

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



Concedido el Registro de acuerdo  
con los datos que figuran en la pre-  
sente descripción y según el con-  
tenido de la Memoria adjunta.

~~8513.1073~~  
**PATENTE DE INVENCION**

16 ES	17	18	19
		44.910	20 A 1
		FECHA DE PRESENTACION	
		24-11-75	

P.- 61.834

1668 F/E

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
74-40233	9-12-74	Francia
75-32483	23-10-75	Francia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO4D/A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE SALES DE ADICION CON ACIDOS MI- NERALES U ORGANICOS DE DERIVADOS DE PIPERIDIL-INDOL"

71 SOLICITANTE (S)
ROUSSEL-UCLAF

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
35 Boulevard des Invalides, 75323 Paris, Francia

72 INVENTOR (ES)
Claude Dumont y Jacques Laurent

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

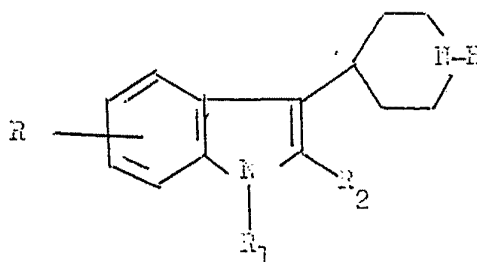


DP-453

1668 F/E

El presente invento tiene por objeto un procedimiento de preparación de sales de adición con ácidos minerales u orgánicos de los derivados del piperidil-insol de fórmula I:

5



(I)

10

en la cual R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoxi que contiene a lo sumo 5 átomos de carbono, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene a lo sumo 5 átomos de carbono.

15

En la fórmula I y en lo que sigue, la expresión radical alcoxi que contiene a lo sumo 5 átomos de carbono designa por ejemplo un radical metoxi, etoxi, propoxi; la expresión radical alcohilo que contiene a lo sumo 5 átomos de carbono designa por ejemplo un radical metilo, etilo, propilo isopropilo o butilo.

20

Las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos pueden ser por ejemplo, las sales formadas con los ácidos bromhídricos, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, acético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartá-

25



rico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, alcanosulfónicos, arilsulfónicos y principalmente el ácido clorhídrico.

Entre los derivados del piperidil-indol de fórmula I, se pueden citar principalmente aquellos para los cuales en la fórmula I, R representa un átomo de hidrógeno o un radical metoxi, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical metilo.

Entre las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos de los derivados de piperidil-indol de fórmula I, tal como los definidos antes, están contenidos más particularmente los clorhidratos y principalmente los descritos en los Ejemplos.

Los derivados del piperidil-indol que responden a la fórmula I y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy interesantes; están dotados principalmente de notables propiedades antidepressivas, antiparkinsonianas y antieméticas.

Debido a estas propiedades, estos derivados, así como sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse como medicamentos, por ejemplo, en el tratamiento de trastornos psíquicos, trastornos de comportamiento, trastornos característicos, así como en el tratamiento de estados acinéticos.

La dosis usual, variable según el producto utilizado, el individuo tratado y la afección objeto puede ser, por ejemplo,



de 5 mg a 500 mg por día, por vía oral en el hombre.

Los derivados que responden a la fórmula I y sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas destinadas a la vía digestiva o parenteral.

Estas composiciones farmacéuticas pueden ser, por ejemplo, sólidas o líquidas y se presentan en las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana como, por ejemplo, comprimidos simples o en grageas, cápsulas de gelatina, gránulos, supositorios, preparaciones inyectables; se preparan según los métodos usuales. El o los principios activos pueden incorporarse a excipientes habitualmente empleados en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsificantes, conservadores.

Ciertos derivados del piperidil-indol que responden a la fórmula I pueden prepararse como se indicó en la patente belga Nº 802.912.

Otros están descritos en la bibliografía.

El procedimiento de preparación de las sales de adición con ácidos minerales/<sup>u/</sup>orgánicos de los derivados de piperidil-indol de la fórmula I antes definida, objeto del invento, se caracteriza porque se hace reaccionar en proporciones sen-



siblemente estequiométricas, un ácido mineral u orgánico con dichos derivados.

El invento tiene por objeto principalmente un procedimiento de preparación de clorhidratos de los derivados de piperidil-indol de fórmula I tal como se ha definido antes.

