



344348

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ENDO LABORATORIES INC.

RESIDENCIA: 1000 Stewart Avenue, Garden City,

New York 11530, U.S.A.

ENUNCIADO: "METODO DE PREPARACION DE UNA 2-AMINO

ALQUIL-PIRROL-3-IL-CETONA"

Prioridad: Patentes estadounidenses^o 575.303 del 26-8-66 y
599.387 " 6-12-66.



1 Esta invención se relaciona con, y tiene por obje-
to principal, la provisión de mejoras en el método de sin-
tetización de 2-aminoalquil-pirrol-3-il-cetonas (que tie--
nen la fórmula estructural A, expuesta en el adjunto dibu-
5 jo).

Estos productos poseen valiosa actividad farmacodi-
námica, es decir poseen actividad sobre el sistema nervio-
so central y en particular son útiles como tranquilizantes
y antidepresivos.

10 En la fórmula A, R_1 designa hidrógeno, un grupo al-
quilo inferior que tiene un máximo de 6 átomos de carbono,
fenilo, fenil-alquilo (en el que el grupo alquilo tiene -
hasta 3 átomos de carbono, fenilo sustituido o fenil-alqui-
lo sustituido, en el que el sustitutivo del anillo fenilo
15 es halógeno, alquilo de no más de 4 átomos de carbono, al-
coxilo de no más de 4 átomos de carbono o alquilo halogena-
do de no más de 4 átomos de carbono ó 2-, 3- ó 4-piridilo;
 R_2 , R_3 y R_4 designan alquilo, alquenilo o cicloalquilo con
un máximo de 8 átomos de carbono, fenilo, halofenilo, (al-
coxilo inferior) fenilo, tienilo, furilo o bencilo; R_3 y
20 R_4 pueden estar enlazados constituyendo un anillo alicíclico
de un máximo de 8 átomos de carbono; R_5 designa hidróge-
no, alquilo, alquenilo o cicloalquilo de un máximo de 8 -
átomos de carbono, fenilo o bencilo; R_2 y R_5 pueden estar
25 enlazados constituyendo un anillo alicíclico de un máximo
de 8 átomos de carbono; en la que, cuando se forma un 5-
aminometil-4,5,6,7-tetrahidrooxindol, puede ser sustituido
por un grupo alquilo inferior fijado al átomo de carbono 6
ó 7 del núcleo indol.

30 R_3 y R_5 pueden estar enlazados constituyendo un -



344348

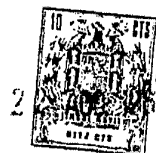
22

1 anillo alicíclico de un máximo de 8 átomos de carbono, cu-
yo anillo puede ser sustituido por un grupo alquilo o al-
quilideno que tenga hasta 4 átomos de carbono, un grupo -
bencilideno o bencilo; y X e Y son, cada una de ellas, igua
5 les o diferentes, siendo hidrógeno, alquilo inferior, al-
quinilo inferior, alquenilo inferior, cicloalquilo, alquilo
hidróxi-inferior, alquilo alcoxi-inferior, dialquilamino,
aciloxi-alquilo inferior, alquilo carbamiloxi-inferior, al
quilo fenil-inferior, alquilo hetero-aromático inferior; y
10 en la que X e Y pueden estar enlazadas y, cuando lo están
constituyen un anillo heterocíclico de no más de 8 miembros.

Ejemplos de anillos heterocíclicos que pueden for-
mar X e Y son los siguientes: piperidino, (alquilo inferior)
piperidino, di(alquilo inferior)piperidino, (alcoxilo infe
15 rior)piperidino, hidroxipiperidino, carbalocefenilpiperi-
dino, fenilhidroxipiperidino, (aciloxilo inferior)piperidi-
no, pirrolidino, (alquilo inferior)pirrolidino, (alcoxilo
inferior)pirrolidino, hidroxipirrolidino, morfolino, (al-
quilo inferior)morfolino, tiamorfolino, (alquilo inferior)
20 tiamorfolino, di(alquilo inferior)tiamorfolino, (alcoxilo
inferior)tiamorfolino, piperazino, (alquilo inferior)pipe-
razino, di(alquilo inferior)piperazino, (alcoxilo inferior)
piperazino, fenilpiperazino, clorofenilpiperazino, tolil-
piperazino, anisilpiperazino, hidroxialquilpiperazino, aci
25 loxilo inferior-alquilpiperazino inferior y carbamiloxilo-
alquilo inferior piperazino y azabiccicloalquilo. Los térmi-
nos "alquilo inferior" y "alcoxilo inferior" se refieren a
radicales de cadenas rectas y ramificadas de no más de 5
átomos de carbono.

30 Algunos de los compuestos de la fórmula A se han -

344348



1 preparado antes de ahora mediante la reacción de Mannich -
de una pirrol-3-il-cetona con formaldehído o una sustancia
que produzca formaldehído, por ejemplo paraformaldehído y
una base X-NH-Y, tal como se expone en el Esquema de Reac-
5 ción I del adjunto dibujo.

La interacción de resonancia entre el anillo pi-
rrrol rico en electrones y el carbonilo cetónico en las pi-
rrrol-cetonas hace a estas moléculas menos reactivas que -
las cetonas aromáticas estructuralmente relacionadas, ta--
10 les como cetonas fenílicas y cetonas naftílicas. Un resul-
tado de tal reactividad inferior consiste en que la reac--
ción de Mannich progresa muy lentamente con muchas de las
importantes bases X-NH-Y ó sus correspondientes sales. Se
ha observado que se producen reacciones secundarias duran-
15 te los prolongados períodos de reflujo necesarios para com-
pletar la reacción; y frecuentemente se producen materia--
les oscuros que son difíciles de purificar.

De las diversas reacciones de Mannich realizadas,
las efectuadas con hidrocioruro de dimetilamina progresan
20 más rápidamente, con mejor rendimiento y superior pureza.

Hemos descubierto ahora que es ventajoso, en la -
preparación de productos puros de fórmula A con elevado ren-
dimiento, usar como materiales iniciales compuestos de fórm-
mula B expuesta en el adjunto dibujo. Los compuestos de -
25 fórmula B pueden producirse convenientemente a partir de -
sales cuaternizadas de las bases Mannich dimetilaminas de
fórmula A, mediante separación a partir de ellas, bajo con-
diciones alcalinas, de la mitad amina terciaria.

Así, puede generalizarse que las bases Mannich di-
30 metilaminas pueden constituir los materiales iniciales pa-



22

344348

1 ra la preparación de bases Mannich que tienen una diferen-
te función amina respecto a la del compuesto inicial A.

Ilustrativa de nuestro nuevo procedimiento en la
secuencia de operaciones que se acaban de mencionar, ex- -
5 puestas en el Esquema de Reacción II del adjunto dibujo.

La base Mannich dimetilamina es cuaternizada con
un haluro o sulfato alquílico y la resultante sal cuaterna
ria es tratada con álcali acuoso para producir el derivado
metileno estable. Tras la interacción del compuesto metilé
10 nico con una nueva base, se obtiene un producto final de -
buena calidad y con elevado rendimiento.

