



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101993900295997
Data Deposito	15/04/1993
Data Pubblicazione	15/10/1994

Priorità	9208492.0
Nazione Priorità	GB
Data Deposito Priorità	

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

DERIVATI DI INDOLO; PROCEDIMENTI PER LA LORO PREPARAZIONE E LORO IMPIEGO IN MEDICINA.

RM93 A 000236

SIB 90053
CH178/IT

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal
titolo:

"DERIVATI DI INDOLO; PROCEDIMENTI PER LA LORO
PREPARAZIONE E LORO IMPIEGO IN MEDICINA"

della ditta italiana GLAXO S.p.A.

con sede in VERONA (ITALIA)

DESCRIZIONE

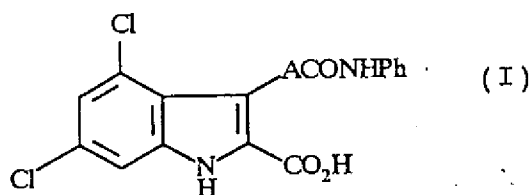
Questa invenzione si riferisce a nuovi derivati indolo, a procedimenti per la loro preparazione, a composizioni farmaceutiche che li contengono ed al loro impiego in medicina. In particolare, essa si riferisce a derivati di indolo che sono antagonisti potenti e specifici di ammino acidi eccitatori.

Il brevetto U.S.A. N° 4960786 riferisce che taluni noti derivati di indolo 2-carbossilici sono antagonisti di ammino acidi eccitatori. Lo EP-A 0396124 insegna anche che taluni derivati di indolo 2-carbossilici sono terapeuticamente efficaci nel trattamento di disturbi di CNS risultanti da danno neurotossico o malattie neurodegenerative.

E' stato trovato un nuovo derivato di 2-carbossiindolo avente una attività antagonista

molto potente e specifica in corrispondenza del sito di legame di glicina insensibile a stricnina localizzato sul complesso NMDA recettore.

Quindi, la presente invenzione fornisce un composto di formula (I)



in cui A rappresenta un gruppo etenile non sostituito nella configurazione trans (E), oppure un suo sale od estere metabolicamente labile.

Per l'impiego in medicina, i sali del composto di formula (I) saranno suoi sali fisiologicamente accettabili. Altri sali tuttavia possono essere utili nella preparazione del composto (I) o suoi sali fisiologicamente accettabili. Pertanto, se non viene indicato altrimenti, il riferimento a sali comprende sia sali di addizione con basi fisiologicamente accettabili che sali di addizione con basi non-fisiologicamente accettabili di composti di formula (I).

Sali di addizione con basi fisiologicamente accettabili adatti di composti di formula (I)

comprendono sali di metalli alcalini o di metalli alcalino terrosi quali sodio, potassio, calcio e magnesio e sali di ammonio formati con amminoacidi (per esempio lisina ed arginina) e basi organiche (per esempio procaina, fenilbenzilammina, etanolammina, dietanolammina ed N-metil glucosammina).

Si apprezzerà che il composto di formula (I) può venire prodotto in vivo dal metabolismo di un adatto profarmaco. Questi profarmaci possono essere ad esempio esteri metabolicamente labili fisiologicamente accettabili di composti della formula generale (I). Questi possono venire formati mediante esterificazione, per esempio di qualsiasi dei gruppi di acidi carbossilici nel composto progenitore di formula generale (I) con, dove appropriato, precedente protezione di qualsiasi altro gruppo reattivo presente nella molecola con successiva deprotezione, se necessario. Esempi di tali esteri metabolicamente labili comprendono esteri C₁₋₄alchilici, per esempio esteri metilici oppure etilici, esteri amminoalchilici sostituiti o non sostituiti (per esempio amminoetilici, 2,(N,N-dietilammino)etilici oppure esteri 2-(4-morfilino)etilici) oppure

acilossialchil esteri come acilossimetil oppure 1-acilossietil, per esempio pivaloilossimetil, 1-pivaloilossimetil, acetossimetil, 1-acetossietil, 1-metossi-1-metil-etilcarbonilossietil, 1-benzoilossietil, isopropossicarbonilossimetil, 1-isopropossicarbonilossietil, cicloesilcarbonilossimetil, 1-cicloesilcarbonilossietil estere, cicloesilossicarbonilossimetil, 1-cicloesilossicarbonilossietil, 1-(4-tetraidropirani-lossicarbonilossietil) oppure 1-(4-tetraidropirani-lossicarbonilossi)-etil estere.

Il composto di formula (I) e suoi sali ed esteri metabolicamente labili possono derivare da solvati, per esempio da idrati e la invenzione comprende questi solvati.

Sali preferiti di composti di formula (I) comprendono il loro sale di potassio e più particolarmente sale di sodio.

