

372112



SECCION 1
CLASIFICACION C
CLASE C-07 A-61
SUBCLASE D K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ALDRICH CHEMICAL COMPANY, INC.

RESIDENCIA: 2371 North 30th Street,

MILWAUKEE, Wisconsin, USA.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE COMPUESTOS TRANQUILIZANTES Y ANTI-
EMETICOS".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 764.594 del 2-10-68



372112

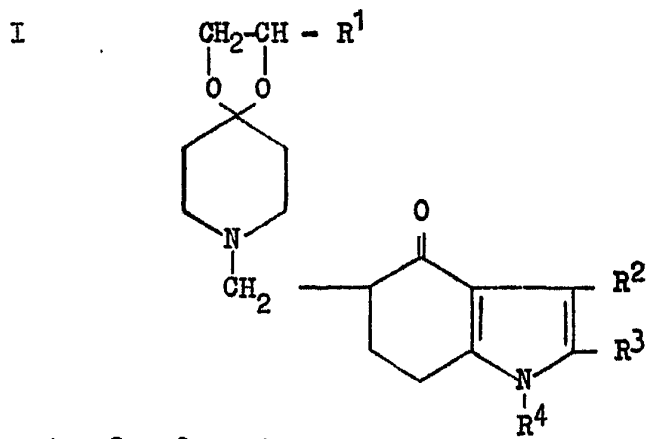
1

Este invento se refiere a nuevos compuestos que presentan actividad tranquilizante y antiemética. Más especialmente, este invento se refiere a ciertas 5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)-6,7-dihidroindol-4-(5H)-onas sustituidas y a sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, que son útiles como agentes tranquilizantes y antieméticos en mamíferos y a un procedimiento para su preparación.

5

El presente invento proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula:

10

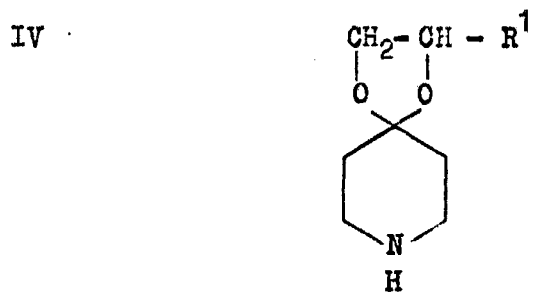


15

donde R¹, R², R³ y R⁴ están seleccionados cada uno de ellos entre hidrógeno, alquilo inferior, alquencilo inferior, alquinilo inferior, fenilo y bencilo y las sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de los mismos; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una 4,4-etilendioxipiperidina de fórmula

20

25



30

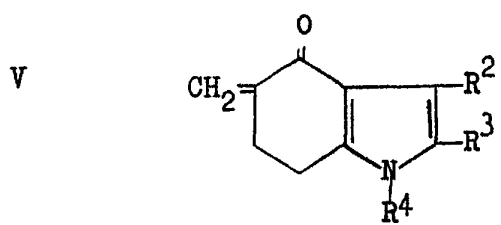
372112



1

donde R¹ es el descrito anteriormente, con una cantidad aproximadamente equimolecular de una 5-metilen-6,7-dihidroindol-4-(5H)-ona de fórmula

5



10

donde R², R³ y R⁴ son los descritos anteriormente, en un disolvente orgánico inerte, a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C.

15

Los disolventes orgánicos inertes adecuados para uso en el procedimiento de este invento son conocidos por los expertos en la técnica y comprenden disolventes tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol, etilenglicol, dietilenglicol, éter dimetílico de etilenglicol, éter dimetílico de dietilenglicol, 2-etoxietanol, tetrahidrofurano, benceno, xileno, tolueno, dimetilacetamida, dimetilformamida y dimetilsulfóxido. Los alcoholes son los disolventes preferidos.

20

Aunque su uso no es de ningún modo esencial, preferimos llevar a cabo la reacción en presencia de una pequeña cantidad de base adicional. La adición de una base produce unos rendimientos algo mayores de producto. Las bases adecuadas son conocidas por los expertos en la técnica y comprenden hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de trimetilbencilamonio, trietilamina y trietilendiamina. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo con un ligero exceso de 4,4-etilendioxi piperidina reaccionante.

25

30

La relación entre las sustancias reaccionantes

372112



1 puede ser variada, pero generalmente es más conveniente
utilizar las dos sustancias reaccionantes en cantidades
aproximadamente equimoleculares. Como se ha indicado an-
teriormente, la 4,4-etilendioxipiperidina puede ser uti-
5 lizada en ligero exceso para servir como base, si se de-
sea.

10 La temperatura de reacción no es crítica. A tem-
peraturas muy bajas la reacción es demasiado lenta para
ser práctica y a temperaturas muy elevadas el rendimien-
to de producto disminuye debido a reacciones secundarias
y descomposición. El intervalo de temperatura preferido
está comprendido entre 0°C y 100°C pero la reacción se
lleva a cabo más convenientemente a la temperatura ambien-
te.

15 Las sales no tóxicas y farmacéuticamente acepta-
bles son las sales de adición con ácidos orgánicos e inor-
gánicos, por ejemplo las preparadas a partir de ácidos
como clorhídrico, sulfúrico, sulfónico, tartárico, fumá-
rico, bromhídrico, yodhídrico, glicólico, cítrico, malei-
co, fosfórico, succínico, acético y similares. Estas sa-
20 les se preparan por métodos convencionales haciendo reac-
cionar la base libre con el ácido deseado, en cantidades
aproximadamente equimoleculares.

25 El término "alquilo inferior" en el sentido uti-
lizado aquí significa radicales alquilo de cadena lineal
y ramificada, que contienen de 1 a 8 átomos de carbono,
v.g. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobu-
tilo, tero-butilo, amilo, hexilo, 2-etilhexilo, etc.

