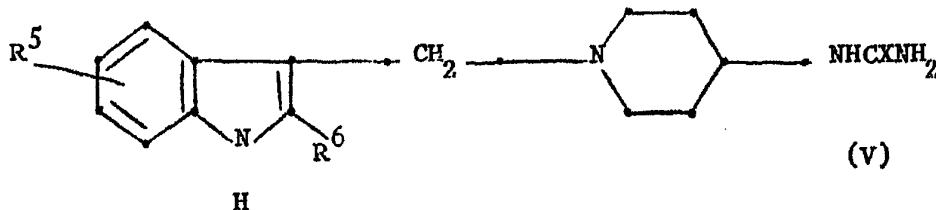
10. El término "inferior" en relación a los radicales de alquilo o alcoxilo aquí utilizados significa que el radical contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Usualmente estos radicales se prefieren cuando contienen de 1 a 4 átomos de carbono.

15. Ejemplos de radicales de alquilo inferior para R⁵ o R⁶ son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o iso-butilo. Ejemplos de radicales de alcoxilo inferior para R⁵ son metoxilo, etoxilo, propoxilo y butoxilo. Cuando R⁵ es hidroxilo o alcoxilo inferior éste se encuentra, de preferencia, en la posición 5.

20. Los compuestos preferido del invento son
1-I-(indol-3-ilmetil)piperid-4-il-3-benzoil-urea;
1-benzoil-3-I-(5 hidroxil-indol-3-il)metil)piperid-4-il-urea;
25. 1-I-(indol-3-ilmetil)piperid-4-il-3-(2-tenoil)-urea
y
1-I-(indol-3-ilmetil)piperid-4-il-3-benzoil-tiourea
y sus sales de adición de ácido.

En el invento se incluye un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula II y comprende la acilación de un compuesto de la fórmula V

5.



10.

utilizando un agente acilante que contiene el grupo COR^7 ; y si se desea, el aislamiento del producto como una sal de adición de ácido o amónica cuaternaria.

15.

Cuando se produce un compuesto de la fórmula (I) en donde R^5 representa alcoxilo inferior, la desalquilación en el compuesto hidroxílico correspondiente puede llevarse a cabo en forma conocida. En la patente británica 1.425.354 se describen, de forma general, métodos para

20.

la preparación de los compuestos de partida de la fórmula V.

25.

El invento incluye también las composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo un compuesto de la fórmula II tal como se ha definido anteriormente. El compuesto activo puede ser, si se desea, triturado finamente. En adición al ingrediente activo las composiciones contienen también un vehículo atóxico. Para la preparación de las composiciones farmacéuticas puede utilizarse cualquier vehículo apropiado conocido. En una composición de esta índole el vehículo puede ser un sólido, líquido o mezcla de un sólido con un líquido. Las composiciones en forma sólida incluyen polvos, pastillas y cápsulas. Un

30.

vehículo sólido puede ser una o mas sustancias que puede actuar también como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes suspensores, ligantes o agentes desintegradores de pastillas, puede ser también un material de

5. encapsulación. En los polvos el vehículo es un sólido

finamente dividido que se combina con el ingrediente activo finamente dividido. En las pastillas el ingrediente activo se mezcla con un vehículo que tiene las propiedades ligantes necesarias en proporciones apropiadas y se compacta

10. a la forma y tamaño deseados. Los polvos y pastillas contienen, de preferencia, de 5 a 99% y de preferencia de 10 a 80% del ingrediente activo.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento.

15. EJEMPLO 1

1- \bar{I} -(indol-3-ilmetil)piperid-4-il $\bar{7}$ -3-(2-tenoil)-urea

20. Se disolvió 1-(indol-3-ilmetil)-4-ureido-piperidina (0,4 g, 1,47 mmol) en una mezcla de piridina (10 cc) se adicionó dimetilformamida (4 cc) y cloruro de tenil-2-carbonilo (0,27 g, 1,84 mmol). Se dejó en reposo la solución a la temperatura del ambiente durante 5 días, adicionándose luego mas cloruro de tenil-2-carbonilo (0,27 g, 1,84 mmol). Al día siguiente se evaporaron los disolventes, lo que dió un aceite de color rojo intenso

25. del que precipitó el compuesto del epigrafe en forma del clorhidrato mediante la adición de metanol, punto de fusión 231-232°C (con ligera descomposición).

Hallado: C, 56,78; H, 5,69; N, 13,67; $C_{20}H_{22}N_4O_2S$.
HCl requiere C, 57,34; H, 5,53; N, 13,37.

