



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	458.309	10 A I
	22	FECHA DE PRESENTACION	29-4-1977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
76-12941 parcial	30-4-76	Francia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIQUARIA
	C07D//A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 1,4-BENZODIOXANO"

71 SOLICITANTE (S)
ROUSSEL-UCLAF (1738-F)

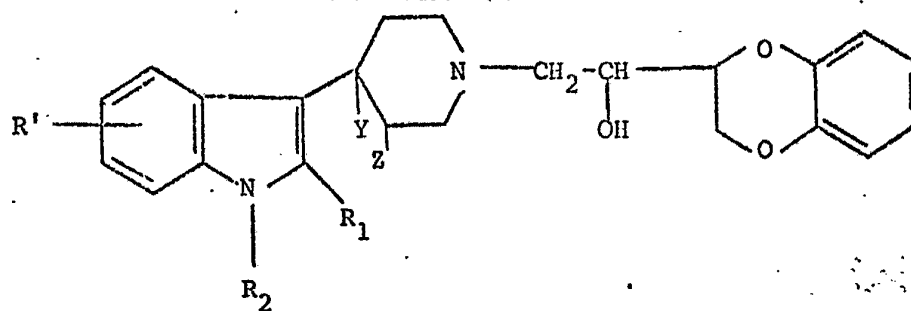
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
35 Boulevard des Invalides, 75323 Paris, Francia

72 INVENTOR (ES)
François CLEMENCE y Daniel HUMBERT

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P-65.769)

1 El presente invento tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de 1,4-benzodioxano de fórmula I':

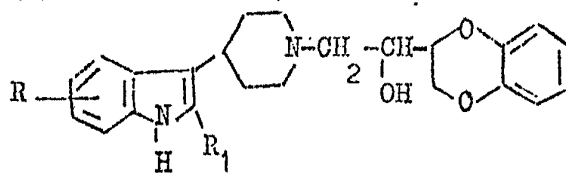


(I')

15 en la que R' representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, o un átomo de cloro, de bromo, o de flúor, R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono e Y y Z representan un átomo de hidrógeno o forman juntos un doble enlace en sus formas racémicas u ópticamente activas, así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos.

20

25 El presente invento tiene principalmente por objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de 1,4-benzodioxano de fórmula I:



(I)

en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoxi que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos.

La expresión radical alcoxi que contiene de 1 a 5 átomos de carbono puede designar por ejemplo, un radical metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, sec-butoxi o terc-butoxi.

La expresión radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono puede designar por ejemplo un radical metilo, etilo, propilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo.

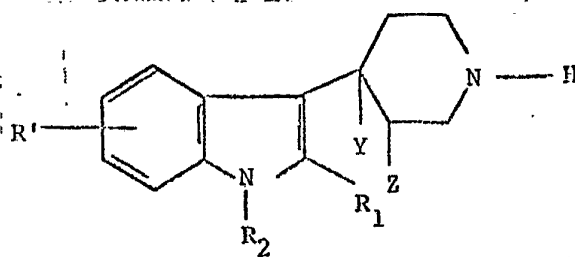
Las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos pueden ser por ejemplo las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, acético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, los ácidos alcohilmonosulfónicos, tales como el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido propanosulfónico, los ácidos alcohildisulfónicos tales como el ácido metanodisulfónico, el ácido α, β - etanodisulfónico, los ácidos arilmonosulfónicos, tales como el ácido bencenosulfónico y los ácidos arildisulfónicos.

1 Entre los productos de fórmula I' y sus sa-
les, se pueden citar principalmente los productos de fór-
mula I' en la que R' representa un átomo de hidrógeno, un
radical metoxi o un átomo de cloro, R₁ representa un áto-
5 mo de hidrógeno o un radical metilo, R₂ representa un áto-
mo de hidrógeno o un radical metilo, e Y y Z representan
un átomo de hidrógeno o forman juntos un doble enlace, en
sus formas racémicas u ópticamente activas, así como sus
sales de adición con ácidos minerales u orgánicos.

10 Entre los productos y sales, obtenidos por el
procedimiento, objeto del invento, se pueden citar más
particularmente los productos de fórmula I en la que R re-
presenta un átomo de hidrógeno o un radical metoxi, R₁ re-
presenta un átomo de hidrógeno o un radical metilo, así
15 como sus sales de adición con los ácidos minerales y orgá-
nicos.

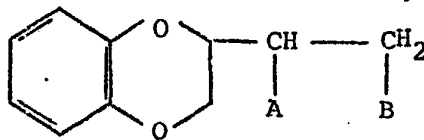
Entre los productos y sales, obtenidos por el
procedimiento, objeto del invento, se citan más particular-
mente los descritos en los ejemplos.

20 El procedimiento de preparación de los produc-
tos de fórmula I', tal como la definida anteriormente, así
como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos
objeto del invento, se caracteriza porque se hace reaccio-
nar un producto de fórmula IV:



(IV)

1 en la que R' , R_1 , R_2 , Y y Z tienen el significado dado anteriormente, con un producto de fórmula V:



(V)

10 en la que A y B representan juntos un átomo de oxígeno o bien A representa un radical hidroxilo y B representa un átomo de cloro o de bromo, para obtener un producto de fórmula I' que, si se desea, se somete a la acción de un ácido mineral u orgánico para formar la sal.

15 Cuando el producto de fórmula V utilizado es un producto de fórmula V en la que A y B representan juntos un átomo de oxígeno, la reacción de tal producto de fórmula V con el producto de fórmula IV se realiza preferiblemente en el seno de un disolvente orgánico tal como
 20 un hidrocarburo aromático como benceno, tolueno, xileno, un alcohol como metanol, etanol, propanol, un hidrocarburo halogenado como cloruro de metileno, cloroformo, o un análogo o una mezcla de estos disolventes tal como por ejemplo una mezcla de un hidrocarburo aromático y un alcohol
 25 inferior.

30 Cuando, el producto de fórmula V utilizado es un producto de fórmula V en la que A representa un radical hidroxilo y B representa un átomo de halógeno, la reacción se realiza en el seno de un disolvente orgánico tal como por ejemplo un hidrocarburo aromático como benceno,

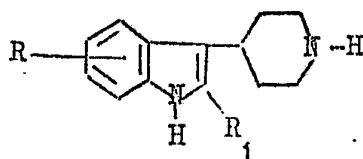
1 tolueno, xileno; un alcohol inferior como alcohol etílico,
5 alcohol butílico, alcohol amílico; una cetona como
acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona; un éter como
dioxano; una amida como dimetilformamida. Preferiblemente
5 se utiliza un exceso de producto de fórmula IV.

