



19 ES	21	NUMERO	449790	20 A3
	22	FECHA DE PRESENTACION		

(Case H-143)

PATENTE DE INTRODUCCION

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C04D
------------------------	--

54 TITULO DE LA INVENCIÓN
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADO DE INDOL"

56 PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION
Patente britanica nº 1413708 del 5 Junio de 1974

71 SOLICITANTE (S)
JOHN WYETH & BROTHER LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire (Inglaterra)

72 INVENTOR (ES)

73 TITULAR (ES)
JOHN WYETH & BROTHER LIMITED

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

MEMORIA DESCRIPTIVA

El invento se refiere a un nuevo derivado de indol.

5. En la patente británica nº 1.218.570 de la peticionaria se ha descrito y reivindicado una nueva clase de derivados de indol con interesante actividad farmacológica. Ahora se ha descubierto que un miembro de la clase que no se describe específicamente en la patente nº 1.218.570 posee actividad hipotensora y anti-hipertensiva particularmente buena.

10.

De conformidad con lo expuesto el invento proporciona un procedimiento para la preparación de 4-benzamido-1-[4-(indol-3-il)-4-oxobutil]-piperidina y sus sales de adición de ácido.

15.

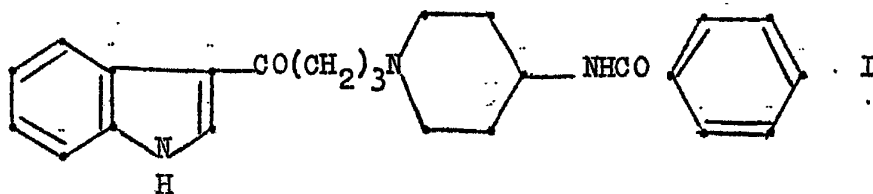
Las sales de adición de ácido incluyen el clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, sulfonato, (como el metan-sulfonato y p-toluen-sulfonato), acetato, maleato, fumarato, tartrato, formato o sales de cualquier otro ácido orgánico o inorgánico aceptable en farmacia.

20.

El procedimiento del invento comprende un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula

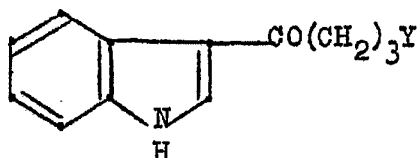
I

25.



o una sal de adición de ácido respectivo, cuyo procedi-

miento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



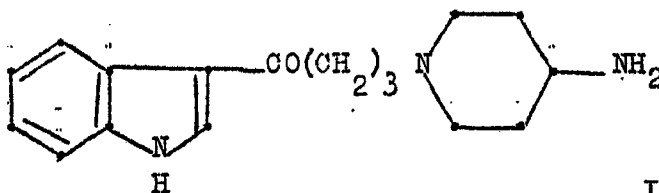
II

5.

en donde

Y es un átomo de halógeno o un radical equivalente, tal como un radical sulfonílico orgánico

10. con 4-benzamidopiperidina, o acilar un compuesto de la fórmula III



III

15. con un derivado reactivo de ácido benzoico y, si se desea, aislar el producto como una sal de adición de ácido.

El procedimiento se lleva a cabo, de preferencia, haciendo reaccionar una 3-(4-halobutiril)indol con 4-benzamidopiperidina con conversión a una sal de adición de ácido en caso deseado.

20.

Se ha descubierto que la 4-benzamido-1-[4-(indol-3-il)-4-oxobutil]piperidina posee buena actividad hipotensora y antihipertensiva en pruebas con animales de laboratorio y es menos sedante que los compuestos ejemplificados en la patente británica nº 1.218.570.

25.

5. El invento incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto preparado según el procedimiento del invento y un vehículo aceptable en farmacia. Las composiciones pueden formularse tal como se ha expuesto en la patente 1.218.570, de preferencia en forma de dosificación unitaria.