30 EJEMPLO 2

1- \bar{I} -(indol-3-ilmetil)piperid-4-il $\bar{7}$ -3-benzoilurea

- Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero substituyendo cloruro de tenil-2-carbonilo por cloruro de benzoilo se obtiene 1- \bar{I} -(indol-3-ilmetil)-piperid-4-il $\bar{7}$ -3-benzoilurea, que se convierte en el clorhidrato, 3/4 hidrato, punto de fusión 261-262°C.
- 5.

EJEMPLO 3

1- \bar{I} -(5-metoxiindol-3-ilmetil)piperid-4-il $\bar{7}$ -3-benzoilurea

- En la forma general del ejemplo 1 se hace reaccionar, conjuntamente, 1-(5-metoxiindol-3-ilmetil)-4-ureidopiperidina y cloruro de benzoilo, lo que dá el compuesto del epígrafe, que se convierte en el clorhidrato 3/4 hidrato, punto de fusión 243-246°C.
- 10.

EJEMPLO 4

15. 1-benzoil-3- \bar{I} -(2-metilindol-3-ilmetil)piperid-4-il $\bar{7}$ urea

- En la forma general del ejemplo 1 se hace reaccionar, conjuntamente, 1-(2-metilindol-3-ilmetil)-4-ureidopiperidina y cloruro de benzoilo, lo que dá el compuesto del epígrafe, punto de fusión 209-211°C.
- 20.

Este puede convertirse en el clorhidrato, punto de fusión 180-181°C.

EJEMPLO 5

25. 3-(4-metoxibenzoil)-1-(1- \bar{I} indol-3-ilmetil $\bar{7}$ piperidi-4-il)urea

- Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero substituyendo cloruro de tenil-2-carbonilo por cloruro de 4-metoxibenzoilo se obtiene el compuesto del epígrafe y puede convertirse en la sal clorhidrato, punto de fusión 220-222°C.
- 30.

EJEMPLO 6

1- \overline{I} -indol-3-ilmetil)piperid-4-il $\overline{7}$ -3-benzoiltiourea

En la forma del ejemplo 1 se hace reaccionar, conjuntamente, 1-(indol-3-ilmetil)-4-tioureidopiperidina y cloruro de benzoilo, lo que dá el compuesto del epígrafe.

5.

Evaluación farmacológica

Se efectuó una comparación entre el compuesto preferido del invento, 1- \overline{I} -(indol-3-ilmetil)-piperid-4-il $\overline{7}$ -3-benzoil-urea (compuesto I) y uno de los compuestos preferido de la patente británica 1425354 o sea 1 benzoil-3- $\overline{1}$ -(2- $\overline{3}$ -indolil $\overline{7}$ etil)piperid-4-il/urea (compuesto II) que se describe en el ejemplo 3 de la patente 1425354. Este compuesto puede nombrarse también de forma alternativa, como X- $\overline{2}$ -($\overline{1}$ /indol-3-il/etil)piperid-4-il $\overline{7}$ -3-benzoil-urea.

10.

15.

Los resultados de estas pruebas muestran que ambos compuestos I y II son potentes inhibidores de la absorción de 5HT pero débiles inhibidores de absorción de noradrenalina. Sin embargo, en contraste al compuesto II, el compuesto I no induce marcada depresión del SNC en animales o reduce notablemente la presión sanguínea de ratas hipertensas. En adición el compuesto I no entagoniza el 5HT receptor post-sináptico in vitro.

20.

25.

Inhibición de noradrenalina y absorción de 5-hidroxitriptamina en los cortes del cerebro.

Los efectos de los compuestos de prueba sobre la absorción neuronal de la noradrenalina en los cortes del cortex cerebral preparado del cerebro de la rata se determina según el método descrito por Snyder, Green and Hendley, cinéticas de acumulación de H³-norepinefrina

30.

- en cortes de distintas regiones del cerebro de la rata (J. Pharm. Exp. Therap. 164: 90-102) 1968). Los efectos de los compuestos de prueba sobre la absorción de 5-hidroxitriptamina se obtiene de forma similar a excepción de que se utilizan H³ 5-hidroxitriptamina en lugar de H³ noradrenalina. Las curvas de concentración-respuesta se obtienen para el compuesto de prueba y para el agente estándar, imipramina. La potencia de cada compuesto de prueba se expresa en proporción a la que posee la imipramina. Así, pues, la relación de potencia para el compuesto de prueba.

