

417333

417333

15 SEP

P.- 54.974

n/nº 1549 E



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en ESPAÑA

FG 1-7-75

Por VEINTI años

Int. Cl.: CO7D//A61K

a nombre de ROUSSEL-UCIAF

sociedad anónima francesa

establecida en 35, Boulevard des Invalides, París 7^e,

Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE [4'-(3"-INDOLIL)PIPERIDINO]ALCOHIL-ARILCETO
NAS"

(Clase Internacional CO7d, A61k)

417333

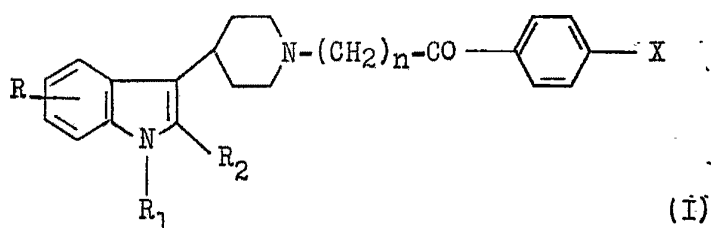
15



El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de [4'-(3"-indolil)-piperidino]-alcohol-arilcetonas y de sus sales por adición de ácidos, respondiendo dichos derivados a la fórmula I:

5

10



15

en la cual R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoxi que contiene como máximo 5 átomos de carbono, R_1 y R_2 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo que contiene como máximo 5 átomos de carbono, n es igual a 2 ó 3, y X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, de cloro o de bromo.

20

Entre los productos, obtenidos por el procedimiento del invento, se seleccionarán de modo más particular los derivados que responden a la fórmula general I, en la cual R representa o bien un átomo de hidrógeno o bien un radical metoxi, teniendo R_1 , R_2 , n y X los significados ya indicados.

25

Se citarán especialmente los derivados si

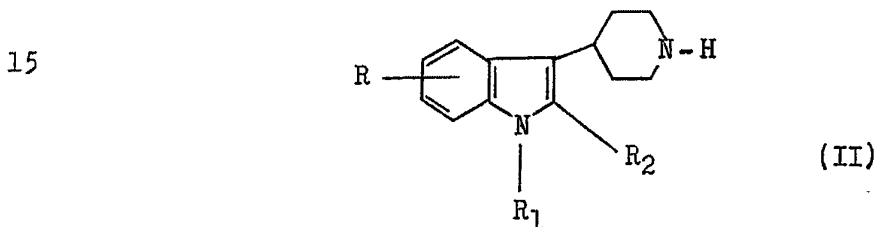
5-9-73

417333

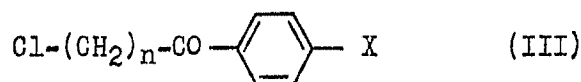


guientes: para-fluoro- ω -[4'-(3"-indolil)-piperidi
 no]-butirofenona, para-fluoro- ω -[4'-(1"-metil-3"-in
 dolil)-piperidino]-butirofenona, para-fluoro- ω -[4'-
 -(6"-metoxi-3"-indolil)-piperidino]-butirofenona, para-
 5 -fluoro- ω -[4'-(5"-metoxi-3"-indolil)-piperidino]-buti
 rofenona, para-fluoro- ω -[4'-(2"-metil-6"-metoxi-3"-in
 dolil)-piperidino]-butirofenona, ω -[4'-(3"-indolil)-
 piperidino]-butirofenona, así como sus sales por adición
 con ácidos minerales u orgánicos.

10 El procedimiento del invento está caracte-
 rizado porque se hace reaccionar un producto de fórmula
 II:



20 en la cual R, R₁ y R₂ tienen los significados ya indica-
 dos, con un producto de fórmula III:



en la cual n y X tienen los significados ya indicados,
 5-9-73 - 3 -

417333



para obtener un producto de fórmula I, en la cual R, R₁, R₂, n y X tienen los significados ya indicados, y porque, si se desea, se hace actuar sobre dicho producto un ácido mineral u orgánico para formar la correspondiente sal del mismo.

En condiciones preferentes de realización del invento, el procedimiento de preparación antes descrito se realiza de la manera siguiente:

Se mantiene a reflujo durante diez a noventa y seis horas la mezcla formada por el producto de fórmula II y por el producto de fórmula III, en el seno de un disolvente orgánico tal como metil-isobutil-cetona, en presencia de un agente alcalino tal como carbonato de sodio. Al final de la reacción, después de eliminación del agente alcalino y del disolvente, se recoge el compuesto de fórmula I formado.