30 El término "alquenilo inferior" en el sentido uti-
lizado aquí significa radicales alquenilo de cadena li-



372112

1

neal y ramificada, conteniendo de 2 a 8 átomos de carbono, v.g. etenilo, alilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-1-propenilo, 3-pentenilo, 1-hexenilo, 7-octenilo, etc.

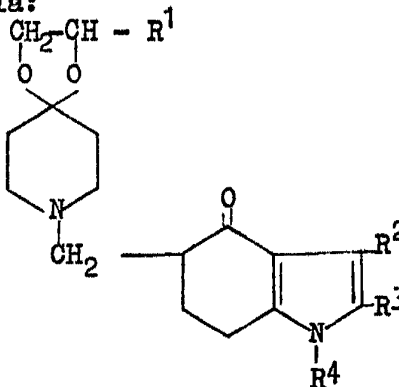
5

El término "alquinilo inferior" en el sentido utilizado aquí significa radicales alquinilo de cadena lineal y ramificada, conteniendo de 2 a 8 átomos de carbono, v.g. etinilo, propargilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1,1-dimetilpropargilo, 1-pentinilo, 1-heptinilo, etc.

10

Los compuestos preferidos del presente invento son los de fórmula:

II



15

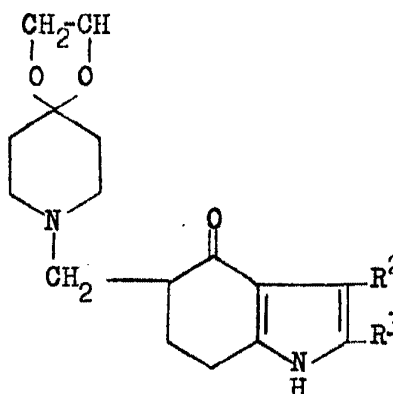
20

donde R¹, R², R³ y R⁴ representan cada uno de ellos hidrógeno o alquilo inferior.

25

mula

III



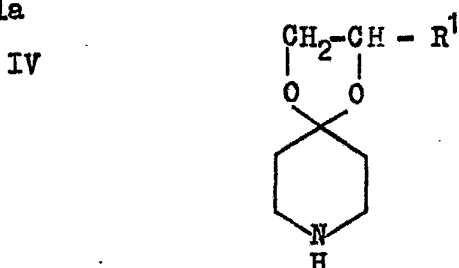
30



372112

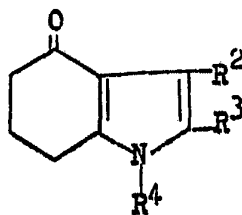
1 donde R² y R³ son cada uno de ellos hidrógeno o alquilo inferior y preferiblemente alquilo inferior.

5 Los compuestos de este invento también pueden ser preparados, por ejemplo, mediante una reacción de Mannich como se describe en la patente belga nº 670.798, haciendo reaccionar una 4,4-etilendioxipiperidina de fórmula



15 donde R¹ es el definido anteriormente o una sal de adición con ácido de la misma, v.g. el hidrocioruro, con una cantidad aproximadamente equimolecular de una 6,7-dihidroindol-4-(5H)-ona de fórmula

V



25 donde R², R³ y R⁴ son los definidos previamente y con una cantidad aproximadamente equimolecular de formaldehído. De preferencia, la reacción se lleva a cabo en un disolvente hidroxílico, v.g. metanol, etanol y similares o en un ácido débil, v.g. ácido acético y similares.

30 Las etilendioxipiperidinas de fórmula IV utilizadas como materiales de partida se obtienen por el método de Stach et al., [Monatshefte der Chemie, 93, 1090



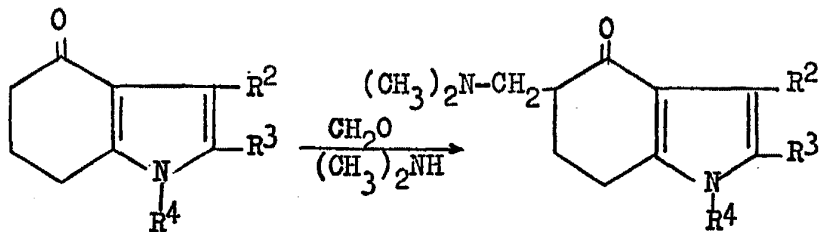
1

(1962): Chem. Abstracts 59, 8750 g] haciendo reaccionar un hidrocioruro de piperidona con el etilenglicol apropiado y separando el agua formada por destilación azeotrópica con benceno.

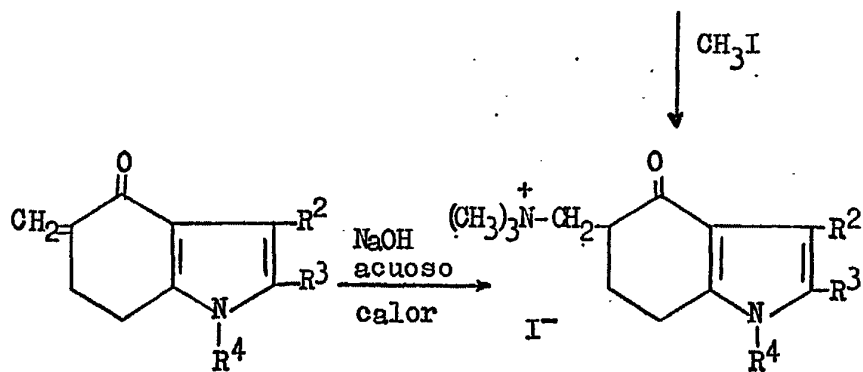
5

Las 5-metilen-6,7-dihidroindol-4-(5H)-onas de fórmula VI se forman a partir de las 6,7-dihidroindol-4-(5H)-onas [la preparación de las mismas ha sido descrita por H. Stetter y Lanterbach, Ann. 655, 20 (1962); K.E. Schulte, I. Reisch, y H. Lang, Chem. Ber. 96, 1470 (1963); S. Hauptmann, H. Blume, G. Hartmann, D. Haendel y D. Franke, Zeitschrift für Chemie, 6, 107 (1966)] mediante la siguiente secuencia de reacciones que ilustramos a continuación:

15



20



25

donde R², R³ y R⁴ son los definidos anteriormente.