Esteri metabolicamente labili preferiti di composti di formula (I) comprendano esteri C₁₋₄alchilici, più particolarmente metilici oppure etilici, esteri ammino-alchilici, più particolarmente 2-(4'morfolino)etilici oppure esteri acilossialchilici, per esempio acetossi-metilpivaloilossimetilici, 1-cicloesilossi-

carbonilossietilici oppure 1-(4-teraidro-
piranilossicarbonilossi)etilici.

Il composto di formula (I) e, oppure suoi sali fisiologicamente accettabili sono antagonisti di ammino acidi eccitatori. Più particolarmente essi sono potenti antagonisti in corrispondenza del sito di legame di glicina insensibile a stricnina associato con il complesso NMDA recettore. Come tali essi sono potenti antagonisti del complesso NMDA recettore. Inoltre, i composti della invenzione mostrano un profilo vantaggioso di attività comprendente buona biodisponibilità e durata di azione. Questi composti sono pertanto utili nel trattamento o prevenzione di danno neurotossico o malattie neurodegenerative. Pertanto, i composti sono utili per il trattamento di danno neurotossico che segue un accesso cerebrale, accesso trombo-embolico, accesso emorragico, ischemia cerebrale, vasospasmo cerebrale, ipoglicemia, anesia, ipossia, anossia, arresto cardiaco per asfissia perinatale. I composti sono utili nel trattamento di malattie neuro degenerative croniche quali: malattia di Huntingdon, demenza senile di Alzheimer, sclerosi laterale ammiotrofica, tipo Acidaemia Glutarica,

demenza la infarto plurimo, stato epilettico, lesioni contusive (per esempio lesione del midollo spinale), neurodegenerazione indotta da infezione, (per esempio AIDS, encefalopatie), sindrome di Down, epilessia, schizofrenia, depressione, ansietà, dolore, vescica neurogenica, disturbi di vescica irritativi, farmaco-dipendenza, compresi sintomi di astinenza da alcool, cocaina, oppiati, nicotina, benzodiazepina.

L'azione potente e selettiva del composto della invenzione sul sito di legame di glicina insensibile a stricnina presente sul complesso NMDA recettore può venire facilmente determinata impiegando procedimenti di prova convenzionali. Pertanto, la capacità di legarsi in corrispondenza del sito di legame di glicina insensibile a stricnina è stata determinata impiegando il procedimento di Kishimoto H e Col., J Neurochem 1981, 37 1015-1024. La selettività dell'azione del composto della invenzione per il sito di glicina insensibile a stricnina è stata confermata in studi in corrispondenza di altri recettori di ammino acidi eccitatori noti ionotropici. Pertanto, il composto della invenzione è stato trovato mostrare poca o nessuna affinità per

recettore di acido cainico (cainato), recettore di acido propionico- α -ammino-3-idrossi-5-metil-4-isossazolo (AMPA) in corrispondenza del sito di legame di NMDA.

E' stato anche trovato che composti della invenzione inibiscono convulsioni indotte da NMDA in topi impiegando il procedimento di Chiamulera C e Col. Psychopharmacology (1990) 102, 551-552.

L'attività neuroprotettiva di composti della invenzione è stata anche dimostrata nella preparazione di occlusione di arteria cerebrale media in topi impiegando il procedimento descritto da Chiamulera C e Col., European Journal of Pharmacology 216 (1992) 335-336. Il composto fu attivo quando somministrato prima della ischemia o dopo la ischemia.

La invenzione fornisce pertanto l'impiego di un composto di formula (I) e, oppure suo sale fisiologicamente accettabile e suo estere metabolicamente labile per l'impiego in terapia e in particolare per l'uso come medicina per antagonizzare l'effetti di ammino acidi eccitatori sul complesso NMDA recettore.

L'invenzione fornisce anche l'impiego di un composto di formula (I) e, oppure un suo sale

fisiologicamente accettabile o suo estere metabolicamente labile per la produzione di un medicamento per antagonizzare gli effetti di ammino acidi eccitatori sul complesso NMDA recettore.

Secondo un altro aspetto, la invenzione fornisce anche un metodo per antagonizzare gli effetti di ammino acidi eccitatori sul complesso NMDA recettore comprendente la somministrazione ad un paziente in necessità di ciò di una quantità antagonista di un composto di formula (I) e, oppure un suo sale fisiologicamente accettabile o suo estere metabolicamente labile.

Si apprezzerà da quelli esperti nel campo che il riferimento qui a trattamento si estende a profilassi nonché al trattamento di malattie o sintomi stabiliti.

Si apprezzerà inoltre che la quantità di un composto della invenzione richiesta per l'uso nel trattamento varierà con la natura della condizione in trattamento, la via di somministrazione e l'età e condizione del paziente e dipenderà alla fine dal giudizio del medico curante. In generale, tuttavia, dosi impiegate per il trattamento di esseri umani adulti saranno

tipicamente nel campo da 2 ad 800 mg per giorno, a seconda della via di somministrazione.