El éxito del procedimiento de esta invención es -
consecuencia de la desusada estabilidad de los compuestos
metilénicos de fórmula B (en la que los símbolos R_1 a R_5 -
15 tienen el mismo significado que en la fórmula A). Los com-
puestos de fórmula B son más resistentes a las reacciones
secundarias formadoras de polímeros que los derivados ari-
los estructuralmente comparables, tales como las acrilofe-
nonas.

20 Muchas aminas primarias y secundarias se añaden a
los compuestos de fórmula B a temperatura ambiente espontá
neamente con desprendimiento de calor en disolventes tales
como los alcoholes inferiores, cetonas inferiores y éste--
res inferiores. Como variante, las reacciones de adición -
25 pueden realizarse en disolventes en reflujo a temperaturas
de 50 a 150°C. Con disolventes de baja ebullición, el ca--
lentamiento en recipientes a presión puede ser ventajoso,
si se requieren temperaturas tan elevadas como de 150°C. -
Ocasionalmente, es conveniente usar un exceso de base como
30 disolvente.

344348



1 El tiempo de reacción varía entre un minuto y 24 horas, dependiendo de la naturaleza de los reactivos. Muchas reacciones progresan hasta su completamiento en menos de 8 horas.

5 Aunque las bases Mannich dimetilaminas son muy ventajosas como materiales iniciales para este procedimiento, pueden usarse también otras bases Mannich alquilaminas inferiores, así como bases heterocíclicas, tales como la base Mannich piperidina.

10 Aunque es ventajoso generar los compuestos metilénicos con álcali inorgánico acuoso, tal como hidróxido sodico diluido, también pueden usarse amoníaco acuoso o bases orgánicas fuertes, tales como trietilamina.

15 El procedimiento puede llevarse a cabo con una operación menos, permitiendo que la nueva base orgánica sirva de fuente de álcali y de reactivo. Esta modificación se ilustra también en el Esquema de reacción II expuesto en el adjunto dibujo, en el que se usan 2 moles de la base orgánica.

20 Con una prolongada reacción, la consecución del equilibrio permite el uso de sólo un mol de base orgánica nueva por cada mol de base Mannich cuaternizada. El completamiento de la reacción se aproxima cuando la amina volátil (ilustrándose la amina trimetílica) es separada.

25 Aunque las sales trimetilamónicas son muy ventajosas en este procedimiento, debido a la facilidad de su preparación, han resultado también útiles otras sales cuaternarias de fórmula C, expuesta en el adjunto dibujo, para la preparación del compuesto metilénico (fórmula B).

30 En la fórmula C, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 designan los

344348

22

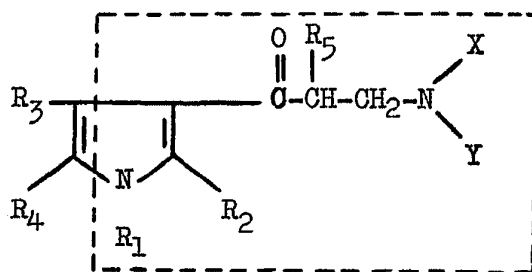


1 mismos grupos que en la fórmula A; R₆, R₇ y R₈ designan -
grupos alquilo inferiores de no más de 4 átomos de carbono;
R₆ y R₇ pueden combinarse formando un anillo de no más
de 7 átomos de carbono y Z⁻ designa un ion inorgánico tal
5 como haluro o metasulfato.

La reacción es útil para la preparación de una serie de compuestos dotados de un núcleo 2-aminoalquil-pirrol-3-il-ceto disustituído, como se ilustra en la fórmula A. Ejemplos de tales compuestos son los pirroles, como en la
10 fórmula A; 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxo-indoles, como se ilustran en la fórmula D; y 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxo-isoindoles como se ilustran en la fórmula E. El agrupamiento estructural común importante se muestra en las porciones encerradas en las líneas discontinuas de las fórmulas A, D y E de
15 los adjuntos dibujos. Todos los compuestos que presentan este agrupamiento estructural común poseen similar actividad farmacodinámica valiosa. Ejercen actividad sobre el -
sistema nervioso central y son útiles como tranquilizantes,
analgésicos y anti-hipertensivos.