La reacción del producto de fórmula IV con
el producto de fórmula V puede realizarse también en presencia
de un agente básico tal como por ejemplo un carbonato o un bicarbonato
10 alcalino.

10 La reacción se realiza a una temperatura que va desde la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

La reacción del producto de fórmula I' con un ácido mineral u orgánico se realiza en presencia de un
15 disolvente o de una mezcla de disolventes tales como agua, éter etílico o acetona.

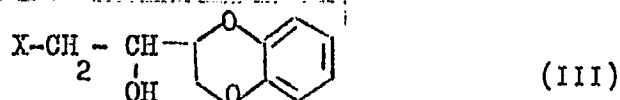
El procedimiento de preparación de los productos de fórmula I, tal como al definido anteriormente, así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos,
20 más particularmente, objeto del invento, se caracteriza porque se hace reaccionar un producto de fórmula II:



(II)

30 en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoxi que contiene de 1 a 5 átomos de carbono y R₁ repre-

1 senta un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, con un producto de fórmula III:



10 en la que X representa un átomo de cloro o de bromo, para obtener un producto de fórmula I que, si se desea, se somete a la acción de un ácido mineral u orgánico para formar la sal.

15 En las condiciones preferidas de puesta en práctica del invento, el procedimiento antes descrito se realiza de la forma siguiente:

- 20 - la reacción del producto de fórmula II con el producto de fórmula III se realiza en el seno de un disolvente orgánico tal como por ejemplo un hidrocarburo aromático, como benceno, tolueno o xileno; un alcohol inferior como alcohol etílico, alcohol butílico, alcohol amílico; una cetona como acetona, la metiletilcetona, la metilisobutilcetona; un éter como dioxano; una amida como dimetilformamida;
- 25 - se utiliza preferiblemente un exceso de producto de fórmula II.

30 La reacción del producto de fórmula II con el producto de fórmula III puede realizarse también en presencia de un agente básico tal como por ejemplo un carbonato

1 o un bicarbonato alcalino.

La reacción se realiza a una temperatura que va desde la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

5 La reacción del producto de fórmula I, con un ácido mineral u orgánico se realiza en presencia de un disolvente o de una mezcla de disolventes tales como agua, éter etílico o acetona.

10 Los productos de fórmulas I y I' anteriores, que presentan dos átomos de carbono asimétricos, pueden existir en diferentes formas de isomería óptica estereoquímica y el presente invento tiene igualmente por objeto estas formas diferentes.

15 Pueden obtenerse separadamente por métodos conocidos por sí.

20 Los racematos diastereoisómeros denominados por los prefijos eritro y treo pueden obtenerse separadamente por métodos conocidos, por ejemplo por cristalización selectiva por cromatografía sobre columna o por la preparación dirigida de dicho producto de fórmula I a partir de la forma adecuada del producto de fórmula III, o de dicho producto de fórmula I' a partir de la forma adecuada del producto de fórmula V.

25 Ejemplos de tales preparaciones dirigidas se dan a continuación en la parte experimental.

Estos racematos eritro y treo pueden resolverse en sus enantiómeros ópticos por métodos igualmente conocidos, tales como por ejemplo la formación de sales por medio de ácidos ópticamente activos.

30 Por supuesto, el procedimiento del invento.

1 permite preparar mezclas de diferentes isómeros de productos de fórmula I o I', y en particular mezclas de racematos diastereoisómeros de dichos productos.

5 Los productos de fórmulas I y I' tales como los definidos anteriormente y sus sales de ácidos minerales y orgánicos poseen interesantes propiedades farmacológicas.

Disminuyen principalmente la presión sanguínea; manifiestan una importante actividad antihipertensora.

10 Estas propiedades justifican la aplicación en terapéutica, como medicamentos, de productos tales como los definidos por las fórmulas I y I' anteriores, así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

15 Entre dichos productos de fórmulas I y I' y dichas sales, se pueden citar principalmente los descritos en los ejemplos.

20 Estos productos y sales constituyen medicamentos muy útiles en terapéutica humana, principalmente en el tratamiento de la hipertensión arterial en todas sus formas: permanente, ligera, moderada o fuerte.

La posología, variable según el producto o sal utilizado, puede escalonarse por ejemplo entre 0,05 y 2,5 g por día en el adulto por vía oral.

25 Los productos de fórmulas I y I' y sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables pueden emplearse para la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, al menos uno de dichos productos o sales.

30 Estas composiciones se realizan de forma que

1 pueden administrarse por vía digestiva o parenteral. Pueden ser sólidas o líquidas y se presentan en las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana, como por ejemplo, comprimidos sencillos o en grageas, 5 cápsulas de gelatina, granulados, supositorios, preparaciones inyectables, que se preparan según los métodos usuales.

10 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.

15 El presente invento conduce a la preparación, como producto industrial nuevo, de la 4-(2-metil-3'-indolil)-piperidina, en sus formas racémicas y ópticamente activas.

20 Este producto puede prepararse por la acción de bencilpiperidona con 2-metil-indol en ácido acético, y después reducción de la 4-(2-metil-3-indolil)-1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridina obtenida por hidrógeno gaseoso en presencia de catalizador a base paladio.

25 Un ejemplo de tal preparación se da a continuación en la parte experimental.

El presente invento conduce igualmente a la preparación como productos industriales nuevos de (dl) eritro-2,3-dihidro-2-oxiranil-1,4-benzodioxina y del derivado (dl) treo correspondiente.

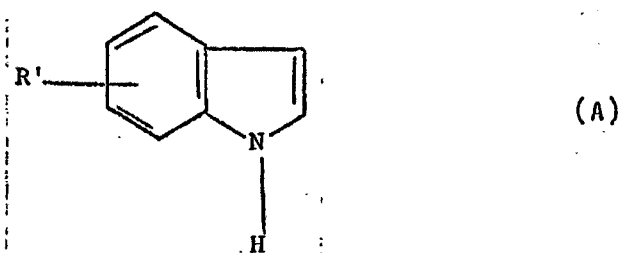
30 Los dos racematos diastereoisómeros eritro y

1 treo del (dl) 2,3-dihidro-2-oxiranil-1,4-benzodioxina pue
den obtenerse separadamente, según los métodos usuales en
la materia, como por ejemplo por cromatografía sobre co-
luna de la mezcla de estos racematos.