Concentración molar de imipramina dando 50% de inhibición de absorción de NA (o 5HT)

15. Concentración molar del farmaco de prueba dando 50% de inhibición absorción de NA (o 5HT)

Resultados

20. COMPUESTO	Relación de potencia (imipramina. 1,0)	
	Noradrenalina	5-hidroxitriptamina
25. II	0,2	8,0
I	0,06	10,0

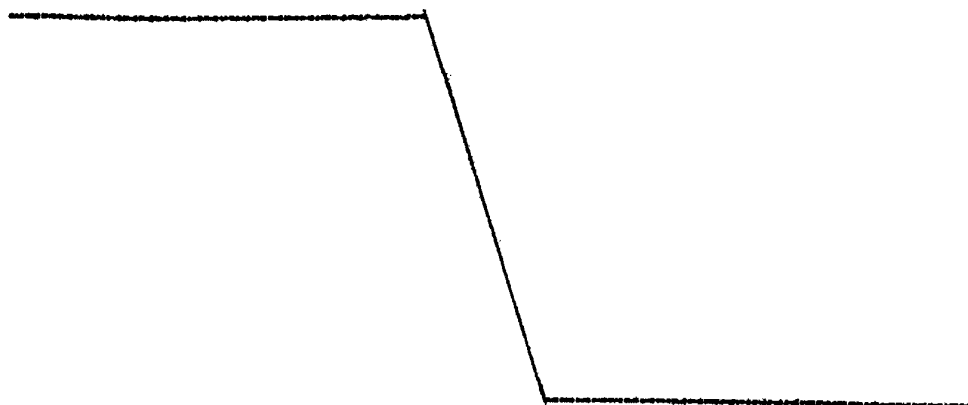
Ambos compuestos son potentes inhibidores de la absorción de 5-hidroxitriptamina y muy débiles inhibidores de absorción de noradrenalina.

30. ACTIVIDAD anti-hipertensiva

La actividad anti-hipertensiva se determina con el procedimiento siguiente.

- Se convirtieron en hipertensas ratas hembras mediante nefrectomía unilateral y la implantación s.c. de una pella conteniendo 30 mg de acetato de deoxicorticosterona. El agua de bebida se sustituye por solución salina normal ad lib durante las primeras cuatro semanas después de la preparación. La presión sanguínea se estabiliza a un nivel hipertensivo después de 6 semanas.
5. Se mide la presión sistólica indirectamente antes de la dosificación con un compuesto de prueba utilizando un transductor de impulsos neumáticos E y M y un registrador Devices MX2. A grupos de 4 ratas se administra por vía oral suspensiones o soluciones del compuesto de prueba
 10. en 0,5% de hidroxipropil-metil-celulosa, 0,9% de vehículo salino. Se registran de nuevo las presiones sanguíneas al cabo de 2, 6 y 24 horas y los resultados se expresan como un porcentaje de los valores pre-dosis comparado con los de un grupo similar de ratas que reciben el
 15. vehículo solo.
 - 20.

Resultado



	COMPUESTO	Dosis (Mg/Kg p.o.)	Tiempo (h.) después de dosificación	PS (control %)	RC (control %)	
5.	II	10	2	64 *	109 *	
			6	82	96	
			24	99	97	
		25		2	49 *	119
				6	53 *	104
				24	79 *	97
10.		50	2	51 *	105	
			6	51 *	90	
			24	62 *	96	
15.	I	50	2	90	101	
			6	102	98	
			24	106	84	

* Notablemente distinto de control

PS = presión sanguínea sistólica

RC = rata cardiaca

20. El compuesto II indujo una marcada reducción de la presión sanguínea pero el compuesto I no tuvo notable actividad.

25. En otro procedimiento para determinar la actividad anti-hipertensiva en ratas hipertensas, el compuesto II mostró marcada actividad, mientras que el compuesto I mostró una moderada actividad.

Actividad sobre el SMC (efecto sobre el comportamiento de ratones

30. Los compuestos de prueba se administraron oralmente a tres ratones (CF-1 14 a 24 gramos) con cada una

de las dosis siguientes: 400, 127, 40, y 12,7 mg/kg. Los animales se observaron durante dos horas durante cuyo tiempo se apreciaron signos de estimulación general (o sea actividad motora espontánea aumentada, hiperactividad sobre la estimulación táctil, contracción nerviosa), depresión general (o sea actividad motora espontánea disminuida, respiración disminuida) y actividad autonómica (o sea, miosis, midriasis, diarrea).

Resultados

10.