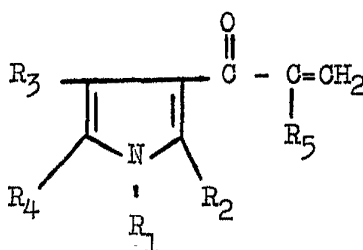
20

Fórmula A



25

Fórmula B

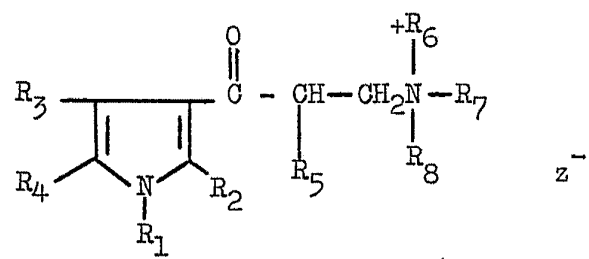


30

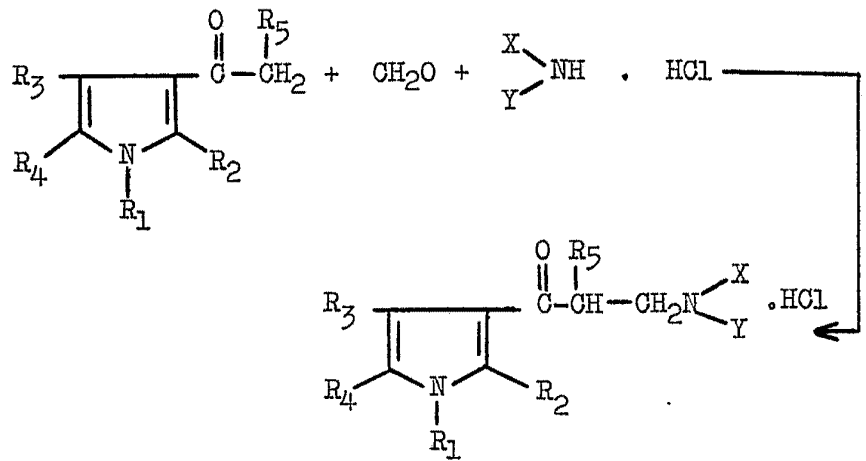
344348



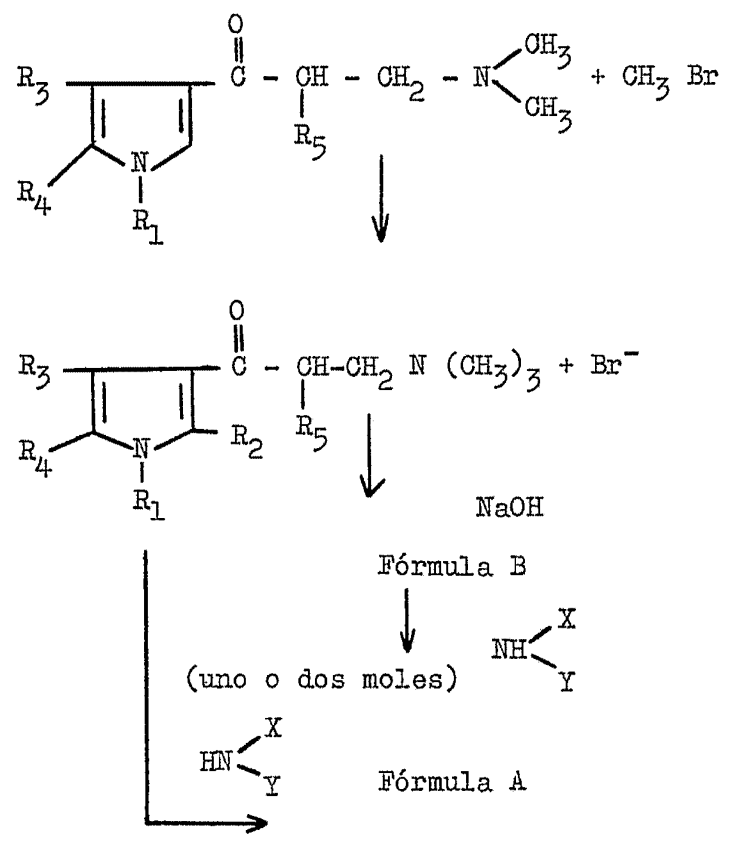
Fórmula C



Esquema de Reacción I



Esquema de Reacción II



1
5
10
15
20
25
30

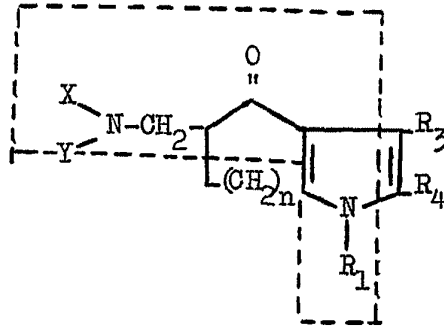
344348

2 2486-1967

1

Fórmula D

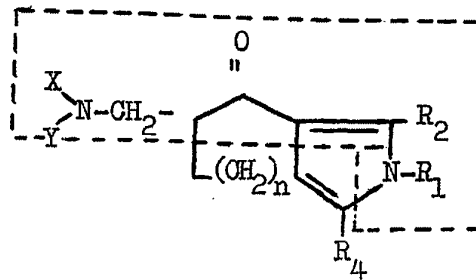
5



10

Fórmula E

15



Las temperaturas en los siguientes ejemplos son en grados centigrados.

Ejemplo 1

20

2,4,5-TRIMETILPIRROL-3-IL-N-FENILPIPERAZINOETIL-CETONA

Se mezcló una suspensión de 16,2 g (0,1 mol) de 2,4,5-trimetilpirrol-3-il-vinil-cetona en 30 ml de acetato etílico, con 16,2 g de N-fenilpiperazina. La resultante mezcla desprendió calor, se tornó clara y luego depositó cristales del producto; p.f., 132-133º tras recristalización a partir de tolueno.

25

La 2,4,5-trimetilpirrol-3-il-vinil-cetona que se usó como material inicial en este ejemplo fué preparada - como sigue: se calentaron bajo reflujo 15,1 g de metil-2, 4,5-trimetilpirrol-3-il-cetona (0,10 mol), 12,3 g de hidro

30

344348



1 cloruro de dimetilamina (0,15 mol) y 4,5 g de paraformalde
hído (0,15 mol) en 250 ml de etanol anhidro. Al cabo de 24
horas, se añadieron otros 1,5 g de paraformaldehído. Des--
5 pués de refluir durante un total de 48 horas, la solución
fué evaporada hasta su secamiento en vacío sobre un baño -
de vapor de agua y se cristalizó el residuo sólido a par--
tir de etanol con adición de carbón vegetal. Después de -
dos recristalizaciones a partir de etanol, el hidrocioruro
de dimetilaminoetil-2,4,5-trimetilpirrol-3-il-cetona así -
10 obtenido fundió a 197-198,5º. Tras el tratamiento del hi--
drocloruro con amoníaco acuoso (concentración, 10%), la ba
se fué liberada. Fué absorbida en acetona y tratada con -
bromuro metílico. La sal cuaternaria se separó rápidamente
y fundió a 188-190º tras su recristalización a partir de -
15 metanol.

El metobromuro fué disuelto en agua y tratado con
un exceso de hidróxido 2N sódico. El compuesto vinilo ama-
rillo se separó y cristalizó. Fundió a 147-148,5º tras su
recristalización a partir de etanol.

20 Tratando 2,4,5-trimetilpirrol-3-il-vinil-cetona -
con bases adecuadas, se obtiene lo siguiente: hidrocioruro
de 2,4,5-trimetilpirrol-3-il-piperidinoetil-cetona, p.f.
184-185º; 2,4,5-trimetilpirrol-3-il-morfolinoetil-cetona,
p.f. 103-105º; 2,4,5-trimetilpirrol-3-il-4-carbetoxi-4-fe
25 nil-piperidinoetil-cetona, p.f. 104-106º.

Ejemplo 2

4-BUTIL-2,5-DIMETILPIRROL-3-IL-PIRROLIDINOETIL-CETONA.

30 Se calentaron espontáneamente a 50º tras su mez-
clado y formaron una solución clara, 10 g de 4-butil-2,5-
dimetilpirrol-3-il-vinil-cetona, 15 ml de pirrolidina y 15

344348

22



1 ml de etanol. Se completó la reacción mediante breve calen-
tamiento en un baño de vapor de agua. La evaporación hasta
el secamiento, dejó un residuo que solidificó. La recrista-
lización a partir de ciclohexano dió el producto, p.f. 96-
5 97º.

La 4-butil-2,5-dimetilpirrol-3-il-vinil-cetona -
que se usó como material inicial en este ejemplo se prepara-
ró como sigue: se condensaron 2-oximino-3-heptanona y 2,4-
pentanodiona en una síntesis Knorr para producir 4-butil-
10 2,5-dimetilpirrol-3-il-metil-cetona, p.f. 124-125º. La ce-
tona (0,1 mol), hidrocioruro de dimetilamina (0,15 mol) y
paraformaldehído (0,15 mol) se calentaron bajo reflujo en
250 ml de etanol durante 24 horas. Se añadieron otros 1,5
g de paraformaldehído y se continuó el reflujo durante un
15 total de 48 horas. La evaporación produjo hidrocioruro de
4-butil-2,5-dimetilpirrol-3-il-2-dimetilaminoetil-cetona,
p.f., 157-160º. Amoníaco acuoso como en el ejemplo 1 libe-
ró la base, que fué disuelta en acetona y tratada con bro-
muro metílico para producir metobromuro de 4-butil-2,5-dime-
20 til-pirrol-3-il-dimetilaminoetil-cetona, p.f. 166-168,5º.
El metobromuro fué disuelto en agua y tratado con hidróxido
sódico acuoso como en el ejemplo 1 para precipitar la ceto-
na vinílica, p.f. 106º después de su recristalización a -
partir de isopropanol.