Pertanto, per la somministrazione parenterale, una dose giornaliera sarà tipicamente nel campo da 20 a 100 mg, preferibilmente da 60 ad 80 mg per giorno. Per la somministrazione orale, una dose giornaliera sarà tipicamente nel campo da 200 ad 800 mg, per esempio da 400 a 600 mg per giorno.

La dose desiderata può venire presentata convenientemente in una dose singola oppure come dosi suddivise somministrate ad intervalli appropriati, per esempio come 2, 3, 4 o più sottomultipli per giorno.

Mentre è possibile, per l'impiego in terapia, che un composto della invenzione possa venire somministrato come sostanza chimica grezza, è preferibile presentare l'ingrediente attivo come formulazione farmaceutica.

La invenzione fornisce pertanto una formulazione farmaceutica comprendente un composto di formula (I) od un suo sale farmaceuticamente accettabile o suo estere metabolicamente labile insieme con uno o più veicoli farmaceuticamente accettabili per tale scopo e, facoltativamente,

altri ingredienti terapeutici e, oppure profilattici. Il veicolo (veicoli) deve essere "accettabile" nel senso di essere compatibile con gli altri ingredienti della formulazione e non dannoso al ricevitore della formulazione.

Le composizioni della invenzione comprendono quelle in una forma specialmente formulata per somministrazione orale, buccale, parenterale, inalazione od insuflamento, impianto, rettale.

Viene preferita la somministrazione parenterale.

Compresse e capsule per somministrazione orale possono contenere eccipienti convenzionali quali agenti leganti, per esempio sciroppo, acacia, gelatina, sorbitolo, adragante, mucillagine di amido oppure polivinilpirrolidone; riempitivi, per esempio lattosio, zucchero, cellulosa microcristallina, amido di mais, fosfato di calcio oppure sorbitolo; lubrificanti, per esempio stearato di magnesio, acido stearico, talco, polietilenglicole oppure silice; disintegranti, per esempio amido di patate oppure amido glicolato di sodio, oppure agenti bagnanti quali lauril solfato di sodio. Le compresse possono venire ricoperte secondo metodi ben noti

nel campo. Preparati liquidi orali possono essere sotto forma ad esempio di sospensioni, soluzioni acquose oppure oleose, emulsioni, sciroppi od elisir oppure possono venire presentati come prodotto secco per la costituzione con acqua od altro adatto veicolo prima dell'uso. Questi preparati liquidi possono contenere additivi convenzionali quali agenti sospendenti, per esempio sciroppo di sorbitolo, metil cellulosa, sciroppo di glucosio/zucchero, gelatina, idrossietil cellulosa, carbossimetil cellulosa, gel di stearato di alluminio oppure grassi commestibili idrogenati; agenti emulsionanti, per esempio lecitina, sorbitan monooleato oppure acacia; veicoli non acquosi (che possono comprendere oli commestibili), per esempio olio di mandorle, olio di noci di cocco frazionato, esteri oleosi, propilen glicole od alcool etilico; e conservanti, ad esempio metil oppure propil p-idrossibenzoati od acido ascorbico. Le composizioni possono anche venire formulate come supposte, per esempio contenenti convenzionali basi suppositorie come burro di cacao od altri gliceridi.

Per la somministrazione buccale la

composizione può prendere la forma di compresse o losanghe formulate in maniera convenzionale.

La composizione secondo la invenzione può venire formulata per somministrazione parenterale mediante iniezione od infusione continua. Formulazioni per iniezione possono venire presentate in forma di dose unitaria in fiale oppure in contenitori per più dosi con l'aggiunta di un conservante. Le composizioni possono prendere forme quali di sospensioni, soluzioni oppure emulsioni in veicoli oleosi od acquosi e possono contenere agenti di formulazione come agenti sospendenti, agenti stabilizzanti e oppure disperdenti. In altra maniera, l'ingrediente attivo può essere sotto forma di polvere per la costituzione con un veicolo adatto, per esempio acqua sterile, esente da pirogeni, prima dell'uso.

Per la somministrazione mediante inalazione i composti secondo la invenzione vengono convenientemente erogati sotto forma di presentazione di spruzzo aerosol da confezioni pressurizzate, con l'impiego di un adatto propellente, quale diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dicloro-tetrafluoroetano, diossido di carbonio od altro propellente adatto

quale diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, diossido di carbonio od altro gas adatto, oppure da un nebulizzatore. Nel caso di un aerosol pressurizzato, l'unità di dosaggio può venire determinata fornendo una valvola per erogare una quantità dosata.

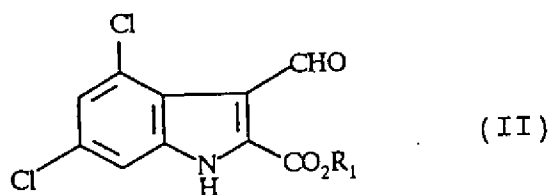
In altra maniera, per la somministrazione mediante inalazione od insufflamento, i composti secondo la invenzione possono prendere la forma di una composizione di polvere secca, per esempio un miscuglio di polvere del composto con un veicolo adatto quale lattosio oppure amido. La composizione di polvere può venire presentata in forma di dose unitaria ad esempio in capsule oppure cartucce ad esempio di gelatina, oppure in confezioni blister dalle quali la polvere può venire somministrata con l'aiuto di un inalatore od insufflatore.