Los productos de fórmula I presentan un carácter básico. Ventajosamente pueden prepararse sales por adición de los productos de fórmula I, haciendo reaccionar en proporciones sensiblemente estequiométricas un ácido mineral u orgánico con dicho producto de fórmula I. Las sales pueden ser preparadas sin aislar las bases correspondientes.

Las sales por adición con ácidos pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfó

417333



rico, acético, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, alcansulfónicos y arilsulfónicos.

5 Los productos obtenidos por el procedimiento del invento poseen muy interesantes propiedades farmacológicas; especialmente, están dotados de una notable actividad depresiva sobre el sistema nervioso central.

10 Los derivados de fórmula I y sus sales por adición con ácidos farmacéuticamente aceptables pueden emplearse en calidad de medicamentos y especialmente en calidad de medicamentos neurolépticos.

15 Los productos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables constituyen por lo tanto sustancias muy útiles en terapéutica, especialmente en el tratamiento del desequilibrio neurovegetativo, de perturbaciones del carácter y de perturbaciones del comportamiento.

20 La dosis usual, variable dependiendo del producto utilizado, del individuo tratado y de la afección en cuestión, puede ser, por ejemplo, de 5 a 500 mg por día, por vía oral, en el hombre.

25 Los productos obtenidos por el procedimiento del invento pueden emplearse para preparar composiciones farmacéuticas que en calidad de principio activo contienen los derivados de fórmula I y/o sus sales por



adición con ácidos farmacéuticamente aceptables. Estas composiciones son preparadas de manera que pueden ser administradas por las vías digestiva o parenteral. Pueden ser sólidas o líquidas y presentarse en las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana, por ejemplo comprimidos, simples o grageados, cápsulas de gelatina, gránulos, supositorios, preparados inyectables; estas formas son preparadas según los métodos usuales.

El o los principios activos pueden ser incorporados en esas composiciones con excipientes habitualmente utilizados en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuos o no, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsificantes, agentes de conservación, etc.

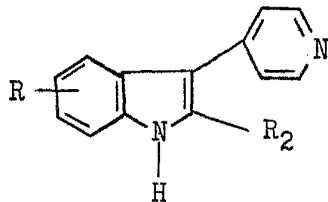
Ciertos compuestos de fórmula II, necesarios para la preparación de los productos de fórmula I, según el invento, todavía no han sido descritos.

Los productos de fórmula II, cuando no son conocidos, pueden ser preparados del siguiente modo:

Se hace actuar bromuro de bencilo sobre un producto de fórmula IV:

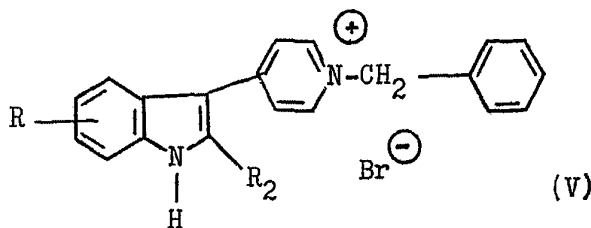
5-9-73

417333



(IV)

5 en la cual R y R₂ tienen los significados ya indicados, para obtener un producto de fórmula V:

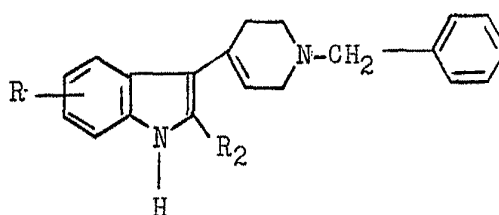


10

(V)

en la cual R y R₂ tienen los significados ya indicados. Luego se reduce dicho producto de fórmula V con borohidruro de sodio para obtener el producto de fórmula VI:

15



20

(VI)

en la cual R y R₂ tienen los significados ya indicados y:
-o bien se reduce dicho producto de fórmula VI con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio para obtener el producto de fórmula II en la cual

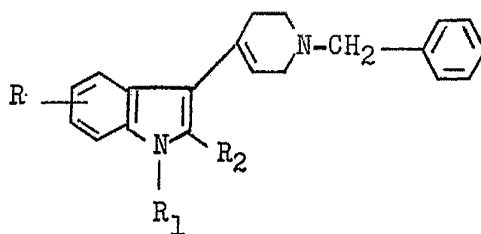
25

5-9-73



R_1 representa un átomo de hidrógeno y R así como R_2 tienen los significados ya indicados,

-o bien se hace actuar sobre el producto de fórmula VI un halogenuro de alcoholo de fórmula Hal- R_1 en la cual Hal representa un átomo de halógeno y R_1 representa un radical alcoholo que contiene como máximo 5 átomos de carbono, en presencia de hidruro de sodio, para obtener un producto de fórmula VII:



15 en la cual R_1 representa un radical alcoholo que contiene como máximo 5 átomos de carbono y R así como R_2 tienen los significados ya indicados, y luego se reduce el producto de fórmula VII obtenido, por medio de hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio, para obtener

20 el producto de fórmula II en la cual R_1 representa un radical alcoholo que contiene como máximo 5 átomos de carbono y R así como R_2 tienen los significados ya indicados.