25 Tratando 4-butil-2,5-dimetilpirrol-3-il-vinil-ceto-
na con bases adecuadas, se obtiene lo siguiente: 4-butil-
2,5-dimetilpirrol-3-il-2,6-dimetilmorfolinoetil-cetona, p.
f. 94-95º; hidrocioruro de 4-butil-2,5-dimetilpirrol-3-il-
hexametilenoiminoetil-cetona semihidrato, p.f., 140-141º;
30 4-butil-2,5-dimetilpirrol-3-il-2-(4-picolilaminoetil)ceto

344348



1 na, p.f., 127-128º; dihidrocloruro de 4-butil-2,5-dimetil
pirrol-3-il-2-(3-picolilaminoetil)cetona, p.f., 189-191º.

Por procedimientos análogos a los de los ejemplos
1 y 2, se prepara 4-etil-2,5-dimetilpirrol-3-il-vinil-ceto
5 na, p.f. 148-149º. Mediante tratamiento con bases adecua-
das, se forman los siguientes productos: bencilaminoetil-
4-etil-2,5-dimetilpirrol-3-il-cetona, p.f., 112º; etilami-
noetil-4-etil-2,5-dimetilpirrol-3-il-cetona, p.f. 80-84º;
4-etil-2,5-dimetilpirrol-3-il-metilaminoetil-cetona, p.f.,
10 83-84ºC; aminoetil-4-etil-2,5-dimetilpirrol-3-il-cetona.

Análogamente, se prepara 2,5-dimetil-4-propilpi-
rrrol-3-il-vinil-cetona, p.f., 106-107,5º. Esta reacciona
con bases seleccionadas para producir lo siguiente: 2,5-di-
metil-4-propilpirrol-3-il-morfolinoetil-cetona, p.f., 107-
15 108,5º; 4-metilpiperazinoetil-2,5-dimetil-4-propilpirrol-
3-il-cetona, p.f., 97-99,5º; 2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquino-
linoetil)-2,5-dimetil-4-propilpirrol-3-il-cetona, p.f. 115
116º.

Ejemplo 3

20 4,5,6,7-TETRAHIDRO-2,3-DIMETIL-5-MORFOLINOMETIL-4-OXOINDOL

Se calentaron bajo reflujo durante 8 horas, 10 g
de 4,5,6,7-tetrahidro-2,3-dimetil-5-metileno-4-oxoindol,
10 ml de morfolina y 50 ml de etanol anhidro. La solución
fué evaporada hasta su secamiento bajo presión reducida,
25 se absorbió el residuo en ácido 1N clorhídrico, se filtró
y se alcalinizó la solución con amoníaco acuoso, como en
el ejemplo 1. El producto precipitado fué filtrado, lava-
do con agua, secado y cristalizado a partir de tolueno, p.
f. 165-168º.

30 El 4,5,6,7-tetrahidro-2,3-dimetil-5-metileno-4-

344348



1 oxoindol que se usó como material inicial en este ejemplo,
 fué preparado por dos procedimientos:

 Procedimiento 1.- Se calentaron bajo reflujo en
 2500 ml de etanol, 4,5,6,7-tetrahidro-2,3-dimetil-4-oxoin
5 dol (163 g, 1 mol), 81,5 g de hidrocioruro de dimetilamina
 (1,0 mol) y 45 g de paraformaldehído (1,5 moles). Pasadas
 8 horas, se añadieron 10 g de paraformaldehído y al cabo -
 de 24 horas otros 10 g. Después de 48 horas bajo reflujo,
 se destilaron 1200 ml de etanol y la resultante mezcla fué
10 enfriada. Cristalizó hidrocioruro de 4,5,6,7-tetrahidro-
 2,3-dimetil-5-dimetilaminometil-4-oxoindol, que fué recogi
 do; p.f. después de su cristalización de etanol, 230°.

 Se convirtió la sal en la base con amoníaco acuo-
 so como anteriormente y se disolvieron 51 g de la misma en
15 350 ml de isopropanol, burbujeándose gas de bromuro metíli
 co a través de la solución. La temperatura de la solución
 ascendió a 45° aproximadamente y al cabo de unos minutos -
 cristalizó el metobromuro. Se continuó la adición de bromu
 ro metílico durante 40 minutos, hasta que dejó de aumentar
20 el precipitado. Después de reposar varias horas a tempera
 tura ambiente, los cristales fueron filtrados, lavados con
 isopropanol, secados (producción, 70 g) y cristalizados de
 una mezcla de metanol anhidro y etanol, p.f. 222°.

 Se disolvió el metobromuro (10 g) en una mezcla -
25 de 50 ml de etanol y 50 ml de agua. Tras la adición de 20
 ml de hidróxido sódico acuoso normal, se separó un sólido
 amarillo, que fué filtrado, lavado con agua y recristali-
 zado, para dar el compuesto metilénico, p.f., 197-198°.

 Procedimiento 2.- Se calentó a reflujo 4,5,6,7-
30 tetrahidro-2,3-dimetil-4-oxoindol (16,3 g, 0,10 mol) con

344348

2.



1 10,7 g de hidrocloreuro de piperidina (0,10 mol) y 4,5 g de
paraformaldehído (0,15 mol) en 250 ml de etanol. Al cabo -
de 8 horas, se añadió otro gramo de paraformaldehído y se
5 continuó el reflujo durante un total de 48 horas. Se evapo
ró la solución hasta su secamiento en vacío sobre un baño
de vapor de agua, se recogió el residuo en 150 ml de agua
a la que se habían añadido 10 ml de ácido 2N clorhídrico y
se liberó la solución de un residuo insoluble (material ini
10 cial inalterado) por filtración. Se alcalinizó el filtrado
con agua amoniacada como anteriormente, tras lo cual preci
pitó un sólido blanco. Este fué filtrado, lavado con agua,
secado a 80° y cristalizado varias veces a partir de bence
no, seguido de cristalización a partir de benceno-heptano.
El 4,5,6,7-tetrahidro-2,3-dimetil-4-oxo-5-piperidinometil
15 indol, p.f. 179°, así obtenido, fué disuelto en acetona y
tratado con un exceso de yoduro metílico. La sal metayodu
ro, p.f. 219-220°, cristalizó al reposar durante toda la -
noche. El tratamiento con álcali como se describe en el -
Procedimiento 1, produjo el compuesto metilénico, p.f. 197
20 198°. El reflujo de 4,5,6,7-tetrahidro-2,3-dimetil-5-meti
lino-4-oxoindol y propargilamina en etanol, dió 4,5,6,7-te
trahidro-2,3-dimetil-4-oxo-5-propinilaminometilindol, ais
lado como hidrocloreuro, p.f. 220°.

De manera similar, se preparó 4,5,6,7-tetrahidro-
25 2-metil-5-dimetilaminometil-4-oxo-3-fenilindol, p.f. 182-
183° y se convirtió mediante interacción con bromuro metí
lico en la sal cuaternaria y luego, mediante reacción con
álcali, en el compuesto metilénico. Al calentarse éste úl
timo con morfolina en etanol, dió 4,5,6,7-tetrahidro-2-me
30 til-5-morfolinometil-4-oxo-3-fenilindol; se preparó 2-butil-



344348

1 4,5,6,7-tetrahidro-3-metil-5-dimetilaminometil-4-oxoindol,
p.f. 138,5-139,5º, y se convirtió, mediante interacción -
con bromuro metílico, en la sal cuaternaria, que al reac--
cionar con álcali, dió el compuesto metilénico. El calenta
5 miento de éste último con tiamorfolina en etanol dió 2-bu
til-4,5,6,7-tetrahidro-3-metil-4-oxo-5-tiamorfolinometilin
dol.