La composizione secondo la invenzione può anche venire formulata come preparato di deposito. Queste formulazioni a lunga azione possono venire somministrate mediante impianto (per esempio sottocutaneo oppure intramuscolare) oppure mediante iniezione intramuscolare. Così, per esempio, i composti della invenzione possono

venire formulati con adatti materiali polimerici oppure idrofobi (per esempio come emulsione in un olio accettabile) oppure resine scambiatrici di ioni, oppure come derivati difficilmente solubili, per esempio come sale difficilmente solubile.

Le composizioni secondo la invenzione possono contenere fra 0,1 e 99% dell'ingrediente attivo, convenientemente da 30 a 95% per compresse e capsule e da 3 a 50% per preparati liquidi.

Il composto di formula (I) e suoi sali od eteri metabolicamente labili possono venire preparati mediante reazione dell'indolo (II) in cui R_1 è un gruppo di protezione di carbossile



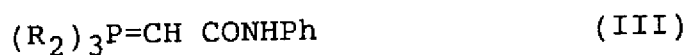
con un ilide di fosforo capace di convertire il gruppo CHO a gruppo ACONHPh seguito quando necessario oppure desiderato da una o più delle seguenti operazioni:

- (1) eliminazione del gruppo di protezione di carbossile.
- (2) conversione di un composto in cui R_1 è un atomo di idrogeno od un gruppo di

protezione di carbossile ad un suo sale od estere metabolicamente labile.

Gruppi di R_4 di protezione di carbossile adatti comprendo i gruppi allile, alchile, tricloroalchile, trialchilsililalchile od arilmetile come benzile, nitrobenzile oppure tritile.

In una esecuzione di questo procedimento, la reazione può venire effettuata impiegando un ilide di fosforo di formula (III)



in cui R_2 è un gruppo alchile oppure fenile.

La reazione viene effettuata in un solvente aprotico quale acetonitrile oppure un etere quale 1,4-diossano e preferibilmente con riscaldamento ad esempio di 40 fino a 120°C.

Il gruppo R_1 di protezione di carbossile può venire eliminato mediante procedimenti convenzionali noti per eliminare tali gruppi. Pertanto, il gruppo R_1 può venire eliminato mediante idrolisi impiegando un idrossido di metallo alcalino, per esempio idrossido di litio in un solvente quale etanolo, seguito, quando necessario oppure desiderato, dall'aggiunto di un acido adatto, per esempio acido cloridrico per

dare il corrispondente acido carbossilico libero.

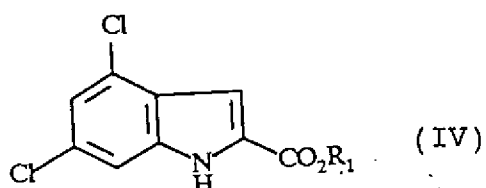
Sali fisiologicamente accettabili di composti di formula (I) possono venire preparati trattando l'acido con la base appropriata, per esempio idrossido di metallo alcalino oppure alcalino terroso in un solvente appropriato quale un alcanolo, per esempio metanolo.

Esteri metabolicamente labili di composti di formula (I) possono venire preparati mediante esterificazione del gruppo di acido carbossilico od un suo sale oppure mediante trans esterificazione impiegando procedimenti convenzionali. Così, per esempio, esteri acilossi alchilici possono venire preparati facendo reagire l'acido carbossilico libero od un suo sale con l'appropriato acilossialchil alogenuro in un solvente adatto quale dimetilformammide. Per la esterificazione del gruppo carbossilico libero questa reazione viene preferibilmente effettuata in presenza di un alogenuro di ammonio quaternario quale cloruro di tetrabutylammonio oppure cloruro di benziltriethylammonio.

Esteri ammino alchilici possono venire preparati mediante trans esterificazione di un corrispondente estere alchilico, per esempio

estere metilico oppure etilico mediante reazione con il corrispondente amminoalcanolo ad una temperatura elevata, per esempio 50-150°C.

Composti di formula (II) possono venire preparati trattando l'indolo (IV)



in cui R_1 ha i significati definiti sopra con N-metilformanilide ed ossicloruro di fosforo in un solvente quale 1,2-dicloroetano.

Gli indoli di formula (IV) sono composti noti oppure possono venire preparati mediante metodi analoghi a quelli descritti per i composti noti.

Perché la invenzione possa venire più completamente compresa vengono dati gli esempi che seguono a solo titolo di illustrazione.