Los Ejemplos siguientes ilustran el invento aunque sin limitarlo.

Ejemplo 1: Clorhidrato de 3-(4'-piperidil)-indol

Se ponen en suspensión 12 g de 3-(4'-piperidil)-indol en 70 cm<sup>3</sup> de metanol. La mezcla se enfría con un baño de agua helada y se añade lentamente una solución metanólica saturada de ácido clorhídrico hasta pH 1 (o sea 20 cm<sup>3</sup>). Se deja cristalizar 30 minutos a 0°C, se filtra, se enjuaga con metanol y se seca bajo vacío. Se recogen 12,5 g del clorhidrato bruto que se disuelve en 150 cm<sup>3</sup> de metanol a reflujo.

Se concentra hasta aproximadamente 100 cm<sup>3</sup>, se deja cristalizar 3 horas a la temperatura ambiente y una hora a 0°C. Se filtra, se enjuaga con metanol y se seca bajo vacío. Se recogen 8,4 g de clorhidrato de 3-(4'-piperidil)-indol en forma de un producto crema que funde a 228°C.

Análisis: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>

Calculado: C% 65,95 H% 7,24 N% 11,83 Cl% 14,98

Encontrado: 65,9 7,3 11,7 15,0

25



Ejemplo 2: Clorhidrato de 1-metil-3-(4'-piperidil)-indol

Se disuelven 26 g de 1-metil-3-(4'-piperidil)-indol en 210 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Se congela, se añade con agitación 30 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo saturado de ácido clorhídrico se deja cristalizar en el baño de hielo.

5

Se filtra y se enjuaga con acetato de etilo. Se obtienen 19,2 g de clorhidrato que se purifica por calor y frío en etanol a reflujo. Se recogen 12 g de clorhidrato de 1-metil-3-(4'-piperidil)-indol en forma de cristales incoloros que funden a 264°C.

10

Análisis: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>

Calculado: C% 67,05 H% 7,63 N% 11,17 Cl% 14,14

Encontrado: 66,9 7,4 11,1 14,2

15

Ejemplo 3: Clorhidrato de 5-metoxi-3-(4'-piperidil)-indol

Se disuelven 10 g de 5-metoxi-3-(4'-piperidil)-indol en 100 cm<sup>3</sup> de metanol. Se congela, y se añaden 30 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo saturado de ácido clorhídrico y luego lentamente, 100 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo y se deja recrystalizar en baño de hielo. Se filtra y se enjuaga con acetato de etilo. Se obtienen 11 g de clorhidrato que se purifica por calor y frío en etanol a reflujo. Se recogen 7,5 g de clorhidrato de 5-metoxi-3-(4'-piperidil)-indol en forma de cristales incoloros que funden a 217°C.

20

25



Análisis:  $C_{14}H_{19}ClN_2O$   
 Calculado: C% 63,03 H% 7,18 Cl% 13,29 N% 10,50  
 Encontrado: 62,9      7,1      13,1      10,3

5 Ejemplo 4: Clorhidrato de 6-metoxi-2-metil-3-(4'-piperidil)-indol

Se disuelven 12,3 g de 6-metoxi-2-metil-3-(4'-piperidil)-indol en 200 cm<sup>3</sup> de etanol. Se congela, se añade con agitación y manteniendo la temperatura inferior a 10°C, una solución etanólica de ácido clorhídrico hasta obtención de pH 1. Se concentra bajo vacío y se deja cristalizar en el refrigerador.

Se filtra, se enjuaga con etanol y se seca bajo vacío, Se obtienen 12 g de clorhidrato que se purifica por calor y frío en etanol a reflujo. Se recogen 7,2 g de clorhidrato de 6-metoxi-2-metil-3-(4'-piperidil)-indol en forma de cristales beige que funden a 252°C.

Análisis:  $C_{15}H_{21}ClN_2O$   
 Calculado: C% 64,16 H% 7,54 Cl% 12,63 N% 9,98  
 Encontrado: 64,0      7,4      12,5      9,9

20 Ejemplo 5: Clorhidrato de 6-metoxi-3-(4'-piperidil)-indol

Se disuelven 9,7 g de 6-metoxi-3-(4'-piperidil)-indol en 60 cm<sup>3</sup> de isopropanol en caliente. Se añaden 15 cm<sup>3</sup> de una solución de isopropanol saturado de ácido clorhídrico.