Ahora se van a dar, a título no limitativo, ejemplos de realización del invento.

417333



Ejemplo 1 : clorhidrato de para-fluoro- ω -[4'-(3"-indolil)-piperidino]-butirofenona

5 Se introducen 15 g de 3-(4'-piperidil)-indol, 22 g de ω -cloro-para-fluorobutirofenona y 17,2 g de carbonato de sodio en 670 ml de metilisobutilcetona.

10 Se añaden algunos cristales de yoduro de potasio y se calienta la mezcla a reflujo durante cuarenta y ocho horas. Se filtra la mezcla en caliente, se recoge el producto filtrado y se evapora en vacío la metil-isobutilcetona. Se obtiene un residuo que se recoge con etanol clorhídrico. Se evapora hasta sequedad en vacío y el producto obtenido se recristaliza en metanol.

15 Se obtienen 14,1 g de clorhidrato de para-fluoro- ω -[4'-(3"-indolil)-piperidino]-butirofenona.

P. de f.: 218-219°C.

Análisis: $C_{23}H_{26}ClFN_2O = 400,9$

Calculado: C % 68,90 H % 6,54

Encontrado: 68,65 6,87

20 Ejemplo 2 - clorhidrato de para-fluoro- ω -[4'-(1"-metil-3"-indolil)-piperidino]-butirofenona

25 Se introducen 9,80 g de ω -cloro-para-fluorobutirofenona, 9,5 g de 1-metil-3-(4'-piperidil)-indol y 11 g de carbonato de sodio en 500 ml de metilisobutilcetona.

Se añaden algunos cristales de yoduro de

417333



potasio y se lleva la mezcla a reflujo durante veinticuatro horas. Luego se añaden de nuevo 9,80 g de ω -cloro-para-fluorobutiropfenona y se mantiene a reflujo durante cuarenta y ocho horas.

5 Se enfría, y se lava con agua la fase orgánica. Se hace evaporar la metilisobutilcetona después de haber secado sobre sulfato de sodio.

Se obtiene un aceite que se recoge con éter, y se filtra. Al producto filtrado recogido se añaden 12 ml de éter clorhídrico 4N. Se filtra con succión el clorhidrato formado, se lava con éter y se recristaliza en metanol. Después del secado se recogen 8,7 g de clorhidrato de para-fluoro- ω -[4'-(1"-metil-3"-indolil)-piperidino]-butiropfenona. P. de f.: 260°C.

15 Análisis : $C_{24}H_{28}ClFN_2O = 414,9$
Calculado : C % 69,47 H % 6,80 N % 6,75 Cl % 8,54
Encontrado: 69,38 6,91 6,79 8,59

El producto de partida, el 1-metil-3-(4'-piperidil)-indol, se obtiene de la manera siguiente:

20 a) 3-(1'-bencil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-1-metil-indol:

Al abrigo de la humedad se introducen 7,5 g de hidruro de sodio, al 50% en aceite, en 75 ml de dimetilformamida, y luego se añaden gota a gota 43 g de 3-(1'-bencil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-indol en solución en 225 ml de dimetilformamida.

5-9-73

417333



Se calienta a 50°C durante una media hora.

Se enfría y se añaden, a una temperatura entre 0° y 5°C, 10,4 ml de yoduro de metilo. Se calienta a 40°C durante tres horas, se enfría y se añaden progresivamente 200 ml de agua. Se filtra con succión el precipitado formado, se seca en vacío y se recristaliza en acetona. Se obtienen 34,5 g de 3-(1'-bencil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-1-metil-indol. P. de f.: 103-104°C.

b) 1-metil-3-(4'-piperidil)-indol :

Se introducen 30,2 g de 3-(1'-bencil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-1-metil-indol en 300 ml de ácido acético y 3 g de paladio al 10 % sobre carbón. Se agita en atmósfera de hidrógeno, a la presión ambiente y a 50°C. Cuando ha sido absorbida la cantidad teórica de hidrógeno, se filtra el catalizador, se evapora el ácido acético en vacío y se recoge el residuo con agua. La solución se alcaliniza con una solución de hidróxido de sodio, la solución se extrae con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora en vacío.