Negli intermedi ed esempi se non viene indicato altrimenti:

I punti di fusione (p.f.) sono stati determinati su un apparecchio per punto di fusione Gallenkamp e sono non corretti. Tutte le temperature si riferiscono a gradi C. Spettri infrarossi sono stati misurati su uno strumento

FT-IR. Gli spettri di risonanza magnetica protonica ($^1\text{H-NMR}$) sono stati registrati a 300 MHz, gli spostamenti chimici sono riferiti in ppm a valle (d) da Me_4Si , usato come standard interno, e vengono dati come singoletti (s), doppietti (d), doppietti di doppietti (dd), tripletti (t), quartetti (q) oppure multipletti (m). cromatografia in colona è stata effettuata su gel di silice (Merck AG DARMSTAADT, Germania). Nel testo vengono usate le abbreviazioni seguenti: EA=etil acetato, CH=cicloesano, DCM=diclorometano, DBU=1,8 diazabicyclo [5.4.0]undec-7-ene. DMF=N,N-dimetilformammide, MeOH=metanolo. Tlc si riferisce a cromatografia in strato sottile su piatti di silice. Le soluzioni sono state essiccate su solfato di sodio anidro.

Intermedio I

Etil 4,6-dicloroindol-2-carbossilato

Ad una soluzione di etil piruvato (2,05 ml) in etanolo assoluto (38 ml), è stato aggiunto lentamente con energica agitazione acido solforico concentrato (0,5 ml). Il miscuglio risultante è stato agitato a 23°C per 10 minuti, poi è stato aggiunto a dosi cloridrato di diclorofenil-idrazina (4 g). Il miscuglio è stato riscaldato a

riflusso per 4 ore, raffreddato fino a 23°, versato in acqua fredda (500 ml) ed estratto con etere dietilico (3 x 300 ml). Gli strati organici sono stati separati ed essiccati. Il solvente è stato evaporato sotto pressione ridotta per dare l'estere etilico di acido 2-(3,5-diclorofenilidrazone)propionico come solido giallo (5 g; tlc DCM, $R_f=0,79, 0,47$) in miscuglio di isomeri E e Z. Il solido è stato aggiunto ad acido polifosforico (20 g) con agitazione ed il miscuglio è stato riscaldato a 45° per 20 minuti per dare un prodotto bruno che è stato cristallizzato da etanolo al 95% (300 ml) per ottenere il composto del titolo come solido bruno-giallo (3,3 g; p.f. 180°; Tlc DMC, $R_f=0,54$). IR(CDCl₃) $V_{max}(cm^{-1})$ 3440(NH), 1772-1709(C=O). ¹H-NMR(CDCl₃) 9,00(s), 7,28(d), 4,42(q), 1,42(t).

Intermedio II

Etil 3-formil-4,6-dicloroindol-2-carbossilato

Una soluzione di N-metil formanilide (5,19 g) ed ossicloruro di fosforo (5,53 g) è stata agitata a 23° per 15 minuti. Sono stati aggiunti 1,2-dicloroetano (60 ml) ed intermedio I (6 g) e la sospensione risultante è stata agitata ad 80° per 6 ore. Il miscuglio di reazione è stato versato in

una soluzione acquosa al 50% di acetato di sodio (300 ml) per dare, mediante filtrazione, il composto del titolo come solido giallo (4,1 g; tlc EA/CH:4/6, $R_f=0,4$).

IR(Nujol) $V_{\max}(\text{cm}^{-1})$ 1726 (C=O), 1663 (C=O), 1556 (C=C), 2725-2669 (CH). $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})$ 13,15(s), 10,60(s), 7,54(d), 7,40(d), 4,43(q), 1,36(t).

Esempio 1

(E) Etil-3-[2-(fenilcarbammoil)etenil]-4,6-dicloroindol-2-carbossilato

DBU (319 mg) è stato aggiunto ad una sospensione agitata di fenilcarbammoilmetil trifenilfosfoniobromuro (1 g) in acetonitrile (10 ml) sotto azoto. L'agitazione è stata continuata a 0° per 15 minuti poi è stato aggiunto l'intermedio secondo (680 mg) ed il miscuglio è stato trattato a ricadere per 6 ore. Dopo la diluizione con diclorometano (15 ml) il precipitato formato è stato raccolto mediante filtrazione fornendo il composto del titolo (380 mg; tlc EA/CH:3/7, $R_f=0,5$) come un solido bianco.

IR(Nujol) $V_{\max}(\text{cm}^{-1})$ 3305-3288(NH), 1678-1662(C=O), 1627-1601(C=C). $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})$ 12,61(s), 10,20(s),

8,27(d), 7,73(d), 7,52(d), 7,36-7,30(m), 7,06(m),
6,77(d), 4,39(q), 1,36(t).