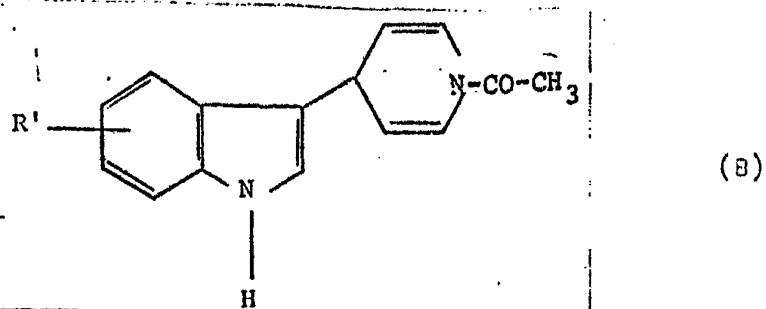
5 Un ejemplo de tal separación se da a continua-
ción en la parte experimental.

Los productos de fórmula IV cuando no son co-
nocidos, pueden prepararse por el procedimiento descrito
en la patente francesa 2.193.584, la patente francesa
10 2.227.873, o un procedimiento análogo o uno de los proce-
dimientos siguientes descritos en la solicitud de la pa-
tente francesa 76-25798 o un procedimiento análogo:

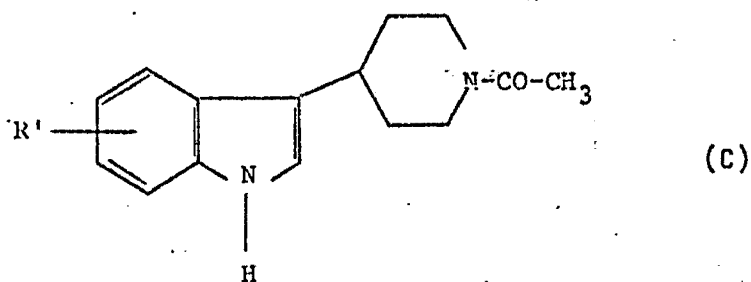
1) se hace reaccionar un producto de fórmula:



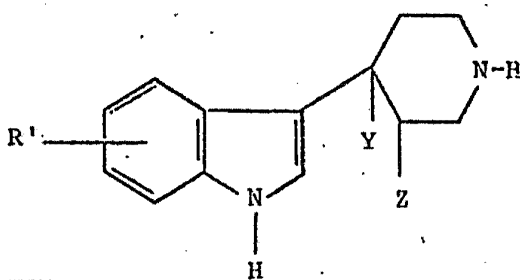
en la que R' representa un átomo de flúor, cloro o bromo,
con piridina y cloruro de acetilo, para obtener un produc-
to de fórmula:



1 se reduce dicho producto de fórmula B para obtener un pro-
ducto de fórmula:



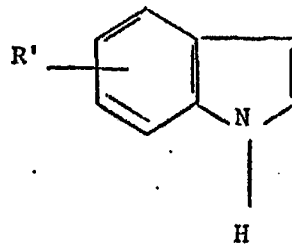
10 y luego se hidroliza este último para obtener un producto
de fórmula:



25 en la que R' representa un átomo de flúor, cloro o bromo
e Y y Z representan un átomo de hidrógeno, que se aisla,
y, llegado el caso, se trata con un ácido para formar la
sal.

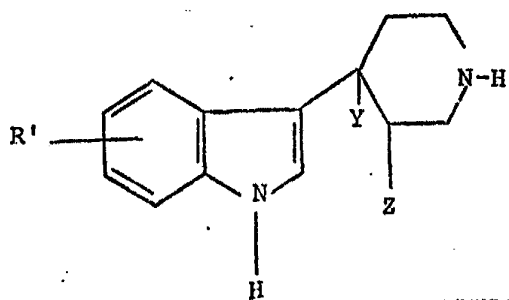
Un ejemplo de tal preparación se da a conti-
nuación en la parte experimental.

2) Se hace reaccionar un producto de fórmula:



(D)

10 en la que R' representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxí que contiene de 1 a 3 átomos de carbono o un átomo de flúor, cloro o bromo con clorhidrato de 4-piperidona en ácido acético en presencia o no de un ácido fuerte, para obtener la sal correspondiente de un producto de fórmula:



25 en la que R' representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxí que contiene de 1 a 3 átomos de carbono o un átomo de flúor, cloro o bromo, Y y Z forman juntos un doble enlace que se aísla en forma de sal o de base correspondiente, y si se desea, se salifica este último.

Un ejemplo de tal preparación se da a continuación en la parte experimental.

30 Los ejemplos dados a continuación ilustran el

1 invento aunque sin limitarlo.

Ejemplo 1: Clorhidrato de (dl) eritro- α -(2,3-dihidro-
-1,4-benzodioxin-2-il)4-(/1H/-indol-3-il)1-piperidin-eta
5 no1.

Se mezclan 8,5 g de α -(clorometil)-1,4-
-benzodioxin-2-metanol, 16 g de 4-(/1H/-indol-3-il)piperi
dina y 150 ml. de alcohol amílico, se lleva a reflujo con
agitación.

10 Después de cuatro horas, se deja volver hasta
la temperatura ambiente, y se mantiene en reposo durante
una noche. A continuación se vierte la solución obtenida
en un litro de éter etílico, se elimina el precipitado ob
tenido, se concentra la solución, se recoge el residuo con
15 una solución de ácido clorhídrico N.

La fase acuosa se decanta y lava el producto
aceitoso con éter etílico.

A continuación se recoge el producto aceitoso
con una mezcla de cloruro de metileno-hidróxido de sodio
20 2N y se mantiene con agitación durante 2 horas, se decan
ta, se vuelve a extraer dos veces la fase acuosa con clo
ruro de metileno. Se reúnen los extractos clorometilénici
cos, se lavan con agua, se secan, se concentran y se obtie
nen 9,5 g del producto bruto.

25 El producto bruto se trata con 200 ml de éter
etílico, se filtra el filtrado se trata con 20 ml de una
solución de ácido clorhídrico 5N, se filtra con succión el
precipitado obtenido, se lava con éter etílico y se obtie
nen 7 g de cristales que se tratan con carbono activo en
30 metanol. Se filtra, se añaden 250 ml de éter etílico, se

1 filtra con succión y se obtienen 4,8 g de clorhidrato de (dl) eritro- α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)4-(1H/-indol-3-il)1-piperidin-etanol.