Ejemplo 4

10 HIDROCLORURO DE 3-ETIL-4,5,6,7-TETRAHIDRO-2-METIL-4-OXO-5-
PIPERIDINOMETILINDOL.

Se refluieron en 200 ml de etanol durante 40 ho--
ras, 14,1 g (0,08 mol) de 3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-metil
-4-oxoindol, 9,8 g de hidrocloreuro de dimetilamina (0,12
mol) y 3,6 g de paraformaldehído (0,12 mol). Se evaporó la
15 solución hasta su secamiento en vacío sobre un baño de va
por de agua y se digirió el residuo con una mezcla de 150
ml de agua y 10 ml de ClH 2N. Un residuo insoluble de mate
rial inicial sin reaccionar fué filtrado. A la solución -
ácida se añadió agua amoniacada como anteriormente, a go--
20 tas y con agitación, cristalizando la amina, que fué puri
ficada por disolución en ClH 1N y adición de amoniaco acu
so y luego mediante tres cristalizaciones a partir de ben
ceno, p.f. 170-175º.

25 Bromuro metílico en acetona convirtió la base en
la sal metobromuro, p.f. 215-218º. El tratamiento de la -
sal con hidróxido sódico 2N produjo 3-etil-4,5,6,7-tetrahi
dro-2-metil-5-metileno-4-oxoindol, p.f. 217-218º.

30 Cuando se calentó el compuesto metilénico bajo re
flujo con piperidina en etanol durante 8 horas, se formó -
una nueva base Mannich (el correspondiente compuesto piperi-

344348



1 ridinometílico), que fundió a 165-167°. Su sal hidrocloru
ro fundió a 190-192°. Cuando se trata 3-etil-4,5,6,7-tetra
hidro-2-metil-5-metileno-4-oxoindol con adecuadas bases, -
se produce lo siguiente; algunos de los compuestos son pu-
5 rificados como sus sales: 3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-5-(2-
metoxietilaminometil)-2-metil-4-oxoindol, p.f. 108-109°;
5-(2-etoxietilaminometil)-3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-metil
-4-oxoindol, p.f. 101-102°; 3-etil-5-(etilaminometil)-4,5,
6,7-tetrahidro-2-metil-4-oxoindol, p.f. 150-151°; dihidro-
10 bromuro de 3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-5-(3-morfolino
-propilaminometil)-4-oxoindol, p.f. 154° (desc.); 3-etil,4,
5,6,7-tetrahidro-5-(1-hidroxil-2-propilaminometil)-2-metil-
4-oxoindol, p.f. 172°; 3-étil-4,5,6,7-tetrahidro-5-(2-hidro
xi-etilaminometil)-2-metil-4-oxoindol, p.f. 161-163°; 3-
15 etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-4-oxo-5-(4-picolilaminome
til)indol, p.f. 209-214°; 3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-metil
-4-oxo-5-(3-piridilaminometil)indol, p.f. 185-187°; hidro-
bromuro de 3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-5-(N,N-dimetil
hidrazinometil)-4-oxoindol, p.f. 202-203,5°; hidrocloru
20 de 3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-4-oxo-5-(1-fenil-2-
propilaminometil)indol, p.f. 186-189°; 3-etil-4,5,6,7-te
trahidro-2-metil-4-oxo-5-(3-piperidilmetilaminometil)indol
p.f. 142-144°; hidrobromuro de 5-(3-dimetilaminopropilami
nometil)-3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-4-oxoindol, p.
25 f. 165-166°; hidrobromuro de 5-(2-dimetilaminoetil)-3-etil-
4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-4-oxoindol, p.f. 168-169,5°; 3-
etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-4-oxo-5-dipropinilaminome
tilindol, p.f. 143-145°; 3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-5-metal
ilaminometil-2-metil-4-oxoindol, p.f. 113°; 3-etil-4,5,6,7
30 -tetrahidro-5-(2-tetrahidropiranilmetil)aminometil-2-metil-

344348



1 4-oxoindol, p.f. 135-136^o; isopropanolato de hidrobromuro
de 3-etil-5-(N,N-hexametilenohidrazinometil)-4,5,6,7-tetra
hidro-2-metil-4-oxoindol, p.f. 89-90^o; 3-etil-4,5,6,7-te-
trahidro-2-metil-4-oxo-5-(5-tetrazolilaminometil)indol, p.
5 f. 234^o; 5-alilaminometil-3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-metil
4-oxoindol, p.f. 130-131,5^o; 3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-5-
metilaminometil-2-metil-4-oxoindol, p.f. 113^o; hidroclo-
ruro de 3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-4-oxo-5-propil-
aminometilindol, p.f. 204-204,5^o; 5-ciclopropilaminometil-
10 3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-4-oxoindol, p.f. 155-156
^o; 5-(2,2-dietoxietil)aminometil-3-etil-4,5,6,7-tetrahidro
-2-metil-4-oxoindol, p.f. 95-96^o; 3-etil-4,5,6,7-tetrahidro
-2-metil-5-(1-morfolinilaminometil)-4-oxoindol, p.f. 137-
138,5^o; 5-dibutilaminometil-3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-me-
15 til-4-oxoindol, p.f. 98-100^o; 3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-
metil-5-(4-metilpiperidinometil-4-oxoindol, p.f. 167-169^o;
3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-4-oxo-5-(4-propilpiperidi
nometil)indol, p.f. 161-162,5^o; hidrocioruro de 5-(4-bencil
20 piperidinometil)-3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-4-oxoin
dol, p.f. 182^o; 5-(4-carboxamidopiperidinometil)-3-etil-4,
5,6,7-tetrahidro-2-metil-4-oxoindol, p.f. 210-212^o; hidro-
cloruro de 5-(N-bencil-N-propinilamino)metil-3-etil-4,5,6,
7-tetrahidro-2-metil-4-oxoindol, p.f. 197-198^o; hidrocioru
25 ro de 4,5,6,7-tetrahidro-2,3-dimetil-4-oxo-5-propinilamino-
metilindol, p.f. 220^o; hidrocioruro de 4,5,6,7-tetrahidro-
2-metil-4-oxo-3-propil-5-propinilaminometilindol. .1/4
H₂O, p.f. 175-179^o; hidrocioruro de 3-etil-4,5,6,7-tetrahi
dro-5-(4-metoxibencil)-aminometil-2-metil-4-oxoindol, p.f.
123-125^o; 3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-4-oxo-5-(2,2-
30 difeniletel)-aminometilindol, p.f. 136-138^o; 5-(9-acridinil)