30

Los compuestos de fórmula V se preparan por el

372112



1969

1 procedimiento descrito en la patente belga nº 670.798.

5 La actividad tranquilizante de los compuestos de este invento es evaluada mediante el ensayo normal de respuesta condicionada en el que las ratas se acostumbran a trepar por un poste al oír el sonido de un zumbador con objeto de evitar un choque eléctrico subsiguiente [L. Cook y E. Weidley, Annals of the New York Academy of Science, 66, 740 (1957)]. Cuando se administra por vía oral a una 10 rata el compuesto 3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)indol-4-(5H)-ona, la DE₅₀ de evitación es de 1 mg/kg y la DE₅₀ de escape es de 25 mg/kg. La DE₅₀ de evitación es aquella dosis a la cual solamente el 50 % de los animales de prueba trepan por el poste al 15 oír el sonido del zumbador para evitar el choque. La DE₅₀ de escape es la dosis a la cual solamente el 50 % de los animales de prueba trepan por el poste para escapar al choque.

20 La actividad antiemética de los compuestos de este invento es evaluada por el ensayo normalizado de anti-apomorfina. En el ensayo, el compuesto probado se administra por vía oral a unos perros, 60 minutos antes de la administración intravenosa de una dosis de 50 mg/kg de apomorfina. Si el perro no vomita, la respuesta se considera positiva. Cuando se prueba el compuesto 3-etil-6,7- 25 dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)indol-4-(5H)-ona, presenta una Dosis Efectiva Mínima de 0,1 mg/kg en el perro.

30 Los compuestos de este invento pueden ser administrados como bases libres o en forma de sus sales de adición no tóxicas. Pueden ser mezclados y formulados en

372112



1968

1 preparaciones farmacéuticas en unidades de dosificación
para administración oral o parenteral, con materiales sólidos o líquidos orgánicos o inorgánicos que sean vehículos farmacéuticamente aceptables. Algunos ejemplos de los
5 vehículos que pueden ser utilizados son las cápsulas de gelatina, azúcares, derivados de celulosa como carboximetilcelulosa, gelatina, talco, estearato magnésico, aceite vegetal como aceite de cacahuet, etc., petróleo líquido, glicerina, sorbitol, etanol, agar, elixires, jarabes y
10 agua, incluida el agua estéril. La composición puede adoptar la forma de tabletas, polvos, gránulos, cápsulas, suspensiones, soluciones y similares.

Cuando los compuestos de este invento se administran por vía oral o parenteral en cantidad tranquilizante o antiemética, son eficaces para tranquilizar a los
15 mamíferos e inhibir los vómitos en los mismos. Una dosis oral comprendida aproximadamente entre 0,4 y 5 mg/kg por día es conveniente para tranquilizar a los mamíferos y una dosis comprendida aproximadamente entre 0,1 y 5 mg/kg por
20 día es conveniente para impedir los vómitos en los mamíferos, que pueden ser administradas en dosis divididas, por ejemplo 2, 3 ó 4 veces al día. En el hombre, la dosis oral puede oscilar aproximadamente entre 10 y 200 mg diarios para producir efectos tranquilizantes y entre 5 y 200 mg
25 diarios aproximadamente para evitar los vómitos. Para más información sobre la administración de los compuestos de este invento al hombre, véase G.M. Simpson y L. Krakov, Curr. Therap. Res., 10, 41 (1968) y A.A. Sugerman y J. Herrmann, Clin Pharmacol., Therap., 8, 261 (1967), que se refiere a la administración al hombre de molindona, un
30



372112

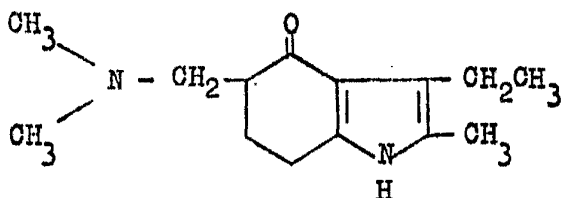
1 compuesto similar.

5 La administración de los compuestos se inicia convenientemente a la dosis efectiva mínima (DEM) o a la DE₅₀ del compuesto particular en la especie particular de mamífero. Sin embargo, en general, la dosis particular más adecuada para una determinada aplicación, como era de esperar, variará con la edad, el peso y el estado de salud general del mamífero en tratamiento y con el grado del efecto tranquilizante o antiemético requerido. Después de haber tomado en consideración estos factores y cualquier otros factores que deban ser considerados, el experto en la técnica del tratamiento de las enfermedades de los mamíferos puede determinar fácilmente la dosis apropiada.

10 Los siguientes ejemplos se dan con fines ilustrativos del invento aquí descrito, sin limitarlo indebidamente.

15 EJEMPLO 1

20 Preparación de hidrocioruro de 3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetilaminometilindol-4-(5H)-ona



25 .HCl

30 Se calienta a la temperatura de reflujo, con agitación, durante 24 horas, una mezcla de 19,43 g (0,11 moles) de 3-etil-6,7-dihidro-2-metilindol-4-(5H)-ona [S. Hauptmann, H. Blume, G. Hartmann, D. Haendel y P.