Este producto es idéntico al producto obtenido en el Ejemplo 8. P. de f. = 250°C

5 Análisis:

Calculado : C% 66,57 H% 6,56 Cl% 8,55 N% 6,75

Encontrado: 66,4 6,8 8,4 6,7

10 Ejemplo 2: Isómeros A y B de (dl) α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)-4-(5-metoxi-1H/-indol-3-il)1-piperidin-etanol y sus clorhidratos.

Etapas A. : α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)-4-(5-metoxi-1H/-indol-3-il)1-piperidin-etanol (mezcla de dos racematos diastereoisómeros).

15 En 25 ml de dimetilformamida, se introducen 4,6 g de 4-(5-metoxi-1H/-indol-3-il)-piperidina, 4,3 g de α -(clorometil)-1,4-benzodioxin-2-metanol, 4,4 g de carbonato de sodio, 3,3 g de yoduro de potasio y se calienta a 100°C la mezcla de reacción durante 24 horas en atmósfera de nitrógeno agitando.

20 Después de lo cual se enfría, se filtra, se lava con dimetilformamida y se elimina el disolvente por evaporación bajo vacío. Se recoge el residuo obtenido en una mezcla de agua y de cloruro de metileno (1/1). La fase orgánica decantada, lavada, secada y evaporada hasta sequedad bajo vacío proporciona 9,1 g de α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)-4-(5-metoxi-1H/-indol-3-il)1-piperidin-etanol en forma de una mezcla de dos racematos diastereoisómeros que tienen el aspecto aceitoso de color par-

25

30

1 do que se utiliza tal cual para la etapa siguiente de las operaciones.

5 Etapa B: Separación de los isómeros A y B de (dl) α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)4-(5-metoxi-1H-indol-3-il)1-piperidin-etanol y separación de sus clorhidratos.

1) Isómero A:

El residuo aceitoso obtenido en la etapa anterior se recoge con una mezcla de éter isopropílico-isopropanol (1/1), se hace cristalizar un producto que se aisla y luego se recrystaliza en acetonitrilo. Se obtienen así 1,2 g del isómero A de (dl) α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)4-(5-metoxi-1H-indol-3-il)1-piperidin-etanol que tiene el aspecto de un sólido blanco.

15 (p. de F. = 214°C).

Análisis:

Calculado : C % 70,56 H % 6,91 N % 6,86

Encontrado: 70,5 6,7 6,8

20 2) Clorhidrato del isómero A

Se disuelve el isómero A en metanol, se añade 1 ml de éter clorhídrico 5N haciendo cristalizar un producto que se filtra con succión, se lava sucesivamente con metanol, éter y se seca bajo vacío. Se obtiene con un rendimiento de cristalización del 76%.

El clorhidrato del isómero A de (dl) α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)4-(5-metoxi-1H-indol-3-il)1-piperidin-etanol tiene el aspecto de un sólido blanco.

30 (P. de f. = 250-4°C).

1 Análisis:

Calculado : C % 64,78 H % 6,57 N % 6,30 Cl % 7,97

Encontrado: 64,9 6,7 6,3 8,1

5 3) Isómero B

Se reúnen los disolventes de cristalización y de recristalización del isómero A, se concentran y cromatografía el aceite residual sobre sílice eluyendo con una mezcla de cloruro de metileno-metanol (95/5).

10 Las quince primeras fracciones proporcionan después de concentración un producto cristalizado el cual recristalizado en acetonitrilo da 0,5 g de un compuesto que se identifica como el isómero A.

15 Las 20 fracciones siguientes se reúnen y evaporan.

El residuo cristalino, recristalizado en isopropanol, proporciona 1,2 g del isómero B de (dl) α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)4-(5-metoxi-1H-indol-3-il)1-piperidin-etanol que tiene el aspecto de un sólido blanco.

(P. de f. = 128-130°C).

20 Análisis:

Calculado : C % 70,56 H % 6,91 N % 6,86

Encontrado: 70,3 6,8 6,9

25

4) Clorhidrato del isómero B)

Se disuelve el isómero B en metanol, se añade una cantidad pequeña de éter clorhídrico 5N, y luego diluyendo con éter, se hace cristalizar un producto. Este último aislado después de recristalizado en isopropanol da

30

1 con un rendimiento de recristalización de 50%, el clorhi-
drato del isómero B de (dl) α -(2,3-dihidro-1,4-benzodio-
xin-2-il)4-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-1-piperidin-etanol
5 que tiene el aspecto de un sólido blanco amarillento (p.
de f. 200-2°C).

Análisis:

Calculado : C % 64,78 H % 6,97 N % 6,3 Cl % 7,97

Encontrado: 64,8 6,7 6,2 8,0

10 Ejemplo 3: Clorhidrato de α -(2,3-dihidro-1,4-benzodio-
xin-2-il)4-(6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)1-piperidin-
-etanol (mezcla de los dos racematos diastereoisómeros)

En 35 ml de benceno a los que se ha añadido
1 ml de metanol, se introducen 3,6 g de 4-(6-metoxi-2-
15 -metil-1H-indol-3-il)-piperidina, 2,7 g de 2,3-dihidro-
-2-oxiranil-1,4-benzodioxina, 0,1 g de hidroquinona y se
calienta a reflujo la mezcla de reacción durante 2 horas
en atmósfera de nitrógeno. Se enfría luego, se vierten
3,5 ml de éter clorhídrico 5N y se ceba la precipitación
20 con agitación que se prosigue durante 10 minutos a la tem-
peratura ambiente. Se filtra con succión, se lava con ben-
ceno y luego con éter y se obtienen 6,2 g de clorhidrato
de α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)-4-(6-metoxi-2-
-metil-1H-indol-3-il)1-piperidin-etanol en forma de una
25 mezcla de dos racematos diastereoisómeros que tienen el
aspecto de un sólido blanco. (P. de f. \approx 200-3°C).

Análisis:

Calculado : C % 65,42 H % 6,81 N % 6,10 Cl % 7,72

Encontrado: 65,4 6,9 6,3 8,0

1 Ejemplo 4: α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)-4(/1H/-indol-3-il)1,2,3,6-tetrahidro-1-piridin-etanol.