El invento se ilustra por medio de ejemplo siguiente.

EJEMPLO

10. 4-benzamido-1-[4-(indol-3-il)-4-oxobutil]piperidina

15. Se agitó y calentó durante 1 hora a 160°C una mezcla de 3-(4-clorobutiril)indol (22,2 g. 0,1 mol) y 4-benzamidopiperidina (40,8 g. 0,2 mol). El producto fundido se enfrió y se extrajo bajo reflujo con agua (200 cc) durante media hora. Se recogió el residuo granular insoluble mediante filtración y se recristalizó en una mezcla de etanol (150 cc) y agua (50 cc), con tratamiento de carbón, lo que dió el compuesto del epígrafe (15,5 g, 40%).

20. El clorhidrato se precipitó de una solución de la base en etanol mediante la adición de cloruro de hidrógeno etanólico (16,2 g. 38%), punto de fusión 275-6°C.

$C_{24}H_{27}N_3O_2$ HCl 1/4 H₂O requiere C, 67,0 H, 6,7; N, 9,8

Hallado: C, 67,0; H, 6,7; N, 9,7%. Asimismo

25. puede precipitarse de una solución de la base en dimetilformamida mediante la adición de cloruro de hidrógeno etanólico y propan-2-ol. Esto proporciona una forma anhidra del compuesto del epígrafe clorhidrato, punto de fusión 285,5°C.

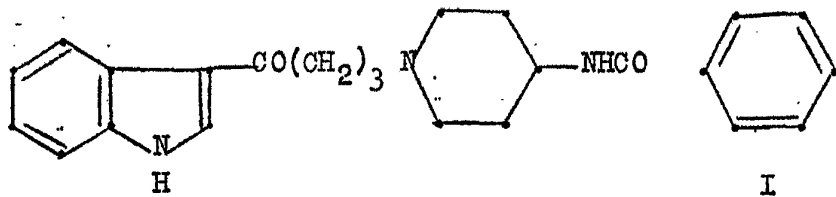
Análisis. $C_{24}H_{27}N_3O$, NCl requiere C 67,67; H, 6,62;

N, 9,86. Hallado: C 67,56; H, 6,68; N, 9,74.

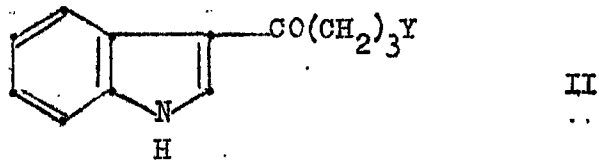
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran como no divulgadas ni practicadas en España las siguientes reivindicaciones:

5. 1. Un procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de indol de la fórmula I



10. o una sal de adición de ácido respectiva, caracterizado por que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



- 15.

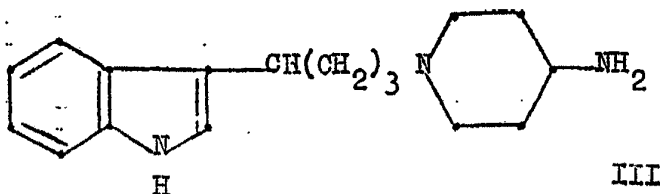
en donde

Y es un átomo de halógeno o un radical equivalente tal como un radical sulfónico orgánico

20. con 4-benzamidopiperidina.

2. Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque, en una variante de su realización, comprende acilar un compuesto de la fórmula III

mE



5. con un derivado reactivo de ácido benzoico y, si se desea, aislar el producto como una sal de adición de ácido.

3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1. caracterizado en su realización porque preferentemente se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II, en donde Y es un átomo de halógeno, con 4-benzamidopiperidina.

10.

4. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque más particularmente se hace reaccionar 3-(4-clorobutiril)indol con 4-benzamidopiperidina.

15.

5. Un procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de indol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 6 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a

12 JUL 1976

p. a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JCSE L. MORA

mE