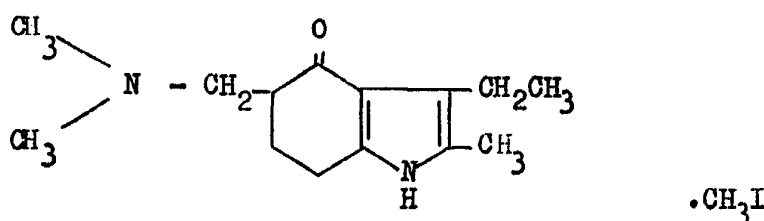
372112



1 Franke, Zeitschrift für Chemie, 6, 107 (1966), 4,95 g
 (0,165 moles) de paraformaldehído, 13,53 g (0,165 moles)
 de hidrocioruro de dimetilamina y 225 ml de etanol. Se
 añaden 1,65 g (0,055 moles) de paraformaldehído y se con-
 5 tinúa calentando. El reflujo se prosigue durante 24 ho-
 ras más. La mezcla de reacción se concentra hasta la mi-
 tad de su volumen original y, después de enfriar, el pre-
 cipitado se separa por filtración. El sólido aislado pesa
 15,3 g y funde a 184-186°C. A partir de los líquidos ma-
 10 dre se obtienen tres masas cristalinas sucesivas que se
 recristalizan en etanol. La primera masa sólida también
 se recristaliza en etanol. Se obtiene un total de 14,46 g
 de sólido (rendimiento, 48 %) combinando las fracciones
 recristalizadas. El punto de fusión es de 183-187°C.

EJEMPLO 2

Preparación de metoyoduro de 3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona



25 Una solución acuosa de 14,46 g (0,053 moles) de
 hidrocioruro de 3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetilami-
 nometil-indol-4-(5H)-ona y 60 ml de agua se trata con un
 equivalente de solución acuosa de hidróxido sódico. La
 mezcla resultante se extrae con éter. El extracto etéreo
 se seca sobre carbonato potásico anhidro y después se aña-
 de gota a gota sobre 22,7 g (0,16 moles) de yoduro de me-
 30 tilo disueltos en 50 ml de éter. La mezcla se agita du-

372112



1969

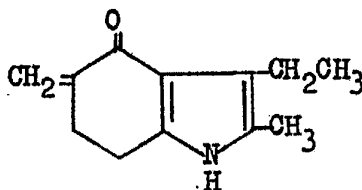
1. rante 2 días, se recoge el sólido y se seca dando 17,7 g (rendimiento, 86 %); p.f. 218-219°C.

EJEMPLO 3

Preparación de 3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-

5

4-(5H)-ona



10

Una solución fría de 0,2 g (0,005 moles) de hidróxido sódico en 20 ml de agua se agrega gota a gota a una solución de 1,83 g (0,00487 moles) de metoyoduro de 3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-(dimetilaminometil)-indol-4-(5H)-ona en 135 ml de agua. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 20°C. El sólido que precipita se recoge y se seca al aire; pesa 1,55 g; una muestra seca funde a 208-210°C.

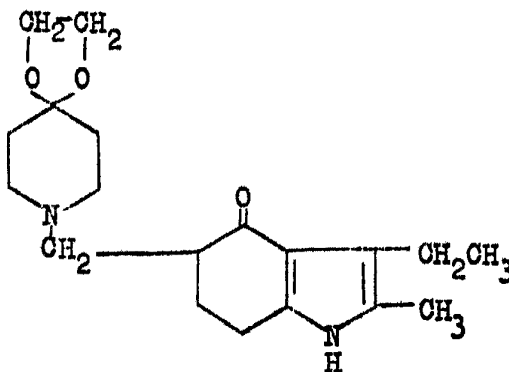
15

EJEMPLO 4

20

Preparación de 3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)indol-4-(5H)-ona

25



30

372112



OCT. 1968

1 A una solución de 1,89 g (0,01 moles) de 3-etil-
6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-4-(5H)-ona en 150 ml
de metanol se añade una lenteja de hidróxido potásico y
5 1,43 g (0,01 moles) de 4,4-etilendioxipiperidina. La mez-
cla se hace girar y después se deja en reposo durante
7 días. A continuación se evapora. El residuo se disuel-
ve en isopropanol a reflujo y se deja en reposo. Se re-
coge una primera masa cristalina; pesa 2,3 g, p.f. 182-
183°C. Una muestra del producto, 3-etil-6,7-dihidro-2-
10 metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)indol-4-(5H)-
ona, recristalizada en isopropanol para análisis, funde
a 184-185°C.

Análisis para $C_{19}H_{28}N_2O_3$:

Calculado: C, 68,64; H, 8,49; N, 8,43

15 Encontrado: C, 68,88; H, 8,27; N, 8,49

EJEMPLO 5

Preparación de hidrocloruro de 3-etil-6,7-dihidro-2-me-
til-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)indol-4-(5H)-ona

20 Una solución de 3,3 g de 3-etil-6,7-dihidro-2-
metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)indol-4-(5H)-
ona y tetrahidrofurano anhidro se trata con cloruro de
hidrógeno anhidro hasta que la solución incolora se vuel-
ve amarilla. Precipita un sólido. Este sólido se recoge
y se seca a 60°C durante 2 horas en una estufa de vacío.
25 La sal pesa 3 g. Funde a 141-142°C con desprendimiento
de un gas.

Análisis para $C_{19}H_{29}ClN_2O_3$:

Calculado: C, 61,68; H, 7,92; N, 7,59; Cl, 9,61.

30 Encontrado: C, 62,27; H, 7,93; N, 6,79; Cl, 8,73.

372112



EJEMPLO 6

Preparación de sesquifumarato de 3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)indol-4-(5H)-ona

A una solución de 3,3 g de 3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)indol-4-(5H)-ona en 15 ml de isopropanol a reflujo se agrega una solución de 1,16 g de ácido fumárico disueltos en 15 ml de isopropanol a reflujo. La solución resultante se enfría a la temperatura ambiente y después se refrigera. Se recoge el sólido que se separa. Pesa 2,5 g y funde a 153,5-156°C. El sólido se recristaliza en 40 ml de isopropanol dando 1,9 g de sal sólida que funde a 152-154°C. Una muestra preparada en la misma forma da un punto de fusión de 156,5-157,5°C.