Esempio 2

(E) acido 3-[2-(fenilcarbammoil)etenil]-4,6-
dicloroindol-2-carbossilico

Ad una soluzione dell'esempio 1 (250 mg) in etanolo (2,5 ml) è stato aggiunto idrossido di litio (104 mg) a 23°. La reazione è stata agitata a 50° per 6 ore poi il solvente è stato evaporato ed il residuo sciolto in acqua (5 ml). Lo strato acquoso è stato acidificato con acido cloridrico 1N finché è precipitato un solido bianco. Quest'ultimo è stato raccolto mediante filtrazione ed essiccato per dare il composto del titolo come solido bianco (230 mg).

IR(nujol) $V_{\max}(\text{cm}^{-1})$ 3402-3281-3192 (OH, NH), 1661(C=O), 1607-1579 (C=C). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 12,4(s), 10,1(s), 8,50(d), 7,74(d), 7,48(s), 7,27(t), 7,16(s), 7,11(d), 6,99(t).

Esempio 3

(E) sale sodico di acido 3-[2-(fenilcarbammoil)
etenil]-4,6-dicloroindol-2-carbossilico

Metanolo è stato aggiunto a gocce ad una sospensione di acido (E) 3-[2-(fenilcarbammoil)etenil]-4,6-dicloroindol-2-carbossilico, 200 mg,

in idrossido di sodio 0,5M (1,01 ml) finché è stata ottenuta una soluzione limpida. Dopo 15 minuti di agitazione, la soluzione è stata evaporata fino a secco ed il residuo è stato essiccato a 50° per 12 ore per dare il composto del titolo come un solido bianco (150 mg).

IR(nujol) $V_{\max}(\text{cm}^{-1})$ 3404-3126-(NH), 1624(C=O), 1600 (C=C). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 11,9(s), 10,06(s), 8,59(d), 7,75(d), 7,44(d), 7,27(t), 7,21(d), 7,10(d), 6,98(t).

Esempio 4

(E)-2-[-2-(N,N-dietilammino)etil]3-[2-(fenilamminocarbonil)etenil]-4,6-dicloroindol-2-carbossilato

(E) etil-3-[2-(fenilcarbammoil)etenil]-4,6-dicloroindol-2-carbossilato (0,3 g) ed N,N-dietiletanolammina (1,3 g) sono stati agitati per 20 minuti prima dell'aggiunta del carbonato di sodio (0,078 g) ed il miscuglio è stato riscaldato a 70° per 24 ore. La soluzione è stata concentrata sotto vuoto ed il residuo lasciato riposare durante la notte dando come risultato un precipitato bianco. Filtrazione e cristallizzazione da etil acetato hanno fornito il composto del titolo (0,13 g; R_f 0,65=DCM/MeOH:8,2)

come un solido bianco.

¹H-NMR (DMSO) 12,52(s), 10,18(s), 8,22(d), 7,70(d), 7,50(d), 7,32(d), 7,31(t), 7,04(t), 6,73(d), 4,36(t), 2,75(t), 2,49(q), 0,90(t).

Esempio 5

(E) 2-[4-(-2'N-morfolino)etil]3-[2-fenilammino-carbonil)etenil]-4,6-dicloroindol-2-carbossilato

Un miscuglio di (E) etil-3-[2-(fenil-carbammoil)etenil]-4,6-dicloroindol-2-carbossilato (400 mg), 4-(2-idrossietil)morfolina (7 ml) ed acido p-toluensolfonico (15 mg) è stato agitato a 130° per 120 ore. Il miscuglio è stato diluito con acqua ed estratto con etil acetato (3 x 10 ml). Gli estratti organici sono stati essiccati, concentrati ed il precipitato è stato raccolto per dare il composto del titolo come solido bianco (110 mg R_f 0,51=DCM/MeOH:9/1, p.f.=266-267°).

¹H-NMR (DMSO) 10,21(s), 8,28(d), 7,75(d), 7,56-7,35(d,d), 7,35(t), 7,08(t), 6,74(d), 4,46(t), 3,54(m), 2,43(m), 2,70(t).

Esempio 6

(a) (E)-2-(t-butilcarbonilossimetil)3-[2-(fenil-amminocarbonil)etenil]-4,6-dicloroindol-2-carbossilato

L'esempio 2 (200 mg) è stato sciolto in DMF

(4 ml) ed è stato aggiunto cloruro di tetrabuttilammonio (168 mg). Dopo agitazione per 0,5 ore, è stato aggiunto a gocce clorometilpivalato (118 mg) e la reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 48 ore. Il miscuglio è stato diluito con acqua ed estratto con etil acetato (2 x 100 ml). Lo strato organico è stato lavato con salamoia, essiccato ed evaporato per dare un prodotto grezzo che è stato purificato mediante cromatografia flash per dare il composto del titolo come solido giallo (190 mg), p.f.=205°.

IR(nujol) $V_{\max}(\text{cm}^{-1})$. 3383-3308 (NH), 1747 (C=O), 1688 (C=O), 1634-1603 (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 12,75(s), 10,22(s), 8,22(d), 7,73(d), 7,54(d), 7,36(d), 7,33(t), 7,07(t), 6,79(d), 6,02(s), 1,15(s).