En 100 ml de dimetilformamida, se introducen 5 g de 4-(/1H/-indol-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, 5,4 g de α -(clorometil)-1,4-benzodioxin-2-metanol, 5,5 g de carbonato de sodio, 4,2 g de yoduro de potasio y se calienta a 100°C la mezcla de reacción durante 24 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriamiento y filtración, se vierte sobre hielo y se extrae la goma formada con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica, se seca sobre cloruro de calcio y se evapora el disolvente.

El residuo aceitoso de color pardo resultante se cromatografía sobre sílice con elución con ayuda de una mezcla de cloruro de metileno-metanol (98-2). Se reúnen los eluatos, se evaporan y después de recristalización del residuo en isopropanol, se obtienen 2,5 g de α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)4-(/1H/-indol-3-il)-1,2,3,6-tetrahidro-1-piridin-etanol, que tiene el aspecto de un sólido blanco (P. de f. = 177°C).

20 Análisis:

Calculado : C % 73,38 H % 6,43 N % 7,44

Encontrado: 73,5 6,7 7,4

La 4-(/1H/-indol-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina utilizada como materia prima se ha preparado de la manera siguiente:

Se disuelven 10 g de indol en 200 cm³ de ácido acético, se calienta a 95-100°C, con agitación y atmósfera de nitrógeno. Se añaden 50 cm³ de ácido fosfórico acuoso N y 39,3 g de clorhidrato de 4-piperidona monohidratada. Se calienta a 100°C durante 1 hora, se deja enfriar,

1 se vierte sobre hielo adicionado con 350 cm³ de amoníaco concentrado y se extrae con acetato de etilo. Se lava con agua, con agua salada, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 14,7 g del produc
5 to bruto que se cristaliza con 75 cm³ de metanol. Se filtra bajo vacío, se lava con metanol y con éter. Se obtienen 1,42 g de 4-(/1H/indolil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (P. de f. = 185-186°C).

10 Se evaporan las aguas madres y se purifica por cromatografía sobre sílice el producto bruto obtenido eluyendo con una mezcla de cloroformo-metanol-trietilamina (6-3-1). Se recogen 4,55 g del producto de Rf igual a 0,15 que se empasta en éter. Se obtienen así 4,295 g de 4-(/1H/
15 -indol-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina es decir en total con la primera tanda 5,715 g. El producto obtenido se purifica en caliente y se enfría en isopropanol y se obtienen 3,56 g de 4-(/1H/-indolil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (P. de f. = 190-191°C).

20 Ejemplo 5: α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)-4-(1-metil-/1H/-indol-3-il)1-piperidin-etanol.

25 En 120 ml de benceno y 20 ml de metanol, se introducen 12,5 g de clorhidrato de 4-(1-metil-/1H/-indol-3-il)-piperidina, 10,7 g de 2,3-dihidro-2-oxiranil-1,4-benzodioxina, 0,1 g de hidroquinona y se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno.

30 Luego se enfría, se vierte en 200 ml de éter y se observa un producto que cristaliza. Se trata la mezcla con 100 ml de una solución de bicarbonato de sodio al

5%, se decanta la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno. Las fases orgánicas que se reúnen se lavan con agua hasta neutralidad, se secan, se decoloran con carbón activo, y luego se evaporan para dar 20 g de un residuo pardo aceitoso que se cromatografía sobre sílice con elución con una mezcla de cloruro de metileno-metanol (95-5). Los eluatos se evaporan y se hacen cristalizar el residuo en etanol. Después de recristalización en el mismo disolvente, se obtienen 8,6 g de α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)4-(1-metil-/1H/-indol-3-il)1-piperidin-etanol que tiene el aspecto de un sólido blanco. P. de f. = 155°C).

Análisis:

Calculado : C % 73,3 H % 7,19 N % 7,14

15 Encontrado: 73,7 7,2 7,1

Ejemplo 6: Clorhidrato de α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)4-(5-cloro-/1H/-indol-1-il)1-piperidin-etanol (mezcla de los dos racematos diastereoisómeros).

20 En 50 ml de benceno y 2 ml de metanol, se introducen 7 g de 4-(5-cloro-/1H/-indol-3-il)piperidina, 8,43 g de 2,3-dihidro-2-oxiranil-1,4-benzodioxina y se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. A continuación se enfría, se añaden gota a gota 6,5 ml de éter clorhídrico 5N se recoge el precipitado formado que se filtra con succión y se lava sucesivamente con benceno, con éter y luego se seca. Después de recristalización en metanol y decoloración en carbón activo, se obtienen 10,1 g de clorhidrato de α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)4-(5-cloro-/1H/-indol-3-il)1-

25

30

1 -piperidin-etanol, en forma de una mezcla de los dos racematos de diastereoisómeros, que tiene el aspecto de un sólido blanco. (P. de f. = 210°C).

Análisis:

5 Calculado : C % 61,47 H % 5,83 N % 6,23 Cl % 15,78
Encontrado: 61,2 5,9 6,4 15,7;

La 4-(5-cloro-/1H/-indol-3-il)-piperidina utilizada con materia prima se prepara de la manera siguiente:

10

Etapa A: 1-acetil-4-(5-cloro-/1H/-indol-3-il)1,4-dihidropiridina.

A 120 cm³ de dioxano y 11,2 cm³ de cloruro de acetilo, enfriado con un baño de agua helada, se añaden 15 27 cm³ de piridina redestilada manteniendo la temperatura interior entre 8 y 15°C.

Se añaden a la suspensión así obtenida 22 g de 5-cloro-1H-indol en 120 cm³ de dioxano manteniendo la temperatura entre 10 y 15°C y luego se agita 7 horas a temperatura ambiente y al abrigo de la luz. 20

La suspensión obtenida se vierte en 500 cm³ de agua, se agita 5 minutos y se añaden de nuevo 500 cm³ de agua.

Se filtra, se empasta con 40 cm³ de acetonitrilo, se filtra, se enjuaga con acetonitrilo y una vez con éter. 25

Se obtienen 13,5 g de 1-acetil-4-(5-cloro-/1H/-indol-3-il)-1,4-dihidropiridina en forma de un sólido de color amarillo pálido (P. de f. = 202°C.).

30 Análisis:

1 Calculado : C % 66,06 H % 4,80 Cl % 13,0 N % 10,27
Encontrado: 66,0 4,9 13,1 10,4.

Etapa B: 1-acetil-4-(5-cloro-1H/-indol-3-il)-piperidina.