344348²




1 aminometil-3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-4-oxoindol, p.
f. 223-226^o; 3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-5-(N-metil-
N-propinilamino)metil-4-oxoindol, p.f. 130-130,5^o; 3-etil-
4,5,6,7-tetrahidro-5-hexametilenoiminometil-2-metil-4-oxo-
5 indol, p.f. 168-169,5^o; hidrocioruro de 3-etil-4,5,6,7-tetra-
hidro-2-metil-5-(N-metil-N-fenetilaminometil)-4-oxoindol,
p.f. 187-189^o; 3-etil-5-(N-furfuril-N-metil-aminometil)-4,
5,6,7-tetrahidro-2-metil-4-oxoindol, p.f. 103-104^o; hidro-
cloruro de 3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-4-oxo-5-(4-(3-
10 fenilpropil)piperidino)metilindol, p.f. 174-176^o; hidroclo-
ruro de 3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-5-morfolinometil-
4-oxoindol, p.f. 192,5-193^o; 5-(N-bencil-N-metil-aminometil)-
3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-4-oxoindol, p.f. 130-
132^o; 5-butilaminometil-3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-
15 4-oxoindol, p.f. 131^o; 5-(4-carbetoxi-4-fenilpiperidino)me-
til-3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-4-oxoindol, p.f. 188
-189,5^o; 5-(1-adamantanaminometil)-3-etil-4,5,6,7-tetrahi-
dro-2-metil-4-oxoindol, p.f. 171^o; 5-(N-(3-azabicciclo(3,2,
2)nonil)metil)-3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-4-oxoin-
20 dol; 5-(N-(3-azaspiro(5,5)undecil)metil-3-etil-4,5,6,7-te-
trahidro-2-metil-4-oxoindol.

Ejemplo 5

4,5,6,7-TETRAHIDRO-2-METIL-4-OXO-5-(4-FENILPIPERAZINOMETIL)
-3-PROPILINDOL

25 Se preparó 5-dimetilaminometil-4,5,6,7-tetrahidro
-2-metil-4-oxo-3-propilindol a partir de 4,5,6,7-tetrahi-
dro-2-metil-4-oxo-3-propilindol, hidrocioruro de dimetila-
mina y paraformaldehído, seguido de tratamiento con base,
como se describe en el ejemplo 3. Se transformó en el meta
30 bromuro, p.f. 221-222^o. El tratamiento con hidróxido sódico

344348 

1 2N dió el compuesto metilénico, p.f. 179-181°, que a su vez reaccionó con N-fenilpiperazina para producir el material final, p.f. 169-171°.

Ejemplo 6

5 4,5,6,7-TETRAHIDRO-1,3-DIMETIL-4-OXO-5-(4-FENILPIPERAZINO-METIL)ISOINDOL.

Se calentó bajo reflujo durante 20 horas, una mezcla de 6,0 g de 4,5,6,7-tetrahidro-1,3-dimetil-5-metileno-4-oxoisoindol, 6,0 g de N-fenilpiperazina y 50 ml de metanol. Tras la evaporación del etanol y dilución con éter, cristalizó el producto, que fundió a 184-185,5° después de su recristalización a partir de metanol.

15 El 4,5,6,7-tetrahidro-1,3-dimetil-5-metileno-4-oxoisoindol usado como material inicial en este ejemplo, se preparó como sigue: se sometió 2,5-dimetilpirrol a la acción de anhídrido succínico y trifluoruro de boro eterato en solución bencénica, para producir ácido 4-(2,5-dimetil-3-pirril)-4-oxobutírico, p.f. 154-156°, que a su vez fué reducido con hidrazina e hidróxido potásico alcohólico a 20 190° a ácido 4-(2,5-dimetil-3-pirril)-butírico. El ácido reducido no fué purificado, sino que fué ciclotizado directamente con ácido polifosfórico para producir 4,5,6,7-tetrahidro-1,3-dimetil-4-oxoisoindol, p.f. 150,5-151,5°. Se dejó reaccionar este último con hidrocloreuro de dimetilami 25 na y paraformaldehído en etanol refluyente para producir hidrocloreuro de 4,5,6,7-tetrahidro-1,3-dimetil-5-dimetilaminometil-4-oxoisoindol, p.f. 188-189,5°. Se disolvió el hidrocloreuro en agua y se trató con hidróxido sódico acuoso para producir la base, p.f. 169-170°. Se disolvió la base 30 en acetona y se convirtió con bromuro metílico en la sal me

344348 22 AGO 1967

1 tobromuro, p.f. 236-238º. Al disolverse ésta última en -
 agua y basificarse con hidróxido sódico acuoso, se separó
 el compuesto metilénico amarillo, p.f. 150-151º después de
 su recristalización a partir de alcohol.

5 De manera análoga, el 4,5,6,7-tetrahidro-1,3-dime-
 til-5-metileno-4-oxoisoindol reacciona con morfolina produ-
 ciendo 4,5,6,7-tetrahidro-1,3-dimetil-5-morfolinometil-4-
 oxoisoindol, p.f. 148-149º (hidrocloruro p.f. 172-174º) y
10 con ciclohexilamina produciendo 5-ciclohexilaminometil-4,
 5,6,7-tetrahidro-1,3-dimetil-4-oxoisoindol, p.f. 127-128º.

Ejemplo 7

HIDROCLORURO DE 4,5,6,7-TETRAHIDRO-1,2,3-TRIMETIL-5-MORFOLI-
NOMETIL-4-OXOISOINDOL.

15 Se calentó bajo reflujo durante 24 horas, una mez-
 cla de 5,5 g de 4,5,6,7-tetrahidro-1,2,3-trimetil-5-meti-
 leno-4-oxoisoindol y 25 ml de morfolina. Se separó el exce-
 so de morfolina y se solidificó el residuo tras su dilu-
 ción con agua. Se recogió el sólido, que fundió a 97,98,5º
20 tras su recristalización a partir de ciclohexano-benceno.
 El producto fué convertido en su sal hidrocloruro, p.f.
 213-214º.

25 El 4,5,6,7-tetrahidro-1,2,3-trimetil-5-metileno-
 4-oxoisoindol usado como material inicial en este ejemplo
 se preparó como sigue: se sometió 1,2,3-trimetilpirrol a
 la acción de anhídrido succínico y eterato de trifluoruro
 de boro en solución bencénica, para producir ácido 4-(1,2,
 5-trimetil-3-pirril)-4-oxobutírico, p.f. 162,5-163,5º, que
30 fué a su vez reducido con hidrato de hidrazina e hidróxi-
 do potásico a 190º a ácido 4-(1,2,3-trimetil-3-pirril)bu-
 tírico. El ácido reducido no fué purificado, sino que ci-

344348

22



1 clotizado directamente con ácido polifosfórico para produ-
cir 4,5,6,7-tetrahidro-1,2,3-trimetil-4-oxoisindol, p.f.
82-83º. Se dejó reaccionar éste último con hidrocloreuro de
5 dimetilamina y paraformaldehído en etanol refluente para
producir hidrocloreuro de 4,5,6,7-tetrahidro-1,2,3-trimetil
-5-dimetilaminometil-4-oxoisindol, p.f. 195-196º. El hi-
drocloruro fué disuelto en agua y tratado con hidróxido só-
dico acuoso para producir la base libre oleosa. Se disol-
vió ésta en acetona y se convirtió en la sal metobromuro,
10 p.f. 197-200º, con bromuro metílico. La sal metobromuro, -
tras su tratamiento con hidróxido sódico acuoso, proporcio-
nó el compuesto metilénico amarillo, p.f. 103-104º.