Análisis para $C_{19}H_{28}N_2O_3$:

Calculado: C, 59,27; H, 6,76; N, 5,54.

Encontrado: C, 59,24; H, 7,03; N, 5,48.

EJEMPLO 7

Cuando en el procedimiento del Ejemplo 4, la 4,4-etilendioxipiperidina se sustituye por una cantidad equimolecular de

4,4-(metiletildioxipiperidina,

4,4-(etiletildioxipiperidina,

4,4-(viniletildioxipiperidina,

4,4-(etiniletildioxipiperidina,

4,4-(feniletildioxipiperidina,

4,4-(benciletildioxipiperidina,

4,4-(propiletildioxipiperidina,

4,4-(isopropiletildioxipiperidina,

4,4-(hexiletildioxipiperidina,

372112



OCT. 1968

- 1 4,4-(aliletilendioxi)piperidina,
4,4-(propargiletilendioxi)piperidina,
4,4-(1-butiniletilendioxi)piperidina,
4,4-(isobutiletilendioxi)piperidina,
5 4,4-(butiletilendioxi)piperidina,
4,4-(terc-butiletilendioxi)piperidina, y
4,4-(1-buteniletilendioxi)piperidina,
se obtienen respectivamente
- 10 3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-[4',4'-(metiletilendioxi)-
piperidinometil]-indol-4-(5H)-ona,
3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-[4',4'-etiletilendioxi)-
piperidinometil]-indol-4-(5H)-ona,
3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-[4',4'-(viniletilendioxi)-
piperidinometil]-indol-4-(5H)-ona,
15 3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-[4',4'-(etiniletilendioxi)-
piperidinometil]-indol-4-(5H)-ona,
3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-[4',4'-(fenilétilendioxi)-
piperidinometil]-indol-4-(5H)-ona,
20 3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-[4',4'-(benciletilendioxi)-
piperidinometil]-indol-4-(5H)-ona,
3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-[4',4'-(propiletilendioxi)-
piperidinometil]-indol-4-(5H)-ona,
3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-[4',4'-(isopropiletilendioxi)-
piperidinometil]-indol-4-(5H)-ona,
25 3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-[4',4'-(hexiletilendioxi)-
piperidinometil]-indol-4-(5H)-ona,
3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-[4',4'-(aliletilendioxi)-
piperidinometil]-indol-4-(5H)-ona,
30 3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-[4',4'-(propargiletilendioxi)-
piperidinometil]-indol-4-(5H)-ona,



OCT. 1968

372112

- 1 3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-[4',4'-(1-buteniletilendioxi)-
piperidinometil]-indol-4-(5H)-ona,
3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-[4',4'-(isobutiletilendioxi)-
piperidinometil]-indol-4-(5H)-ona,
E 3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-[4',4'-(butiletilendioxi)-
piperidinometil]-indol-4-(5H)-ona,
3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-[4',4'-(terc-butiletilendi-
oxi)-piperidinometil]-indol-4-(5H)-ona y
3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-[4',4'-(buteniletilendioxi)-
10 piperidinometil]-indol-4-(5H)-ona.

EJEMPLO 8

Cuando en el procedimiento del Ejemplo 1 se susti-
tuye la 3-etil-6,7-dihidro-2-metilindol-4-(5H)-ona por
una cantidad equimolecular de

- 15 6,7-dihidroindol-4-(5H)-ona,
3-etil-6,7-dihidro-1,2-dimetilindol-4-(5H)-ona,
6,7-dihidro-2,3-dimetilindol-4-(5H)-ona,
2,3-dietil-6,7-dihidroindol-4-(5H)-ona,
3-etil-6,7-dihidroindol-4-(5H)-ona,
20 6,7-dihidro-2-metilindol-4-(5H)-ona,
3-etil-6,7-dihidro-2-propilindol-4-(5H)-ona,
3-etil-6,7-dihidro-2-bencilindol-4-(5H)-ona,
3-etil-6,7-dihidro-2-fenilindol-4-(5H)-ona,
3-etil-6,7-dihidro-2-vinilindol-4-(5H)-ona,
25 3-etil-6,7-dihidro-2-etinilindol-4-(5H)-ona,
3-etil-6,7-dihidro-2-isopropilindol-4-(5H)-ona,
3-etil-6,7-dihidro-2-butilindol-4-(5H)-ona,
3-etil-6,7-dihidro-2-alilindol-4-(5H)-ona,
3-etil-6,7-dihidro-2-propargilindol-4-(5H)-ona,
30 3-etil-6,7-dihidro-2-etinilindol-4-(5H)-ona,