Impiegando il medesimo procedimento generale sono stati preparati i composti che seguono:

(b (E)-2-[1-(tetraidro-4-piran-4-ilossi-carbonilossi)etil]3-[2-(fenilamminocarbonil)etenil]-4,6-dicloroindol-2-carbossilato

Dall'esempio 2 (200 mg) in DMF secco (11 ml) cloruro di benziltriethylammonio (178 mg) ed 1-(tetraidro - 4 - H-piran-4-ilossicarbonilossi)etil cloruro (244 mg) dopo 4 giorni di agitazione a

temperatura ambiente è stato ottenuto il composto del titolo come solido giallo (209 mg), p.f.=209°. IR(nujol) $V_{\max}(\text{cm}^{-1})$ 3300 (NH), 1749 (C=O), 1730 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 12,73(s), 10,22(s), 8,21(d), 7,72(d), 7,53(d), 7,34(d), 7,32(t), 7,05(t), 6,90 (q), 6,76(d), 4,76(m), 3,72(m), 1,87-1,53(m), 1,61(d).

(c) (E)-2[1-(cicloesilossicarbonilossi)etil]3-[2-(fenilamminocarbonil)etenil]-4,6-dicloroindol-2-carbossilato

Dall'esempio 2 (200 mg) in DMF secco (8 ml), cloruro di benziltriethylammonio (178 mg) ed 1-(cicloesilossicarbonilossi)etil cloruro (242 mg), dopo 0,5 ore di agitazione a temperatura ambiente, il composto del titolo è stato ottenuto come solido giallo (170 mg), p.f.=125°.

IR(nujol) $V_{\max}(\text{cm}^{-1})$ 3300 (NH), 1730 (C=O).

$^1\text{H,NMR}$ (DMSO) 12,71(s), 10,21(s), 8,21(d), 7,71(d), 7,51(d), 7,36-7,26(m), 7,05(t), 6,85(q), 6,76(d), 4,54(m), 1,79(m), 1,51-1,1(m), 1,6(d).

(d) (E)-2[1-(metossicarbonilmetil)3-[2-(fenilamminocarbonil)etenil]-4,6-dicloroindol-2-carbossilato

Dall'esempio 2 (200 mg) in DMF secco (4 ml),

cloruro di tetrabutylammonio (168 mg) e metil cloroacetato (85 mg), dopo 48 ore di agitazione a temperatura ambiente il composto del titolo è stato ottenuto come solido biancastro (210 mg).

p.f.=241-242°.

IR(nujol) $V_{\max}(\text{cm}^{-1})$ 3348(NH), 1749(C=O), 1672(C=O), 1634-1610 (C=C).

$^1\text{H,NMR}$ (DMSO) 12,8(s), 10,21(s), 8,28(d), 7,72(d), 7,54(d), 7,38-7,28(m), 7,06(t), 6,48(d), 5,02(s), 3,73(s).

Esempi di farmacia

A. Capsule/compresse

Ingrediente attivo	200,0 mg
Amido 1500	32,5 mg
Cellulosa microcristallina	60,0 mg
Sodio croscarmellose	6,0 mg
Stearato di magnesio	1,5 mg

L'ingrediente attivo viene mescolato con gli altri eccipienti. La miscela può venire usata per riempire capsule di gelatina oppure compressa per formare compresse impiegando punzoni appropriati. Le compresse possono venire ricoperte impiegando tecniche e ricoprimenti convenzionali.

B. Compressa

Ingrediente attivo	200,0 mg
Lattosio	100,0 mg
Cellulosa microcristallina	28,5 mg
Povidone	25,0 mg
Sodio croscarmellose	6,0 mg
Stearato di magnesio	1,5 mg

L'ingrediente attivo viene mescolato con lattosio, cellulosa microcristallina e parte del sodio croscarmellose. La mescola viene granulata con povidone dopo la dispersione in un solvente adatto (cioè acqua). Il granulo, dopo l'essiccamento e lo sminuzzamento viene mescolato con i rimanenti eccipienti. La mescola può venire pressata impiegando punzoni appropriati e le compresse ricoperte impiegando tecniche e ricoprimenti convenzionali.

C. Formulazione per iniezione

Ingrediente attivo	0,1-7,00 mg/ml
Sodio fosfato	1,0-50,00 mg/ml
NaOH quanto basta al	
pH desiderato (campo 3-10)	
acqua per iniezione quanto	
basta ad	1 ml
La formulazione può venire confezionata in	

vetro (fiale) con un tappo di gomma (fiale, siringhe) ed una sovra sigillatura di plastica/metallo (le fiale soltanto).

D. Polvere secca per la costituzione con un veicolo adatto

Ingrediente attivo	0,1-100,00 mg
Mannitolo quanto basta a	0,2-5,00 mg

Confezionata in fiale di vetro oppure siringhe, con un tappo di gomma e (le fiale soltanto) una sovra-sigillatura di plastica/metallo.