Después de cristalización se obtienen 14,5 g de 1-metil-3-(4'-piperidil)-indol. P. de f.: 78-79°C.

Ejemplo 3 : clorhidrato de para-fluoro- ω -[4'-(6"-metoxi-3"-indolil)-piperidino]-7-butiروفenona

25
5-9-73

Se introducen 8 g de 6-metoxi-3-(4'-piperidil)-

417333

15



-indol, 10,4 g de ω -cloro-para-fluorobutirolfenona y 8 g de carbonato de sodio en 320 ml de metilisobutilcetona.

5 Se añaden algunos cristales de yoduro de potasio y la mezcla se calienta a reflujo durante cuarenta y ocho horas. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre cloruro de calcio y el disolvente se evapora. El residuo se recoge con éter y se añade ácido clorhídrico diluido. Se recoge el precipitado formado, se seca, 10 y luego se disuelve en una mezcla de etanol y acetoni-trilo en ebullición. Se añade etanol clorhídrico y se evapora hasta sequedad.

Se recristaliza el producto obtenido en una mezcla de metanol-éter. Se obtienen 4,3 g de clorhidrato de para-fluoro- ω -[4'-(6"-metoxi-3"-indolil)-piperidino-butirolfenona. P. de f.: 240-243°C.

15 Análisis : $C_{24}H_{28}ClFN_2O_2 = 431$
Calculado: C % 66,89 H % 6,55 N % 6,50 Cl % 8,23
Encontrado: 66,45 6,86 6,41 8,22

20 El producto de partida, el 6-metoxi-3-(4'-piperidil)-indol se obtiene de la manera siguiente:

a) 6-metoxi-3-(4'-piridil)-indol:

Se introducen 100 g de 6-metoxi-indol en 500 ml de piridina. Se enfría a -10°C y se añaden gota a gota 158 ml de cloruro de benzoilo. Se agita durante

25
5-9-73

417333

15



5 tres días a la temperatura ambiente y en la oscuridad. La piridina se evapora en vacío, el residuo se lava con éter y se recoge con un litro de metanol. Se alcaliniza la solución por medio de una solución de hidróxido de sodio. Se evapora el metanol en vacío, se acidifica con ácido clorhídrico, se lava con cloruro de metileno, se alcaliniza con hidróxido de sodio y se extrae con cloroformo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora en vacío.

10 Se recristaliza el residuo en acetonitrilo y se obtienen 23,3 g de 6-metoxi-3-(4'-piridil)-indol. P. de f.: 187-188°C.

Análisis : $C_{14}H_{12}N_2O = 224,3$

Calculado: C % 74,99 H % 5,38 N % 12,49

15 Encontrado: 75,04 5,56 12,55

b) bromuro de 1-bencil-4-(6'-metoxi-3'-indolil)-piridínio:

20 Se introducen 3,1 g de 6-metoxi-3-(4'-piridil)-indol y 2,56 g de bromuro de bencilo en 30 ml de acetato de etilo. Se calienta a reflujo durante cuatro horas. Se enfría y se filtra con succión el precipitado formado. Se lava con acetato de etilo, se seca y se obtienen 5,1 g de bromuro de 1-bencil-4-(6'-metoxi-3'-indolil)-piridínio. P. de f.: 202°C.

Análisis : $C_{21}H_{19}BrN_2O = 395,3$

25 Calculado : C % 63,80 H % 4,84 N % 7,09

Encontrado: 63,57 4,91 6,93

5-9-73

417333



c) 3-(1'-bencil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-6-
-metoxi-indol

5 Se introducen, a 40°C, 4,6 g de bromuro de 1-bencil-4-(6'-metoxi-3'-indolil)-piridínio, en 45 ml de metanol y 26 ml de agua, se enfría a 25°C, y sin que la temperatura sobrepase de 30-35°C, se añaden 0,95 g de borohidruro de sodio.

10 Se agita durante dos horas a la temperatura ambiente, se añade agua, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con agua. Después de lavar con metanol y secar, se obtienen 3,2 g de 3-(1'-bencil-1',2',3',-6'-tetrahidro-4'-piridil)-6-metoxi-indol. P. de f. 196°C.