372112



1968

- 1 3-propil-6,7-dihidro-2-metilindol-4-(5H)-ona,
3-bencil-6,7-dihidro-2-metilindol-4-(5H)-ona,
3-fenil-6,7-dihidro-2-metilindol-4-(5H)-ona,
3-vinil-6,7-dihidro-2-metilindol-4-(5H)-ona,
5 3-etinil-6,7-dihidro-2-metilindol-4-(5H)-ona,
3-isopropil-6,7-dihidro-2-metilindol-4-(5H)-ona,
3-butil-6,7-dihidro-2-metilindol-4-(5H)-ona,
3-alil-6,7-dihidro-2-metilindol-4-(5H)-ona,
3-propargil-6,7-dihidro-2-metilindol-4-(5H)-ona,
10 3-etinil-6,7-dihidro-2-metilindol-4-(5H)-ona,
1,3-dietil-6,7-dihidro-2-metilindol-4-(5H)-ona,
1-propil-3-etil-6,7-dihidro-2-metilindol-4-(5H)-ona,
1-bencil-3-etil-6,7-dihidro-2-metilindol-4-(5H)-ona,
1-fenil-3-etil-6,7-dihidro-2-metilindol-4-(5H)-ona,
15 1-vinil-3-etil-6,7-dihidro-2-metilindol-4-(5H)-ona,
1-etinil-3-etil-6,7-dihidro-2-metilindol-4-(5H)-ona,
1-isopropil-3-etil-6,7-dihidro-2-metilindol-4-(5H)-ona,
1-butil-3-etil-6,7-dihidro-2-metilindol-4-(5H)-ona,
1-alil-3-etil-6,7-dihidro-2-metilindol-4-(5H)-ona,
20 1-propargil-3-etil-6,7-dihidro-2-metilindol-4-(5H)-ona,
1-etinil-3-etil-6,7-dihidro-2-metilindol-4-(5H)-ona,
1,2,3-trimetil-6,7-dihidroindol-4-(5H)-ona,
1,2,3-fenil-6,7-dihidroindol-4-(5H)-ona,
1,2,3-tribencil-6,7-dihidroindol-4-(5H)-ona, y
25 1,2,3-trietil-6,7-dihidroindol-4-(5H)-ona,
se obtienen respectivamente
hidrocloruro de 6,7-dihidro-5-dimetilaminometil-indol-4-
(5H)-ona,
hidrocloruro de 3-etil-6,7-dihidro-1,2-dimetil-5-dimetil-
aminometil-indol-4-(5H)-ona,
30

372112



- 1 hidrocloruro de 6,7-dihidro-2,3-dimetil-5-dimetilamino-
metil-indol-4-(5H)-ona,
hidrocloruro de 2,3-dietil-6,7-dihidro-5-dimetilaminome-
til-indol-4-(5H)-ona,
5 hidrocloruro de 3-etil-6,7-dihidro-5-dimetilaminometil-
indol-4-(5H)-ona,
hidrocloruro de 6,7-dihidro-2-metil-5-dimetilaminometil-
indol-4-(5H)-ona,
hidrocloruro de 3-etil-6,7-dihidro-2-propil-5-dimetilami-
10 nometil-indol-4-(5H)-ona,
hidrocloruro de 3-etil-6,7-dihidro-2-bencil-5-dimetilami-
nometil-indol-4-(5H)-ona,
hidrocloruro de 3-etil-6,7-dihidro-2-fenil-5-dimetilamino-
metil-indol-4-(5H)-ona,
15 hidrocloruro de 3-etil-6,7-dihidro-2-vinil-5-dimetilami-
nometil-indol-4-(5H)-ona,
hidrocloruro de 3-etil-6,7-dihidro-2-etinil-5-dimetil-
aminometil-indol-4-(5H)-ona,
hidrocloruro de 3-etil-6,7-dihidro-2-isopropil-5-dimetil-
20 aminometil-indol-4-(5H)-ona,
hidrocloruro de 3-etil-6,7-dihidro-2-butil-5-dimetilamino-
metil-indol-4-(5H)-ona,
hidrocloruro de 3-etil-6,7-dihidro-2-alil-5-dimetilami-
nometil-indol-4-(5H)-ona,
25 hidrocloruro de 3-etil-6,7-dihidro-2-propargil-5-dimetil-
aminometil-indol-4-(5H)-ona,
hidrocloruro de 3-etil-6,7-dihidro-2-etinil-5-dimetilami-
nometil-indol-4-(5H)-ona,
hidrocloruro de 3-propil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetil-
30 aminometil-indol-4-(5H)-ona,

372112



- 1 hidrocloruro de 3-bencil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetil-aminometil-indol-4-(5H)-ona,
- hidrocloruro de 3-fenil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetil-aminometil-indol-4-(5H)-ona,
- 5 hidrocloruro de 3-vinil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetil-aminometil-indol-4-(5H)-ona,
- hidrocloruro de 3-etinil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetil-aminometil-indol-4-(5H)-ona,
- hidrocloruro de 3-isopropil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
- 10 hidrocloruro de 3-butil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetil-aminometil-indol-4-(5H)-ona,
- hidrocloruro de 3-alil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
- 15 hidrocloruro de 3-propargil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
- hidrocloruro de 3-etinil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetil-aminometil-indol-4-(5H)-ona,
- hidrocloruro de 1,3-dietil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
- 20 hidrocloruro de 1-propil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
- hidrocloruro de 1-bencil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
- 25 hidrocloruro de 1-fenil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
- hidrocloruro de 1-vinil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
- hidrocloruro de 1-etinil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
- 30

372112



- 1 hidrocioruro de 1-isopropil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-
5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
hidrocioruro de 1-butil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-
dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
5 hidrocioruro de 1-alil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-
dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
hidrocioruro de 1-propargil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-
5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
hidrocioruro de 1-etinil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-
10 5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
hidrocioruro de 1,2,3-trimetil-6,7-dihidro-5-dimetil-
aminometil-indol-4-(5H)-ona,
hidrocioruro de 1,2,3-trifenil-6,7-dihidro-5-dimetil-
aminometil-indol-4-(5H)-ona,
15 hidrocioruro de 1,2,3-tribencil-6,7-dihidro-5-dimetil-
aminometil-indol-4-(5H)-ona, e
hidrocioruro de 1,2,3-trietil-6,7-dihidro-5-dimetilamino-
metil-indol-4-(5H)-ona.