Ejemplo 8

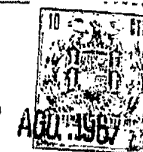
15 HIDROCLORURO DE 2,4,5,6-TETRAHIDRO-1,3-DIMETIL-5-MORFOLINO
METIL-4-OXOCICLOPENTA(c)PIRROL.

Se calentaron bajo reflujo durante 24 horas, una
porción de 10 g de 2,4,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-5-metile-
no-4-oxociclopenta(c)pirrol, 10 ml de morfolina y 50 ml de
etanol. La evaporación del disolvente y la dilución con -
20 agua dió el producto, que fué convertido en la sal hidro-
cloruro cristalina.

El 2,4,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-5-metileno-4-
oxociclopenta(c)-pirrol usado como material inicial en este
ejemplo, se preparó como sigue: se saponificó 2,5-dimetil-
25 3-pirrilmetilmalonato dietílico, se acidificó y se descar-
boxiló mediante calentamiento; p.e./0,7-0,8 mm, 153-154º.
El ácido fué ciclotizado con ácido polifosfórico para pro-
ducir 2,4,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-4-oxociclopenta(c)pi-
rrrol, p.f. 245-248º. Se dejó reaccionar éste último con hi-
30 drocloruro de dimetilamina y paraformaldehído, para formar

344348

22



1 hidrocloruro de 2,4,5,6-tetrahidro-1,3-dimetil-5-dimetila
minometil-4-oxociclopenta(c)pirrol. Esta sal fué converti-
da en su base libre y luego en la sal metosulfato con sul-
fato dimetílico. El tratamiento del metosulfato con hidró-
5 xido sódico acuoso diluído produjo el compuesto metilénii-
co.

Ejemplo 9

2,4,5-TRIMETILPIRROL-3-IL-N-FENILPIPERAZINOETIL-CETONA

Se calentaron bajo reflujo en 400 ml de etanol an
10 hidro, metayoduro de dimetilaminoetil-2,4,5-trimetilpirrol
-3-il-cetona (17,5 g, 0,05 mol), p.f. 206,207º, y 8,1 g de
N-fenilpiperazina (0,05 mol). Se disolvió el metayoduro y
se desprendió gas trimetilamina. Al cabo de una hora, se -
vertió la solución en una mezcla de 300 g de hielo y 50 ml
15 de amoníaco acuoso. El producto se separó y solidificó. -
Tras su recristalización a partir de tolueno, fundió a 132-
133º y era idéntico al producto del ejemplo 1.

Ejemplo 10

20 4,5,6,7-TETRAHIDRO-2,3-DIMETIL-4-OXO-5-(4-FENILPIPERAZINO
METIL)INDOL.

Se calentó bajo reflujo una mezcla de 6,9 g de me
tayoduro de 4,5,6,7-tetrahidro-2,3-dimetil-4-oxo-5-piperi-
dinometilindol (preparado como se describe en el ejemplo 3)
2,85 g de N-fenilpiperazina y 300 ml de etanol, hasta que
25 se obtuvo una solución clara. Tras su concentración a 40
ml y reposo en el refrigerador, cristalizó el producto, -
que fundió a 215-216º tras su recristalización a partir de
etanol.

Ejemplo 11

30 3-ETIL-4,5,6,7-TETRAHIDRO-5-(4-HIDROXI-4-FENILPIPERIDINO)-

344348



1 METIL-2-METIL-4-OXOINDOL.

Se refluieron en 150 ml de etanol sobre un baño -
de vapor de agua durante 2 horas, metobromuro de 5-dimetil
aminometil-3-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-4-oxoindol -
5 (16,45 g, 0,05 mol) y 8,9 g de 4-hidroxi-4-fenilpiperidina
(0,05 mol). El metobromuro entró en solución al cabo de 10
minutos y se liberó trimetilamina. La solución fué concen-
trada a 50 ml y vertida en un exceso de agua amoniacada. -
Precipitó una amina sólida que fué filtrada, lavada con -
10 agua, secada y cristalizada dos veces a partir de dioxano
y luego dos veces a partir de benceno; p.f. 185-186º.

Ejemplo 12

1,2,3,4,5,6,7,8-OCTAHIDRO-4-OXO-3-PIPERIDINOMETILCARBAZOL

Se preparó 1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-3-dimetilami
15 nometil-4-oxocarbazol, p.f. 172-173,5º, a partir de 1,2,3,
4,5,6,7,8-octahidro-4-oxocarbazol, hidrocloreuro de dimetil
amina y paraformaldehído, por el método del ejemplo 3. Se
disolvió la base en acetona y se trató con gas bromuro me-
tílico. La sal metobromuro cristalizó pronto de la solu- -
20 ción y tras su secado fundió a 217-219º (descomposición).
El metobromuro fué disuelto en metanol acuoso al 30% y se
añadió solución de hidróxido sódico 1N. Se separó 1,2,3,4,
5,6,7,8-octahidro-3-metileno-4-oxocarbazol amarillo pálido
y, tras su cristalización de etanol, fundió a 219-220º. El
25 producto final se obtuvo calentando el compuesto metilénico
bajo reflujo con piperidina en etanol durante 8 horas.

En resúmen, la Patente de Invención que se solici
ta, recaerá sobre las siguientes:

- REIVINDICACIONES -

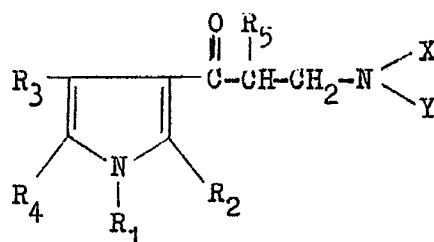
30 1. Un método de preparación de una 2-aminoalquil-

344348

Nº 344.348.



1 pirrol-3-il-cetona de fórmula:



5

A

donde

R_1 significa hidrógeno, un grupo alquilo inferior con 6 átomos de carbono como máximo, fenilo, fenilalquilo (donde el grupo alquilo tiene hasta 3 átomos de carbono), fenilo sustituido o fenilalquilo sustituido en los que el sustituyente del anillo de fenilo es halógeno, alquilo de no más de 4 átomos de carbono, alcoxilo de no más de 4 átomos de carbono o alquilo halogenado de no más de 4 átomos de carbono, o 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo;

R_2 , R_3 y R_4 significan alquilo, alquenido o cicloalquilo con 8 átomos de carbono como máximo, fenilo, halofenilo, alcoxi(inferior)fenilo, tienilo, furilo, o bencilo;

R_3 y R_4 pueden estar unidos para constituir un anillo alicíclico con un máximo de 8 átomos de carbono;

R_5 significa hidrógeno, alquilo, alquenido o cicloalquilo con un máximo de 8 átomos de carbono, fenilo o bencilo;

R_2 y R_5 pueden estar unidos para constituir un anillo alicíclico con un máximo de 8 átomos de carbono; en el que, cuando se forma un 5-aminometil-4,5,6,7-tetrahidrooxindol, puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior unido al átomo de carbono 6 o 7 del núcleo de indol;