Análisis : $C_{21}H_{22}N_2O = 318,40$
15 Calculado : C % 79,21 H % 6,96 N % 8,80
Encontrado: 78,9 6,8 8,7

d) 6-metoxi-3-(4'-piperidil)-indol:

20 Se introducen 21 g de 3-(1'-bencil-1',2',-3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-6-metoxi-indol, 2 g de paladio al 10 % sobre carbón en 300 ml de etanol. Se introduce hidrógeno, calentando a 55°C. La cantidad teórica es absorbida en treinta y seis horas. Se filtra el catalizador y se evapora el etanol. Se obtiene un aceite que se hace cristalizar en acetato de etilo. Después de 25 recristalización en acetona se obtienen 8,1 g de 6-meto

417333



xi-3-(4'-piperidil)-indol.

El producto es utilizado sin purificación para preparar el clorhidrato de para-fluoro- ω -[4'-(6"-metoxi-3"-indolil)-piperidino]-butirofenona.

5 Ejemplo 4: clorhidrato de para-fluoro- ω -[4'-(5"-metoxi-3"-indolil)-piperidino]-butirofenona:

10 Se introducen 7,9 g de 5-metoxi-3-(4'-piperidil)-indol, 10,4 g de ω -cloro-para-fluorobutirofenona y 7,9 g de carbonato de sodio en 250 ml de metilisobutilcetona y se añaden algunos cristales de yoduro de potasio. La mezcla se calienta a reflujo durante cuarenta y ocho horas. Se enfría, se añaden 150 ml de agua, se decanta y se seca la fase orgánica sobre cloruro de calcio, y se
15 evapora en vacío hasta sequedad. Se recoge el residuo con 400 ml de éter, se filtra y se añade gota a gota éter clorhídrico 5N. Se filtra con succión el precipitado, se lava con éter y se seca. Se obtienen 15 g de un producto que se recristaliza en etanol absoluto.

20 Después de dos recristalizaciones sucesivas en etanol absoluto, se recogen 5,0 g de clorhidrato de para-fluoro- ω -[4'-(5"-metoxi-3"-indolil)-piperidino]-butirofenona. P. de f. 220°C.

417333



Análisis : $C_{24}H_{28}FClN_2O_2 = 430,96$

Calculado: C % 66,89 H % 6,55 F % 4,41 Cl % 8,23 N % 6,50

Encontrado: 67,1 6,3 4,6 8,5 6,3

5 El producto de partida, el 5-metoxi-3-(4'-
-piperidil)-indol, se obtiene de la manera siguiente:

a) 5-metoxi-3-(4'-piridil)-indol:

El 5-metoxi-3-(4'-piridil)-indol es preparado según el procedimiento indicado en el Ejemplo 1 de la patente francesa 1.587.692.

10 b) bromuro de 1-bencil-4-(5'-metoxi-3'-indolil)-piridínio:

15 Se calienta a reflujo durante cuarenta y ocho horas la mezcla formada por 11 g de 5-metoxi-3-(4'-
-piridil)-indol, 9,5 g de bromuro de bencilo y 120 ml de acetato de etilo. Se enfría la mezcla, se filtra el precipitado obtenido, se lava con acetato de etilo y se seca en vacío.

Se obtienen 17,5 g de bromuro de 1-bencil-
-4-(5'-metoxi-3'-indolil)-piridínio. P. de f.: 254°C.

20 El producto es utilizado sin otra purificación en la etapa siguiente:

c) 2-(1'-bencil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-5-
-metoxi-indol:

25 Se introducen, a 40°C, 17,5 g de bromuro de 1-bencil-4-(5'-metoxi-3'-indolil)-piridínio en 150 ml de metanol y 65 ml de agua y se añaden en pequeñas porciones

5-9-73

417333

15



3,5 g de borohidruro de sodio. Se agita durante veinticuatro horas a la temperatura ambiente y luego se añaden 150 ml de agua.

5 Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua, se seca y se recristaliza en metanol.

Se obtienen 13 g de 2-(1'-bencil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-5-metoxi-indol. P. de f.: 168°C.

Análisis : $C_{21}H_{22}N_2O$ = 318,30

Calculado : C % 79,21 H % 6,96 N % 8,80

10 Encontrado : 78,9 6,9 8,7

d) 5-metoxi-3-(4'-piperidil)-indol:

15 Se introducen 12,5 g de 3-(1'-bencil-1',-2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-5-metoxi-indol y 3 g de paladio sobre carbón al 10 % en 300 ml de etanol. Se calienta a 50°C y se hacen absorber por parte de la mezcla 1.770 cm³ de hidrógeno en el espacio de siete horas. Al final de la reacción se filtra el catalizador, y se evapora el etanol hasta sequedad en vacío. Se obtienen 8,3 g de 5-metoxi-3-(4'-piperidil)-indol. P. de f.: 170°C.