5 En 420 cm³ de etanol, se introducen 8,49 g de 1-acetil-4-(5-cloro-1H/-indol-3-il)-1,4-dihidropiridina y 850 mg de óxido de plata y se absorbe el hidrógeno hasta saturación, se filtra, se enjuaga con etanol y se evapora hasta sequedad.

10 Se obtienen 9 g del producto bruto que se recoge con 10 cm³ de acetonitrilo. Después de 20 minutos de agitación a la temperatura ambiente, se filtra y enjuaga con acetonitrilo. Se obtienen 6,99 g de 1-acetil-4-(5-cloro-1H/-indol-3-il)-piperidina que se purifica en caliente y frío en etanol.

15 Después de secado, se recogen 4,78 g de 1-acetil-4-(5-cloro-1H/-indol-3-il)piperidina en forma de un sólido incoloro que funde a 201°C.

Análisis:

20 Calculado : C % 65,1 H % 6,19 Cl % 12,81 N % 10,12
Encontrado: 65,2 6,3 12,6 10,1.

Etapa C: 4-(5-cloro-1H/-indol-3-il)-piperidina

25 Se introducen 6,02 g de 1-acetil-4-(5-cloro-1H/-indol-3-il)-piperidina y 6 g de hidróxido de potasio en 50 cm³ de propanol.

30 Se lleva y mantienen a reflujo durante 4 horas. Después de enfriamiento, se vierte la solución obtenida en 500 cm³ de agua helada, se agita a 45 minutos a temperatura ambiente, se filtra, se enjuaga con agua y se

1 seca bajo vacío a 50°C. Se obtienen 5,02 g de 4-(5-cloro-
-/1H/-indol-3-il)-piperidina (p. de f. = 208°C).

5 Ejemplo 7: Clorhidrato de (dl) eritro- α -(2,3-dihidro-
-1,4-benzodioxin-2-il)4-(2-metil-/1H/-indol-3-il)-1-piperi
din-etanol.

En 50 ml de benceno y 5 ml de metanol, se in-
troducen 3,4 g de 4-(2-metil-/1H/-indol-3-il)-piperidina,
3,56 g de (dl) eritro-2,3-dihidro-2-oxiranil-1,4-benzo
10 dioxina, 0,1 g de hidroquinona y se calienta a reflujo la
mezcla de reacción durante 2 horas en atmósfera de nitró-
geno. Después de enfriamiento y decoloración por tratamien-
to con carbón activo, se añaden a la mezcla 3,5 ml de éter
clorhídrico 5N, se filtra con succión el precipitado for-
15 mado que se lava con benceno y se seca bajo vacío a 50°C.
Después de recristalización en isopropanol, se obtienen
3,5 g de clorhidrato de (dl) eritro- α -(2,3-dihidro-1,4-
-benzodioxin-2-il)4-(2-metil-/1H/-indol-3-il)-1-piperidin-
-etanol que tiene el aspecto de un sólido blanco (p. de
20 f. \approx 140°C con descomposición).

Análisis:

Calculado : C % 67,2 H % 6,81 N % 6,53 Cl % 8,27

Encontrado: 67,3 7,0 6,3 8,3

25 La 4-(2-metil-/1H/-indol-3-il)-piperidina uti-
lizada como materia prima se ha preparado de la manera si-
guiente:

Etapa A: Clorhidrato de 1-bencil-4-(2-metil-/1H/-indol-
-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

30 Se disuelven 13,1 g de 2-metil-1H-indol en

1 160 ml de ácido acético, se añaden en el espacio de 10 minutos y agitando a la temperatura ambiente 37,8 g de bencil-piperidona y luego se prosigue la agitación durante
5 24 horas. Después de lo cual se vierte la mezcla de reacción sobre el hielo adicionado de amoníaco concentrado y se recoge la goma formada con cloruro de metileno. Se lava, se seca y se evapora el disolvente. Se recuperan 45,6 g de un producto aceitoso que se recoge en 200 ml de cloruro de metileno. Se decanta la fase orgánica, se añade
10 una cantidad igual de una solución concentrada de bisulfito de sodio y 800 ml de agua, se agita durante 2 horas. A continuación se decanta, se vuelve a extraer la fase acuosa con cloruro de metileno, se reúnen las fases orgánicas que se lavan, secan y evaporan. El residuo obtenido se disuelve en 100 ml de isopropanol, se añaden 20 ml de etanol
15 clorhídrico 5N y se deja enfriar durante 2 horas. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con isopropanol, se seca bajo vacío en 60°C y se obtienen 27,7 g de clorhidrato de 1-bencil-4-(2-metil-1H-indol-3-il)-1,2,3,
20 6-tetrahidropiridina que tiene el aspecto de un sólido amarillo (p. de F. \approx 210°C con descomposición).

Análisis:

Calculado : C % 74,43 H % 6,84 N % 8,27 Cl % 10,46

Encontrado: 74,6 6,8 8,2 10,6

25

Etapa B: 4-(2-metil-1H-indol-3-il)-piperidina.

30

Se introducen en una bomba de hidrógeno 470 ml de etanol, 23,7 g de clorhidrato de 1-bencil-4-(2-metil-1H-indol-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina; 4,7 g de paladio sobre carbono al 10% y se hace pasar una corriente

1 de hidrógeno hasta absorción de 2910 ml del gas (teoría
3 litros). Se filtra el catalizador, se evapora el etanol
bajo vacío y se obtienen después de recristalización del
residuo en isopropanol 11,7 g de clorhidrato del producto
5 buscado.

Se disuelven 5,5 g de clorhidrato obtenido
antes en 100 ml de agua, se añaden 100 ml de cloruro de
metileno y 10 g de carbonato de potasio en pequeñas frac-
ciones y se agita vigorosamente durante 1 hora.

10 Se decanta la fase orgánica, se extrae la fa-
se acuosa con cloruro de metileno, se reúne el conjunto de
las fases orgánicas que se lavan, secan y evaporan. Se ob-
tiene después de recristalización del residuo en isopropa-
nol, 3,4 g de 4-(2-metil-1H-indol-3-il)piperidina en for-
15 ma de un sólido blanco crema (P. de F. = 210°C).

Análisis:

Calculado : C % 78,46 H % 8,47 N % 13,07

Encontrado: 78,6 8,5 12,6.