EJEMPLO 9

- 20 Cuando en el procedimiento del Ejemplo 2 se sustituye la 3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona por una cantidad equimolecular de cada uno de los productos del Ejemplo 8, se obtienen respectivamente:
25 metoyoduro de 6,7-dihidro-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
metoyoduro de 3-etil-6,7-dihidro-1,2-dimetil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
metoyoduro de 6,7-dihidro-2,3-dimetil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
30

372 112



- 1 metoyoduro de 2,3-dietil-6,7-dihidro-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
metoyoduro de 3-etil-6,7-dihidro-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
- 5 metoyoduro de 6,7-dihidro-2-metil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
metoyoduro de 3-etil-6,7-dihidro-2-propil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
metoyoduro de 3-etil-6,7-dihidro-2-bencil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
- 10 metoyoduro de 3-etil-6,7-dihidro-2-fenil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
metoyoduro de 3-etil-6,7-dihidro-2-vinil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
- 15 metoyoduro de 3-etil-6,7-dihidro-2-etinil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
metoyoduro de 3-etil-6,7-dihidro-2-isopropil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
metoyoduro de 3-etil-6,7-dihidro-2-butil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
- 20 metoyoduro de 3-etil-6,7-dihidro-2-alil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
metoyoduro de 3-etil-6,7-dihidro-2-propargil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
- 25 metoyoduro de 3-etil-6,7-dihidro-2-etinil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
metoyoduro de 3-propil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
metoyoduro de 3-bencil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
- 30



2 OCT 1963

- 1 metoyoduro de 3-fenil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetilami-
nometil-indol-4-(5H)-ona,
metoyoduro de 3-vinil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetilamino-
metil-indol-4-(5H)-ona,
- 5 metoyoduro de 3-etinil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetilami-
nometil-indol-4-(5H)-ona,
metoyoduro de 3-isopropil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetil-
aminometil-indol-4-(5H)-ona,
metoyoduro de 3-butil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetilami-
nometil-indol-4-(5H)-ona,
- 10 metoyoduro de 3-alil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetilamino-
metil-indol-4-(5H)-ona,
metoyoduro de 3-propargil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetil-
aminometil-indol-4-(5H)-ona,
- 15 metoyoduro de 3-etinil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetilami-
nometil-indol-4-(5H)-ona,
metoyoduro de 1,3-dietil-6,7-dihidro-2-metil-5-dimetil-
aminometil-indol-4-(5H)-ona,
metoyoduro de 1-propil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-di-
metilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
- 20 metoyoduro de 1-bencil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-di-
metilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
metoyoduro de 1-fenil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-dime-
tilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
- 25 metoyoduro de 1-vinil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-dime-
tilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
metoyoduro de 1-etinil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-dime-
tilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
- 30 metoyoduro de 1-isopropil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-
dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,

372112



- 1 metoyoduro de 1-butil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-dime-
tilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
metoyoduro de 1-alil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-dime-
tilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
5 metoyoduro de 1-propargil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-
5-dimetilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
metoyoduro de 1-etinil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-dime-
tilaminometil-indol-4-(5H)-ona,
metoyoduro de 1,2,3-trimetil-6,7-dihidro-5-dimetilamino-
10 metil-indol-4-(5H)-ona,
metoyoduro de 1,2,3-trifenil-6,7-dihidro-5-dimetilamino-
metil-indol-4-(5H)-ona,
metoyoduro de 1,2,3-tribencil-6,7-dihidro-5-dimetilamino-
metil-indol-4-(5H)-ona, y
15 metoyoduro de 1,2,3-trietil-6,7-dihidro-5-dimetilamino-
metil-indol-4-(5H)-ona.

EJEMPLO 10

Cuando en el procedimiento del Ejemplo 3 se susti-
tuye el metoyoduro de 3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-dime-
20 tilaminometil-indol-4-(5H)-ona por una cantidad equimo-
lecular de cada uno de los productos del Ejemplo 9, se
obtienen respectivamente
6,7-dihidro-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
3-etil-6,7-dihidro-1,2-dimetil-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
25 6,7-dihidro-2,3-dimetil-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
2,3-dietil-6,7-dihidro-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
3-etil-6,7-dihidro-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
3-etil-6,7-dihidro-2-propil-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
30 3-etil-6,7-dihidro-2-bencil-5-metilen-indol-4-(5H)-ona



- 1 3-etil-6,7-dihidro-2-fenil-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
- 3-etil-6,7-dihidro-2-vinil-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
- 3-etil-6,7-dihidro-2-etinil-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
- 3-etil-6,7-dihidro-2-isopropil-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
- 5 3-etil-6,7-dihidro-2-butil-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
- 3-etil-6,7-dihidro-2-alil-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
- 3-etil-6,7-dihidro-2-propargil-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
- 3-etil-6,7-dihidro-2-etinil-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
- 3-propil-6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
- 10 3-bencil-6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
- 3-fenil-6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
- 3-vinil-6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
- 3-etinil-6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
- 3-isopropil-6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-4-(5H)-
- 15 ona,
- 3-butil-6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
- 3-alil-6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
- 3-propargil-6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-4-(5H)-
- ona,
- 20 3-etinil-6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
- 1,3-dietil-6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
- 1-propil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-4-
- (5H)-ona,
- 1-bencil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-
- 25 4-(5H)-ona,
- 1-fenil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-4-
- (5H)-ona,
- 1-vinil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-4-
- (5H)-ona,
- 30 1-etinil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-4-
- (5H)-ona,

372112



- 1 1-isopropil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-4-
(5H)-ona,
1-butil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-4-
(5H)-ona,
5 1-alil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-4-(5H)-
ona,
1-propargil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-4-
(5H)-ona,
10 1-etinil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-4-
(5H)-ona,
1,2,3-trimetil-6,7-dihidro-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
1,2,3-trifenil-6,7-dihidro-5-metilen-indol-4-(5H)-ona,
1,2,3-tribencil-6,7-dihidro-5-metilen-indol-4-(5H)-ona, y
15 1,2,3-trietil-6,7-dihidro-5-metilen-indol-4-(5H)-ona.