20 Análisis : $C_{14}H_{18}N_2O$ = 230,31

Calculado : C % 73,01 H % 7,88 N % 12,17

Encontrado : 73,0 7,6 12,1

Ejemplo 5 : para-fluoro- ω -[4'-(2''-metil-6''-metoxi-3''-indolil)-piperidino]-butiروفenona:

25 Se introducen 16 g de 6-metoxi-2-metil-3-

417333



10 CF

5 -(4'-piperidil)-indol, 20 g de ω -cloro-para-fluorobu
 tirofenona, 15 g de carbonato de sodio en 500 ml de
 metilisobutilcetona. Se añaden algunos cristales de
 yoduro de potasio y se calienta la mezcla a reflujo du-
 10 rante cuarenta y ocho horas. Se enfría, se añaden 200
 ml de agua, se decanta y se seca la fase orgánica sobre
 cloruro de calcio. Después de evaporación del disolven-
 te en vacío, se obtienen 25,6 g de producto, que se re-
 cristaliza en acetonitrilo. Después del secado, se re-
 15 cogen 13,8 g de para-fluoro- ω -[4'-(2"-metil-6"-metoxi-
 -3"-indolil)-piperidino]-butirofenona. P. de f.: 162°C.

Análisis: $C_{25}H_{29}F N_2O_2 = 408,52$

Calculado : C % 73,50 H % 7,15 F % 4,65 N % 6,86

Encontrado : 73,4 7,4 4,5 7,1

15 El producto de partida, el 6-metoxi-2-metil-
 -3-(4'-piperidil)-indol se obtiene de la manera siguien-
 te:

a) 2-metil-6-metoxi-3-(4'-piridil)-indol:

20 Se introducen 50 g de 2-metil-6-metoxi-in-
 dol en 230 ml de piridina. Se enfría a -40°C y se ña-
 den gota a gota 87 g de cloruro de benzoilo. Se agita
 durante tres días a la temperatura ambiente y en la oscu-
 ridad. Se evapora la piridina en vacío, se lava con una
 solución acuosa de hidróxido de sodio y se evapora el
 25 agua. Se disuelve el producto obtenido en 500 ml de meta

5-9-73

417333



nol hirviendo, y luego, con agitación, se añaden 200 ml de hidróxido de sodio y finalmente dos veces 200 ml de agua. Se agita durante dos horas, se deja reposar durante una noche, se evapora el metanol en vacío y se extrae con
5 cloroformo la fase acuosa. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora en vacío. Se obtienen 100 g de producto que se purifica por cromatografía sobre alúmina eluyendo con benceno, se evapora el eluyente y se obtienen 34 g de producto, que se recristaliza en aceto
10 nitrilo. Se obtienen 19,5 g de 2-metil-6-metoxi-3-(4'-piridil)-indol. P. de f.: 196^o-198^oC.

Análisis: $C_{15}H_{14}N_2O = 238,29$

Calculado : C % 75,60 H % 5,92 N % 11,76

Encontrado: 75,52 6,13 11,91

15 b) Bromuro de 1-bencil-4-(6'-metoxi-2'-metil-3'-indolil)-piridínio.

Se introducen 3,4 g de 2-metil-6-metoxi-3-(4'-piridil)-indol y 2,65 g de bromuro de bencilo en 30 ml de acetato de etilo. Se calienta a reflujo durante
20 cuatro horas. Se enfría, se filtran con succión los cristales formados y se lavan con acetato de etilo. Se seca y se obtienen 5,7 g de bromuro de 1-bencil-4-(6'-metoxi-2'-metil-3'-indolil)-piridínio. P. de f.: 244^o-246^oC.

417333



Análisis : $C_{22}H_{21}Br N_2O = 409,34$

Calculado : C % 64,55 H % 5,17 N % 6,84

Encontrado: 64,36 5,33 6,75

5 c) 3-(1'-bencil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-6-metoxi-
-2-metil-indol

Se introducen, a 35° - 40°C, 20,1 g de bromuro de 1-bencil-4-(6'-metoxi-2'-metil-3'-indolil)-piridínio en 165 ml de metanol y 70 ml de agua, luego se enfría a 25°C y se añaden, en pequeñas porciones, 4 g de borohidruro de sodio, sin que la temperatura sobrepase de 30° - 35°C.