20 La (dl) eritro-2,3-dihidro-2-oxiranil-1,4-
-benzodioxina, utilizada como partida de la preparación
del producto del Ejemplo 7 anterior así como su isómero
(dl) treo que será utilizado más adelante, se han obtenido
separadamente por cromatografía de la mezcla de los race-
matos diastereoisómeros de 2,3-dihidro-2-oxiranil-1,4-ben-
25 zodioxina (esta mezcla está descrita por Rosnati y colabo-
radores en Tetrahedron 18, 289-98 (1962)). Se ha trabajado
como sigue: Se cromatografían 4,5 g de la mezcla de racema-
tos diastereoisómeros de 2,3-dihidro-2-oxianil-1,4-benzo-
dioxina sobre 210 g de sílice H eluyendo con una mezcla de
30 ciclohexano-acetato de etilo (90/10). Se eligen las dos

1 fracciones principales que se evaporan hasta sequedad y se obtienen:

2,1 g de (dl) 2,3-dihidro-2-oxiranil-1,4-benzodioxina.

5 P. de f. = 51-52°C.

Se trata de uno de los dos racematos diastereoisómeros.

Espectro RMN (deuterocloroformo; frecuencia de base: 60 hz)

10 - hidrógenos situados sobre el carbono en posición 1 del núcleo 2-oxiranilo:

multiplete de 162 a 180 hz

- 1,6 g de (dl) 2,3-dihidro-2-oxiranil-1,4-benzodioxina, de punto de fusión = 30°C.

15 Se trata del otro de los dos racematos diastereoisómeros.

Espectro RMN (deuterocloroformo; frecuencia de base: 60 hz).

20 - hidrógenos sobre el carbono en posición 1 del núcleo 2-oxiranilo.

doblete 172-175 hz.

La identificación de la configuración de cada uno de los dos racematos obtenidos separadamente antes, se ha realizado por transformación de cada uno de los dos racematos en los dos racematos de α -aminometil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanol correspondientes y la identificación de la configuración de estos dos derivados.

25 Se ha trabajado como sigue:

30 A) A 280 cm³ de metanol saturado de amoníaco a una temperatura inferior a 30°C, se añaden con agitación

1 14 g de (dl) 2,3-dihidro-2-oxiranil-1,4-benzodioxina obte-
nido antes, cuyo punto de fusión es 51-52°C y se mantienen
con agitación con borboteo de amoníaco durante 6 horas, se
destila el metanol y se obtienen 15,8 g del producto bruto
5 que se recoge con 20 cm³ de metanol a reflujo; se concentra
hasta la mitad y se añaden 60 cm³ de éter isopropílico, se
deja reposar, se filtra, se enjuaga dos veces con éter iso-
propílico, se obtienen 11,3 g de (dl) α -aminometil-2,3-
-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanol, P. de F. = 98-100°C.

10 El producto purificado funde a 103-104°C.

Espectro RMN

Constante de acoplamiento entre los dos hidró-
genos situados en el carbono en posición 2 del núcleo de
benzodioxina y el carbono del metanol $J \approx 7$ hz. Esta cons-
15 tante de acoplamiento es la del isómero eritro.

El isómero de (dl) 2,3-dihidro-2-oxiranil-
-1,4-benzodioxina, de punto de fusión = 51-52°C, descrito
antes es pues el isómero eritro.

B) Se prepara utilizando el procedimiento des-
20 crito en A) anterior partiendo de 14,5 g de (dl) 2,3-dihi-
dro-2-oxiranil-1,4-benzodioxina P. de F. 30°C, descrito an-
tes, 12 g de (dl) alfa-amino-metil-2,3-dihidro-1,4-benzo-
dioxina-2-metanol, p. de f. 86-88°C. El producto purifica-
do funde a 90-91°C; (éter isopropílico).

25 Espectro RMN

Constante de acoplamiento entre los dos hidró-
genos situados en el carbono en posición 2 del núcleo de
benzodioxina y el carbono del metanol: $J \approx 3$ hz.

Esta constante de acoplamiento es la del isó-
30 mero treo.

1 El isómero de (dl) 2,3-dihidro-2-oxiranil-
-1,4-benzodioxina, P. de F. = 30°C, antes descrito, es
pues el isómero treo.

5 Ejemplo 8: (dl) eritro α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-
-2-il)4-(/1H/-indol-3-il)1-piperidin-etanol y su clorhidra
to.

10 En 100 ml de benceno anhidro y 20 ml de meta-
nol, se introducen 5 g de 4-(/1H/-indol-3-il)-piperidina,
4,9 g de (dl) eritro 2,3-dihidro-2-oxiranil-1,4-benzodioxina
na y se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante 3
horas en atmósfera de nitrógeno. Luego se eliminan los di-
solventes por evaporación, se recoge la goma obtenida con
50 ml de acetato de etilo que se evapora a su vez a vacío
15 como anteriormente y luego se introduce el residuo en éter
isopropílico, se filtra y luego se evapora bajo vacío y se
obtiene un producto que cristaliza al enfriar. Después de
recristalización de este producto en isopropanol, se recu-
peran 8 g (dl) eritro α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-
20 -il)4-(/1H/-indol-3-il)1-piperidin-etanol (p. de f. \approx
 \approx 145°C).

Espectro RMN

25 Constante de acoplamiento entre el protón en
la posición 2 sobre el núcleo de benzodioxina y el protón
situado en el carbono portador del radical hidroxil:

J. \approx 7 hz.

Esta constante de acoplamiento es la del isó-
mero eritro.

Preparación del clorhidrato

30 Se disuelven en caliente 7,8 g del producto

1 aislado antes en 100 ml de isopropanol, se enfría a aproximadamente 25°C y se añaden 6 ml de éter clorhídrico 5N. Cristaliza por enfriamiento un producto. Se filtra con suc
ción, se seca y después de recristalización en isopropanol
5 y luego metanol, se obtienen 5,5 g de clorhidrato de (dl) eritro alfa-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)4-(/1H/-in
dol-3-il)1-piperidin-etanol que se presenta en forma de un sólido blanco (P. de F. \approx 250°C con descomposición).

Análisis:

10 Calculado : C % 66,57 H % 6,56 N % 6,75 Cl % 8,55
Encontrado: 66,4 6,8 6,6 8,4.

Este producto es idéntico al producto obtenido en el Ejemplo 1.