COMPUESTO	OBSERVACION	Dosis inferior (mg/kg p.o.) para inducir el efecto
15. II	Actividad decreciente	4,0
	Ataxia	127
	Catalepsia	400
	Respiración decreciente	400
	Fotosis	40
20. I	Actividad decreciente	400
	Ligera debilidad	400

25. El compuesto II induce signos de sedación a dosis considerablemente inferiores que las del compuesto I requeridas para inducir un efecto similar.

Actividad motora (comportamiento exploratorio en ratones)

Los compuestos de prueba se administraron i.p. a ratones (3 grupos de 4 por dosis) al tiempo 0.

30. Setenta y cinco minutos después se transfirieron los animales a cajas cuadradas dispuestas por debajo de las cabezas detec-

toras de monitores de actividad Aktograph. La actividad exploratoria de los ratones se contó sobre el siguiente periodo de 20 minutos.

Resultados

5.

COMPUESTO	DOSIS (mg/kg i.p.)	Señal de actividad exploratoria (des- viación estandard)
II	12,5	57,3 (14,1)
I	12,5	203,3 (16,3)
Control		265,0 (18,2)

10.

15.

El compuesto II originó una marcada reducción del comportamiento exploratorio, pero el compuesto I careció virtualmente de efecto.

Antagonismo 5HT in vitro

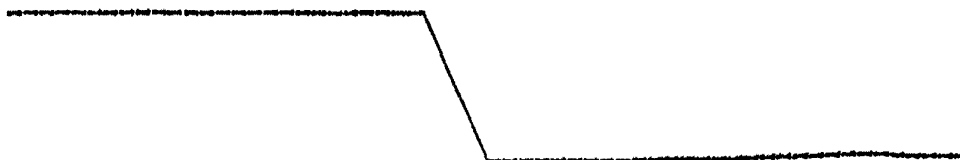
20.

A 10^{-6} M el compuesto II indujo un bloqueo no competitivo de la respuesta de unión de rata aislada frente a 5-hidroxitriptamina. A la misma concentración el compuesto I originó la preparación al relax, pero las respuestas a la administración subsiguiente de 5HT no se vieron afectadas.

25.

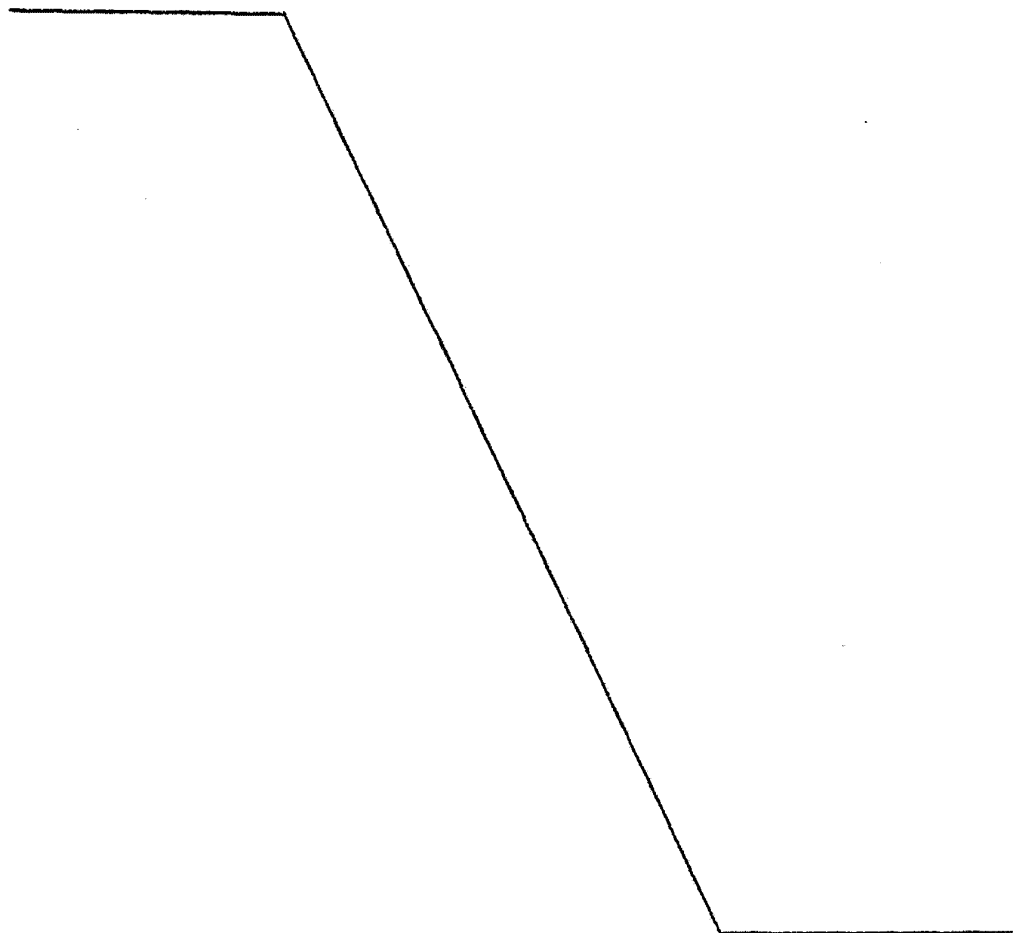
Otros resultados farmacológicos:

Inhibición de la absorción de noradrenalina o 5-hidroxitriptamina en los cortes del cerebro.



	COMPUESTO	Relación de potencia (imipramina = 1,0)	
		Noradrenalina	5-hidroxitriptamina
5.	Ejemplo 1	0,19	7,8
	Ejemplo 3	inactivo	3,2
	Ejemplo 4	0,16	0,8
	Ejemplo 5	0,06	5,0
10.	Ejemplo 6	-----	6,5

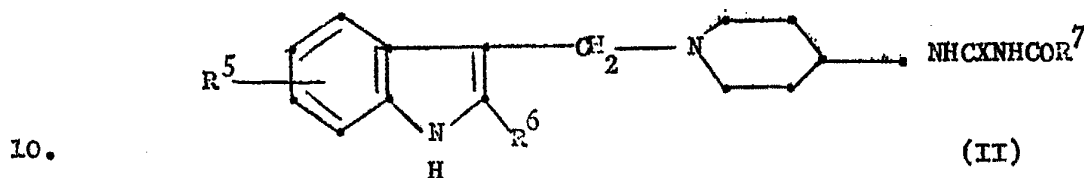
= 0 =



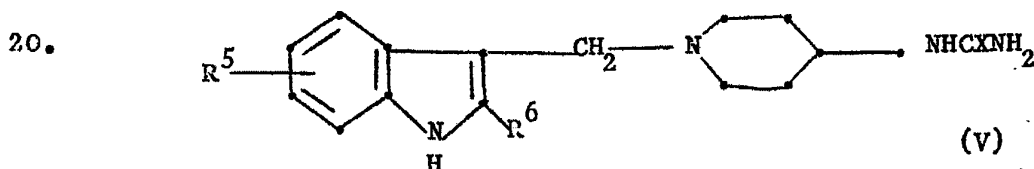
NOTA

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

5. 1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de indol, de la fórmula general II



15. o una sal de adición de ácido o amónico cuaternaria respectiva, en donde R⁵ representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior o alquilo inferior, R⁶ representa hidrógeno o alquilo inferior, y R⁷ representa fenilo, alcoxi-fenilo inferior, halofenilo, o tenilo y X representa oxígeno o azufre, caracterizado porque se acila un derivado de indol de la fórmula V



25. en donde R⁵, R⁶ y X tienen el significado antes indicado, con un agente acilante que contiene el grupo COR⁷ en donde R⁷ tiene el significado antes indicado y, si se desea, se aísla el producto de la fórmula II como una sal de adición de ácido o amónica cuaternaria.

30. 2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R⁵ en el material de partida es hidrógeno y R⁶ es hidrógeno.

3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, o reivindicación 2, caracterizado porque R^7 en el material de partida es fenilo o tenilo.

5. 4.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se prepara preferentemente 1- \bar{I} -(indol-3-ilmetil)-piperid-4-il $\bar{7}$ -3-benzoil-urea o una sal de adición de ácido respectiva.

10. 5.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque también preferentemente se prepara 1-benzoil-3- \bar{I} - \bar{I} -($\bar{5}$ -hidroxiindol-3-il $\bar{7}$ metil)piperid-4-il $\bar{7}$ -urea o una sal de adición de ácido respectiva.

15. 6.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque así mismo preferentemente se obtiene 1- \bar{I} -(indol-3-ilmetil)-piperid-4-il $\bar{7}$ -3-(2-tenoil)urea o una sal de adición de ácido respectiva.

20. 7.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque del mismo modo se obtiene preferentemente 1- \bar{I} -(indol-3-ilmetil)piperid-4-il $\bar{7}$ -3-benzoilticurea o una sal de adición de ácido respectiva.

25. 8.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de indol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

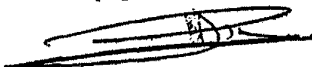
30. Madrid, a 16 MAYO 1979

P.a.

JAIME ISEÑE

1a

p. p.



Firmado: JESUS PICAZO