10 Se agita durante dos horas a la temperatura ambiente, se añade agua, el precipitado formado se filtra con succión y se lava con agua. Después del secado en vacío, se obtienen 15,4 g de 3-(1'-bencil-1',2',3',6'-tetrahidro-
15 -4'-piridil)-6-metoxi-2-metil-indol. P. de f.: 142 - 143°C.

Análisis : $C_{22}H_{24}N_2O = 332,45$

Calculado : C % 79,48 H % 7,28 N % 8,43

Encontrado: 79,40 7,44 8,35

d) 6-metoxi-2-metil-3-(4'-piperidil)-indol:

20 Se introducen 24 g de 3-(1'-bencil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-6-metoxi-2-metil-indol, 4 g de paladio al 10 % sobre carbón en 300 ml de etanol absoluto. Se calienta a 50°C y se introduce hidrógeno. En doce horas se absorben 2.450 cm³ de hidrógeno. Se filtra el catalizador
25 y se añaden de nuevo 3,0 g de paladio al 10 % sobre carbón.

5-9-73

- 20 -

417333

15 87



Se prosigue la hidrogenación durante tres horas y treinta minutos aproximadamente, y entonces han sido absorbidos 3.250 cm³ de hidrógeno. Se filtra el catalizador, se evapora el etanol en vacío y se obtienen 16,6 g de 6-metoxi-
5 -2-metil-3-(4'-piperidil)-indol. P. de f.: 166°C.

Análisis : C₁₅H₂₀N₂O = 244,34

Calculado : C % 73,73 H % 8,25 N % 11,47

Encontrado : 73,6 8,3 11,5

10 Ejemplo 6: Clorhidrato de para-bromo- ω-[4'-(3"-indolil)]-piperidino]-butirofenona:

Se introducen 5 g de 3-(4'-piperidil)-indol, 9,2 g de para-bromo- ω-cloro-butirofenona y 10,6 g de carbonato de sodio en 350 ml de metilisobutilcetona.

15 Se añaden algunos cristales de yoduro de potasio y se calienta la mezcla a reflujo durante cuarenta y ocho horas. Se enfría, se añade agua, se decanta la fase orgánica, y se seca sobre sulfato de sodio. La metilisobutilcetona se evapora hasta sequedad en vacío y se obtienen 6,8
20 g de un producto oleoso que se disuelve en éter. Se filtra, se acidifica con etanol clorhídrico, se filtra con succión y se seca el precipitado. Se recogen 3,4 g de un producto que se recrystaliza en etanol absoluto. Se obtienen 2 g de clorhidrato de para-bromo- ω-[4'-(3"-indolil)]-piperidino]-butirofenona. P. de f.: 208 - 210°C.

417333



Análisis : $C_{23}H_{26}BrClN_2O = 461,85$

Calculado : C % 59,81 H % 5,67 Br % 17,30 Cl % 7,68

Encontrado : 60,1 5,6 17,5 7,9

Ejemplo 7 : Clorhidrato de ω -[4'-(3"-indolil)-piperidino]-butirofenona

5

Se introducen 5 g de 3-(4'-piperidil)-indol, 6,4 g de ω -cloro-butirofenona y 10,6 g de carbonato de sodio en 350 ml de metilisobutilcetona.

10

Se añaden algunos cristales de yoduro de potasio y se calienta la mezcla a reflujo durante cuarenta y ocho horas. Se enfría, se añade agua, se decanta la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio. La metilisobutilcetona se evapora hasta sequedad en vacío y se obtienen 9,5 g de un producto oleoso, que se disuelve en éter. Se filtra, se acidifica el producto filtrado con etanol clorhídrico, se filtra con succión y se seca el precipitado. Después de dos recristalizaciones sucesivas en metanol, se obtienen 2,5 g de clorhidrato de ω -[4'-(3"-indolil)-piperidino]-butirofenona. P. de f.: 230° - 232°C.

15

20

Análisis : $C_{23}H_{27}Cl N_2O = 382,94$

Calculado : C % 72,14 H % 7,11 N % 7,31 Cl % 9,26

Encontrado : 71,8 7,2 7,2 9,4

Ejemplo 8 : Clorhidrato de para-fluoro- γ -[4'-(3"-indolil)-piperidino]-propiofenona

25

Se introducen 6 g de 3-(4'-piperidil)-indol,

5-9-73

417333



5 8,4 g de β -cloro-para-fluoropropiofenona y 12,7 g de carbonato de sodio en 420 ml de metilisobutilcetona. Se añaden algunos cristales de yoduro de potasio y se calienta la mezcla a reflujo durante cuarenta y ocho horas. Se enfría, se añade agua, se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio. La metilisobutilcetona se evapora hasta sequedad en vacío y se obtienen 14,5 g de un producto oleoso que se disuelve en éter. Se filtra, se acidifica con etanol clorhídrico, se filtra con succión y se seca el precipitado. Se recristaliza el precipitado obtenido en metanol.