EJEMPLO 11

Cuando en el procedimiento del Ejemplo 4 se susti-
tuye la 3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-metilen-indol-4-
(5H)-ona por una cantidad equimolecular de cada uno de los
20 productos del Ejemplo 10, se obtienen respectivamente
6,7-dihidro-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)-indol-
4-(5H)-ona,
3-etil-6,7-dihidro-1,2-dimetil-5-(4',4'-etilendioxipiperi-
dinometil)indol-4-(5H)-ona,
25 6,7-dihidro-2,3-dimetil-5-(4',4'-etilendioxipiperidino-
metil)indol-4-(5H)-ona,
2,3-dietil-6,7-dihidro-5-(4',4'-etilendioxipiperidino-
metil)indol-4-(5H)-ona,
3-etil-6,7-dihidro-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)-
30 indol-4-(5H)-ona,



372112

- 1 6,7-dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)-
indol-4-(5H)-ona,
- 3-etil-6,7-dihidro-2-propil-5-(4',4'-etilendioxipiperidi-
nometil)indol-4-(5H)-ona,
- 5 3-etil-6,7-dihidro-2-bencil-5-(4',4'-etilendioxipiperidi-
nometil)indol-4-(5H)-ona,
- 3-etil-6,7-dihidro-2-fenil-5-(4',4'-etilendioxipiperidino-
metil)indol-4-(5H)-ona,
- 10 3-etil-6,7-dihidro-2-vinil-5-(4',4'-etilendioxipiperidino-
metil)indol-4-(5H)-ona,
- 3-etil-6,7-dihidro-2-etinil-5-(4',4'-etilendioxipiperidino-
metil)indol-4-(5H)-ona,
- 3-etil-6,7-dihidro-2-isopropil-5-(4',4'-etilendioxipipe-
ridinometil)indol-4-(5H)-ona,
- 18 3-etil-6,7-dihidro-2-butil-5-(4',4'-etilendioxipiperidi-
nometil)indol-4-(5H)-ona,
- 3-etil-6,7-dihidro-2-alil-5-(4',4'-etilendioxipiperidino-
metil)indol-4-(5H)-ona,
- 20 3-etil-6,7-dihidro-2-propargil-5-(4',4'-etilendioxipipe-
ridinometil)indol-4-(5H)-ona,
- 3-etil-6,7-dihidro-2-etinil-5-(4',4'-etilendioxipiperidi-
nometil)indol-4-(5H)-ona,
- 3-propil-6,7-dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidi-
nometil)indol-4-(5H)-ona,
- 25 3-bencil-6,7-dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidi-
nometil)indol-4-(5H)-ona,
- 3-fenil-6,7-dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidi-
nometil)indol-4-(5H)-ona,
- 30 3-vinil-6,7-dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidi-
nometil)indol-4-(5H)-ona,

372112



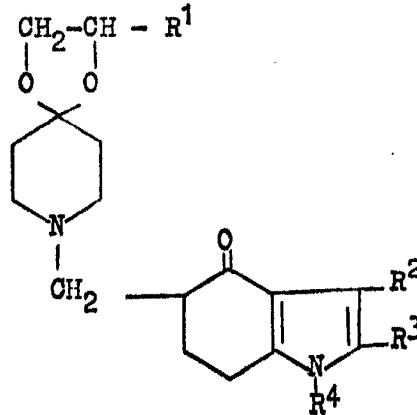
2 OCT. 1968

- 1 3-etinil-6,7-dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)indol-4-(5H)-ona,
3-isopropil-6,7-dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)indol-4-(5H)-ona,
- 5 3-butil-6,7-dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)indol-4-(5H)-ona,
3-alil-6,7-dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)indol-4-(5H)-ona,
- 10 3-propargil-6,7-dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)indol-4-(5H)-ona,
3-etinil-6,7-dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)indol-4-(5H)-ona,
- 15 1,3-dietil-6,7-dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)indol-4-(5H)-ona,
1-propil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)indol-4-(5H)-ona,
1-bencil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)indol-4-(5H)-ona,
- 20 1-fenil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)indol-4-(5H)-ona,
1-vinil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)indol-4-(5H)-ona,
1-etinil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)indol-4-(5H)-ona,
- 25 1-isopropil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)indol-4-(5H)-ona,
1-butil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)indol-4-(5H)-ona,
- 30 1-alil-3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-(4',4'-etilendioxipiperidinometil)indol-4-(5H)-ona,

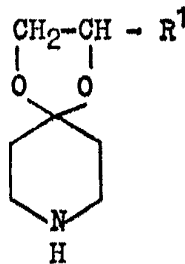


REIVINDICACIONES

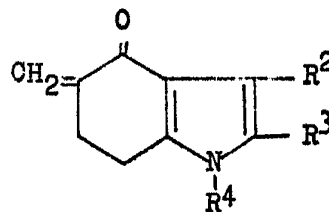
1. Un procedimiento para la preparación de compuestos tranquilizantes y antieméticos de fórmula:



18 donde R¹, R², R³ y R⁴ están seleccionados cada uno de ellos entre hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquinilo inferior, fenilo y bencilo y las sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de los mismos; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una 4,4-etilendioxipiperidina de fórmula



25 donde R¹ es el descrito anteriormente, con una cantidad aproximadamente equimolecular de una 5-metilen-6,7-dihidroindol-4-(5H)-ona de fórmula:





372112

1

donde R^2 , R^3 y R^4 son los descritos anteriormente, en un disolvente orgánico inerte y a una temperatura comprendida entre 0° y 100°C .

5

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de una base adicional.

10

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que la base añadida es hidróxido sódico o hidróxido potásico.

15

4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en el que la reacción se lleva a cabo en un disolvente alcohólico.

5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en el que la reacción se lleva a cabo aproximadamente a la temperatura ambiente.

20

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS TRANQUILIZANTES Y ANTIEMETICOS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de treinta páginas mecanografiadas.

25

Madrid, 2 de octubre 1969

BERNARDO UNGRIA

P.P.

30