24

Se redisuelve en caliente, se filtra y se concentra.

Se deja enfriar, se congela, se filtra con succión, se lava con isopropanol y se seca bajo vacío. Se recogen 9,55 g de clorhidrato de 6-metoxi-3-(4'-piperidil)-indol en forma de cristales incoloros que funden a 213°C.

5

Análisis:  $C_{14}H_{19}ClN_2O$

Calculado: C% 63,03 H% 7,18 Cl% 13,29 N% 10,5

Encontrado: 63,1 7,3 13,5 10,3

10

Ejemplos de composiciones farmacéuticas.

1/ Se han preparado comprimidos que responden a la fórmula:

- Clorhidrato de 3-(4'-piperidil)-indol . . . . . 25 mg
- Excipiente c.s. para un comprimido terminado a. . . 200 mg

15

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

2/ Se han preparado comprimidos que responden a la fórmula:

- 6-metoxi-2-metil-3-(4'-piperidil)-indol . . . . . 25 mg;
- Excipiente c.s. para un comprimido terminado a. . . 200 mg.

20

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

3/ Se ha preparado una solución inyectable de fórmula:

- Clorhidrato de 3-(4'-piperidil)-indol . . . . . 25 mg;
- Excipiente acuoso estéril c.s.p. . . . . . 2 ml

25

4/ Se han preparado comprimidos que responden a la fórmula:

- Clorhidrato de 1-metil-3-(4'-piperidil)-indol ..... 25 mg;
  - 5 - Excipiente c.s. para un comprimido terminado a ..... 200 mg;
- (Detalle del excipiente: lactosa, almidón, talco, estearato de magnesio).

5/ Se ha preparado una solución inyectable que responde a la fórmula:

- 10 - Clorhidrato de 5-metoxi-3-(4'-piperidil)-indol ..... 25 mg;
- Excipiente acuoso estéril c.s.p..... 2 ml

6/ Se han preparado comprimidos que responden a la fórmula:

- 15 - Clorhidrato de 6-metoxi-2-metil-3-(4'-piperidil)-indol ..... 25 mg;
  - Excipiente c.s. para un comprimido terminado a ..... 200 mg;
- 20 (Detalle del excipiente: lactosa, almidón, talco, estearato de magnesio).

25

## REIVINDICACIONES

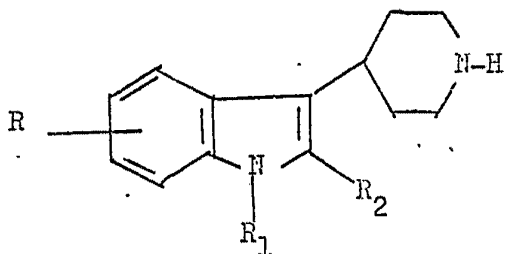
5

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:

10

1ª.- Procedimiento de preparación de sales de adición con ácidos minerales u orgánicos de derivados de piperidil-indol de fórmula

15



(I)

20

en la cual R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoxi que contiene a lo sumo 5 átomos de carbono, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene a lo sumo 5 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar, en proporciones sensi-

25

blemente estequiométricas un ácido mineral u orgánico con un derivado del piperidil-indol de la fórmula I.

5           2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el ácido mineral empleado es el ácido clorhídrico.

          3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque se prepara el clorhidrato de 3-(4'-piperidil)-indol.

10           4ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque se prepara el clorhidrato de 1-metil-3-(4'-piperidil)-indol.

          5ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque se prepara el clorhidrato de 5-metoxi-3-(4'-piperidil)-indol.

          6ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque se prepara el clorhidrato de 6-metoxi-3-(4'-piperidil)-indol.

20           7ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque se prepara el clorhidrato de 6-metoxi-2-metil-3-(4'-piperidil)-indol.

          8ª.- Procedimiento de preparación de sales de adición con ácidos minerales u orgánicos de derivados de piperidil-indol.

25           Tal y como se ha descrito en la memoria que

antecede, y para los fines que se han especificado.

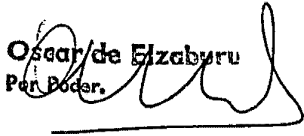
Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 11.ENE.1977

P.A.

Oscar de Elizaburu  
Per. Poder.



10

15

20

25