E. Cartucce per inalazione

	mg/cartuccia
Ingrediente attivo (micronizzato)	5,00
Lattosio fino a	25,00

L'ingrediente attivo viene micronizzato in un molino ad energia di fluido fino ad un campo di fini grandezze di particelle prima del mescolamento con lattosio del tipo per pastigliatura normale in un mescolatore ad energia elevata. La miscela di polvere viene introdotta in un contenitore per dose unitaria appropriato come blister oppure capsula per l'impiego in un

dispositivo adatto di inalazione oppure insufflamento.

L'affinità del composto della invenzione per sito di legame di glicina insensibile a tricinina è stata determinata impiegando il procedimento di Kichimoto H. e Col., J. Neurochem 1981, 37, 1015-1024. In questa prova è stato trovato che il composto dell'esempio 2 aveva un valore di pKi di 8,5.

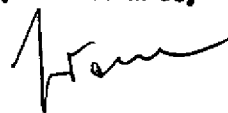
La capacità di composti della invenzione di inibire convulsioni indotte da NMDA nel topo è stata determinata impiegando il procedimento di Chiamulera C e Col., Psychopharmacology 1990, 102, 551-552. In questa prova la capacità del composto di inibire attacchi generalizzati indotti da una iniezione intracerebroventricolare di NMDA in topi è stata esaminata ad un certo numero di livelli di dose. Da questi risultati è stata calcolata la dose richiesta per proteggere 50% degli animali dall'effetto convulsivo dello NMDA. Questo, espresso come mg/kg, è riferito come valore ED₅₀.

Risultati rappresentativi ottenuti per composti della presente invenzione quando somministrati mediante somministrazione endovenosa ed orale sono dati nella tabella che segue.

Esempio N°	ED ₅₀	mg/kg
	iv	po
1	0,7	0,3-1
3	0,06	5,98
5	0,3	3,2
6	0,3	10

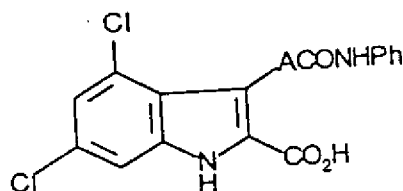
I composti della invenzione sono essenzialmente non tossici a dosi terapeuticamente utili. Così, per esempio, il composto dell'esempio 3 non ha prodotto effetti secondari sfavorevoli quando somministrato a ratti e topi a dosi di 3-30 mg/kg per via endovenosa oppure 30-300 mg/kg per via orale.

Gilberto Tonon
(Isr. Albo n. 83)



RIVENDICAZIONI

1. Composto di formula (I)



(I)

in cui A rappresenta un gruppo etenile non sostituito nella configurazione trans (E) od un suo sale fisiologicamente accettabile od estere metabolicamente labile.

2. Composto come rivendicato nella rivendicazione 1, in cui il suo sale fisiologicamente accettabile è il sale di sodio.

3. Composto come rivendicato nella rivendicazione 1, in cui l'estere metabolicamente labile è l'estere etilico.

4. Composto come rivendicato nella rivendicazione 1, in cui l'estere metabolicamente labile è l'estere 2-(4-morfolino)etilico.

5. Composti come rivendicati in qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4 per l'impiego in terapia.

6. Impiego di un composto come rivendicato in

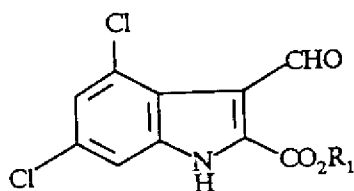
qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4 nella produzione di un medicamento per antagonizzare gli effetti di ammino acidi eccitatori sul complesso NMDA recettore.

~~7. Metodo di trattamento di un mammifero compreso l'uomo per condizioni in cui antagonizzare gli effetti di ammino acidi eccitatori sul complesso NMDA recettore sia di vantaggio terapeutico comprendente l'operazione di somministrare una quantità efficace di un composto come rivendicato in qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4.~~

*eliminare
v. nota SIB
29/7/96*

~~* 7/8. Composizione farmaceutica comprendente un composto di qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4 in miscuglio con uno o più veicoli od eccipienti fisiologicamente accettabili.~~

~~* 8/9. Procedimento per preparare il composto come definito nella rivendicazione 1, il quale comprende l'operazione di fare reagire l'indolo (II) in cui R_1 è una protezione di carbossile,~~



** vedi nota del 29/7/96*

con un ilide di fosforo capace di convertire il gruppo CHO a gruppo ACONHPh seguito, quando necessario oppure desiderato, da una o più delle seguenti operazioni:

- (1) eliminazione del gruppo di protezione di carbossile
- (2) conversione del composto risultante di formula (I) o di suo derivato con carbossile protetto ad un suo sale od estere metabolicamente labile.

p.p. GLAXO S.p.A.

Gilberto Tonon
(Iscr. Albo n. 83)