10 Se obtienen 3,3 g de clorhidrato de para-fluoro- γ -[4'-(3"-indolil)-piperidino]-propiofenona. P. de f.: 200°C.

15 Análisis : $C_{22}H_{24}Cl F N_2O = 386,90$
Calculado: C % 68,29 H % 6,25 F % 4,91 Cl % 9,16 N % 7,24
Encontrado: 68,0 6,6 5,0 9,1 7,4

Preparación de composiciones farmacéuticas

20 Se han producido comprimidos que responden a la fórmula:

Clorhidrato de para-fluoro- ω -[4'-(3"-indolil)-piperidino]-butirofenona 25 mg

Excipiente c.s. para un comprimido

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

5-9-73

417333

15 82



Se han preparado comprimidos que responden a la fórmula:

Clorhidrato de para-fluoro- ω -[4'-(6"-metoxi-
-3"-indolil)-piperidino]-butirofenona 25 mg

5 Excipiente c.s. para un comprimido.

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

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el día 28 de Julio de 1972, bajo el Nº 72-27263 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

15 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

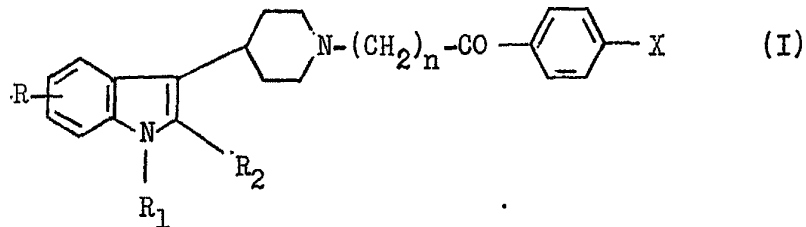
20 1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de [4'-(3"-indolil)-piperidino]-alcohol-arilcetonas y de sus sales por adición con ácidos, respondiendo dichos derivados a la fórmula I:

5-9-73

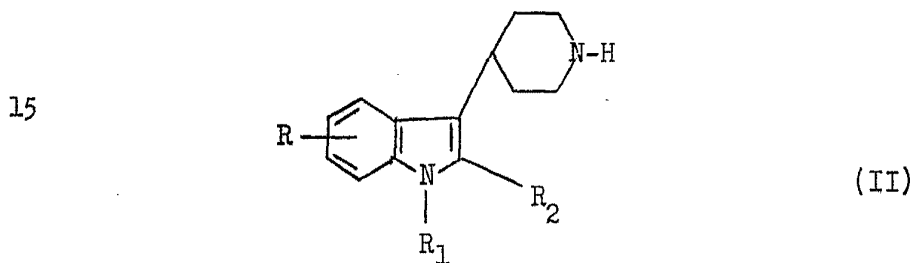
- 24 -

kg

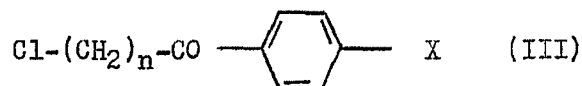
417333



10 en la cual R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoxí que contiene como máximo 5 átomos de carbono, R_1 y R_2 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene como máximo 5 átomos de carbono, n es igual a 2 ó 3 y X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, de cloro o de bromo, estando caracterizado dicho procedimiento porque se hace reaccionar un producto de fórmula II:



20 en la cual R, R_1 y R_2 tienen los significados ya indicados, con un producto de fórmula III



25 en la cual n y X tienen los significados ya indicados, para obtener un producto de fórmula I, en la cual R, R_1 , R_2 , n y

5-9-73

Handwritten signature or initials.

417333

15



X tienen los significados ya indicados, y porque, si se desea, se hace actuar sobre dicho producto un ácido mineral u orgánico para formar la correspondiente sal del mismo.

2^a.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS
5 DERIVADOS DE [4'-(3"-INDOLIL)PIPERIDINO]ALCOHIL-ARILCETONAS.

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

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

10

Madrid,

15 SET. 1973

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por P.A. *Ante*

5-9-73

fb. *pe*