R_3 y R_5 pueden estar unidos para constituir un anillo alicíclico con un máximo de 8 átomos de carbono, cuyo anillo puede estar sustituido con un grupo alquilo o alquilideno de

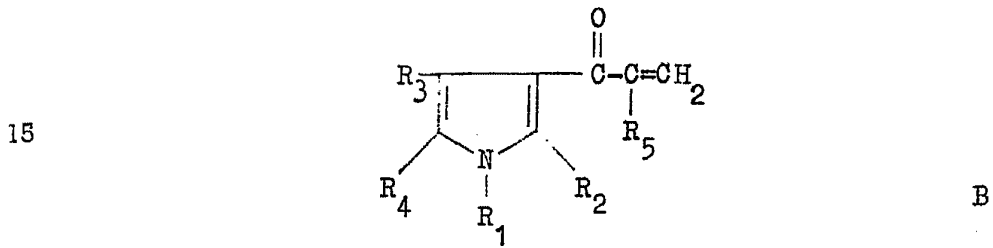
30

344348



1 hasta 4 átomos de carbono, un grupo bencilideno o un grupo
 bencilo; y

X e Y son iguales o diferentes y representan hidró-
 geno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo infe-
 5 rior, cicloalquilo, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo
 inferior, dialquilamino, acil(inferior)oxialquilo, carbamil-
 oxialquilo inferior, fenilalquilo inferior, alquilo inferior
 heteroaromático; y donde X e Y pueden estar unidos y cuando
 están unidos constituyen un anillo heterocíclico de no más
 10 de 8 eslabones;
 cuyo método consiste en hacer reaccionar una alquenil-pirrol-
 3-il-cetona de fórmula:



y en el que dicho compuesto alquénilico de fórmula B puede
 ser preparado in situ,

20 donde

R₁ a R₅ tienen el significado dado anteriormente,
 con una base de fórmula:



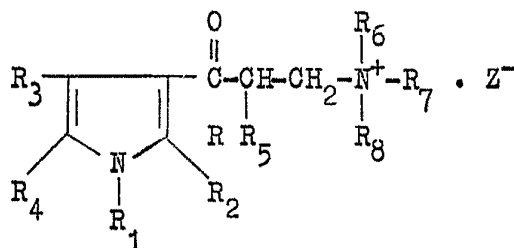
donde

25 X e Y tienen el mismo significado dado antes,
 con lo que, en el caso de las formaciones in situ de los com-
 puestos de fórmula B, dicha base se hace reaccionar con com-
 puestos de fórmula:



344348

1



5

donde

R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen el significado dado anteriormente;

R₆, R₇ y R₈ representan alquilo inferior de no más de 4 átomos de carbono; y

R₆ y R₇ pueden estar unidos para constituir un anillo de no más de 7 átomos de carbono; y

Z⁻ representa un anión inorgánico;

2. Un método de preparación de una 2-aminoalquil-pirrol-3-il-cetona de fórmula A de la Reivindicación 1, en la que

R₁ representa hidrógeno, alquilo inferior con 4 átomos de carbono como máximo, fenilo, bencilo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo;

R₂, R₃ y R₄ representan alquilo, alquenilo o cicloalquilo de 8 átomos de carbono como máximo, fenilo, halofenilo, alcoxi(inferior)fenilo, tienilo, furilo o bencilo;

R₃ y R₄ pueden estar unidos para constituir un anillo alicíclico con un máximo de 8 átomos de carbono;

R₅ representa hidrógeno, alquilo, alquenilo o cicloalquilo con un máximo de 8 átomos de carbono, fenilo o bencilo;

R₂ y R₅ pueden estar unidos para constituir un anillo alicíclico con un máximo de 8 átomos de carbono;

R₃ y R₅ pueden estar unidos para constituir un anillo



344348

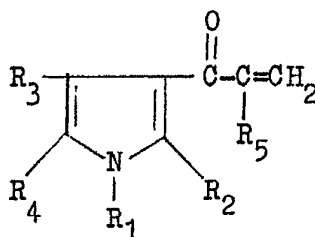
31 AGO 1968

1 alicíclico con un máximo de 8 átomos de carbono;

X e Y son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, acil(inferior)oxialquilo, carbamiloxialquilo inferior, fenilalquilo inferior; donde X e Y pueden estar unidos y cuando están unidos constituyen un anillo heterocíclico de no más de 8 eslabones;

cuyo método consiste en hacer reaccionar una alquenil-pirrol-3-il-cetona de fórmula:

10



15 y donde dicho compuesto alquenílico de fórmula B puede ser preparado in situ,

donde

R₁ a R₅ tienen el mismo significado dando antes, con una base de fórmula:

20



donde

X e Y tienen el significado dado antes.

3. Un método de preparación de una 2-aminoalquil-pirrol-3-il-cetona de fórmula A de la Reivindicación 1, donde

25

R₁ significa fenilalquilo (en el que el grupo alquilo tiene hasta 3 átomos de carbono), fenilo sustituido o fenilalquilo sustituido en los que el sustituyente del anillo de fenilo es halógeno, alquilo de no más de 4 átomos de carbono, alcoxilo de no más de 4 átomos de carbono o alquilo halogenado de no más de 4 átomos de carbono;

30



31 AGO 1966

344348

- 1 R_2 , R_3 y R_4 son los definidos anteriormente;
 R_5 significa hidrógeno, alquilo, alquenilo o cicloalquilo con 8 átomos de carbono como máximo, fenilo o bencilo;
- 5 R_3 y R_5 pueden estar unidos para constituir un anillo alicíclico con un máximo de 8 átomos de carbono; y
X e Y son iguales o diferentes como en la Reivindicación 1 y además pueden ser ciclohexilo;
cuyo método consiste en hacer reaccionar una alquenil-pirrol-
- 10 3-il-cetona de fórmula B, donde dicho compuesto alquénflico de fórmula B puede ser preparado in situ,
donde
 R_1 a R_5 tienen el significado dado anteriormente,
con una base de fórmula:
- 15
$$X - NH - Y$$

donde
X e Y tienen el significado dado anteriormente.
- 20 4. Un procedimiento para la preparación de una composición tranquilizante, caracterizado por mezclar un compuesto de fórmula A de la Reivindicación 1, como está definido en dicha Reivindicación 1, preparado por el procedimiento de la Reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 5. Un procedimiento para la preparación de una composición tranquilizante, caracterizado por mezclar un compuesto de fórmula A de la Reivindicación 1, como está definido en la Reivindicación 2, preparado por el procedimiento de la Reivindicación 2, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 6. Un procedimiento para la preparación de una com-

344348

31



1 posición tranquilizante, caracterizado por mezclar un com-
puesto de fórmula A de la Reivindicación 1, como está defi-
nido en la Reivindicación 3, preparado por el procedimiento
de la Reivindicación 3, y un vehículo farmacéuticamente acep-
5 table.

7. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"METODO DE PREPARACION DE UNA 2-aminoalquil-pirrol-3-il-ce-
tona".

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en -
la presente memoria descriptiva que consta de veintinueve -
páginas mecanografiadas.

Madrid, 22 agosto de 1.967

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

15

20

25

30