15 Ejemplo 9: (dl) treo α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)4-(/1H/-indol-3-il)-1-piperidin-etanol y su clorhidrato

En 50 ml de benceno y 3 ml de metanol, se introducen 2,5 g de 4-(1H/-indol-3-il)-piperidina, 2,5 g de
20 (dl) treo 2,3-dihidro-2-oxiranil-1,4-benzodioxina y se calienta a reflujo a la mezcla de reacción durante 6 horas en atmósfera de nitrógeno. Se enfría entonces la mezcla, se eliminan los disolventes por evaporación y se obtiene un residuo que cristaliza. La recristalización de este re-
25 siduo en isopropanol da 3,4 g de (dl) treo α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)4-(/1H/-indol-3-il)1-piperidin-etanol se presenta en forma de un sólido blanco (P. de F. = 138-139°C).

Análisis:

1 Calculado : C % 72,99 H % 6,92 N % 7,4
Encontrado: 73,1 7,1 7,4.

Espectro RMN

5 Constante de acoplamiento entre el protón en posición 2 del núcleo de benzodioxina y el protón situado en el carbono portador del radical hidroxilo: $J \approx 3$ Hz.

Esta constante de acoplamiento es la del isómero treo.

Preparación del clorhidrato

10 Se disuelven en 50 ml de metanol, 3,2 g de la base obtenida antes y se añaden 2,2 ml de éter clorhídrico 5N.

15 Precipita un producto, que se filtra con succión, se lava con éter, se seca y se obtienen 2,9 g del clorhidrato de (dl) treo del α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)4-(/1H/-indol-3-il)1-piperidin-etanol que tiene el aspecto de un sólido blanco cremoso (P. de F. \approx 260°C con descomposición).

Análisis:

20 Calculado : C % 66,57 H % 6,56
Encontrado: 66,8 6,6.

La (dl) treo 2,3-dihidro-2-oxiranil-1,4-benzodioxina utilizada como partida de la preparación anterior se ha obtenido como se indica al final del Ejemplo 7.

25 Ejemplo 10: (dl) eritro α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)4-(/1H/-indol-3-il)-1,2,3,6-tetrahidro-1-piridin-etanol y su clorhidrato.

30 Se lleva a reflujo con agitación una mezcla de 4 g de (dl) eritro 2,3-dihidro-2-oxiranil-1,4-benzodio

1 xina, 4 g de 1,2,3,6-tetrahidro-4-(3-indolil)-piridina,
50 ml de benceno, 5 ml de metanol. Se mantiene a reflujo
durante 2 horas, se lleva hasta la temperatura ambiente,
se filtra, se filtra con succión el precipitado, se lava
5 con benceno, se lleva hasta sequedad y se obtienen 7,1 g
de (dl) eritro α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)4-
-(/1H/-indol-3-il)-1,2,3,6-tetrahidro-1-piridin-etanol.
P. de F. = 190°C.

Análisis:

10 Calculado : C % 73,38 H % 6,43 N % 7,44

Encontrado: 73,1 6,4 7,3.

Preparación del clorhidrato

Se disuelven 6,6 g del producto antes obteni-
do en 50 ml de dimetilformamida, se añaden 5 ml de éter
15 clorhídrico 5N y luego 250 ml de éter, se lleva hasta se-
quedad y se cristaliza en 50 ml de alcohol isopropílico,
se filtra con succión, se obtienen 7,5 g del producto bru-
to que se seca y luego se recrystaliza en 100 ml de meta-
20 nol. Se obtienen 7 g de clorhidrato de (dl) eritro α -(2,3-
dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)4-(/1H/-indol-3-il)-1,2,3,6-
tetrahidro-1-piridin-etanol.

P. de F. = 260°C.

Análisis:

Calculado : C % 66,90 H % 6,10 N % 6,78 Cl % 8,59

25 Encontrado: 67,2 6,0 6,8 8,4.

Ejemplo 11:

Clorhidrato de (dl) eritro α -(2,3-dihidro-1,4-benzodio-
xin-2-il)-4-(6-metoxi-2-metil-/1H/-indol-3-il)1-piperidin-
30 -etanol.

1 Se lleva a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas y con agitación una mezcla de 7,13 g de (dl) eritro 2,3-dihidro-2-oxiranil-1,4-benzodioxin; 7,33 g de 4-(2-metil-6-metoxi-indol-3-il)piperidina; 50 ml de ben-
 5 ceno anhidro, 5 ml de metanol. Se enfría a 15°C y se añaden 7 cm³ de una solución 5N de ácido clorhídrico en éter. Se filtra, el precipitado se filtra con succión, se lava tres veces con 5 ml de benceno y se seca bajo vacío a 80°C y se obtienen 13,4 g del producto esperado.

10 P. de F. = 140°C.

Análisis:

Calculado : C % 65,42 H % 6,81 N % 6,10 Cl % 7,72

Encontrado: 65,3 6,8 5,9 7,9.

15 Ejemplo 12: Formas farmacéuticas

a) Comprimidos: Se han preparado comprimidos que responden a la fórmula siguiente:

- clorhidrato de (dl) eritro (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-
 -2-il)4-(/1H/-indol-3-il)1-piperidin-

20 -etanol 300 mg

- excipiente c.s. para un comprimido termi-

nado a 350 mg

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

25 b) Cápsulas de gelatina:

Se han preparado cápsulas de gelatina que responden a la fórmula siguiente:

Clorhidrato de (dl) eritro (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-
 -2-il)4-(/1H/-indol-3-il)-1-piperidin-

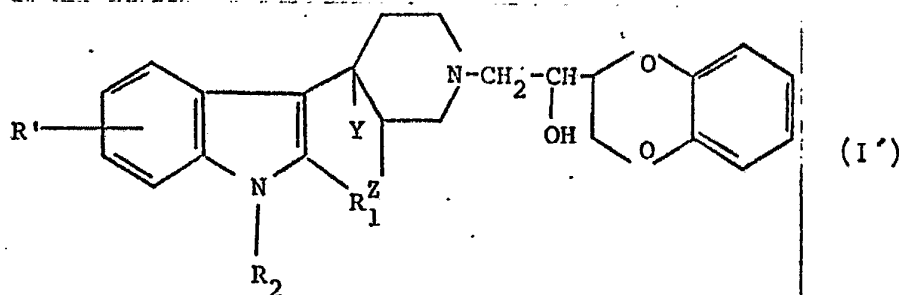
30 -etanol 300 mg

1 - Excipiente para una cápsula de gelatina
 terminada a 350 mg
 (Detalle del excipiente: talco, estearato de
 5 magnesio, aerosil).

10 - REIVINDICACIONES -

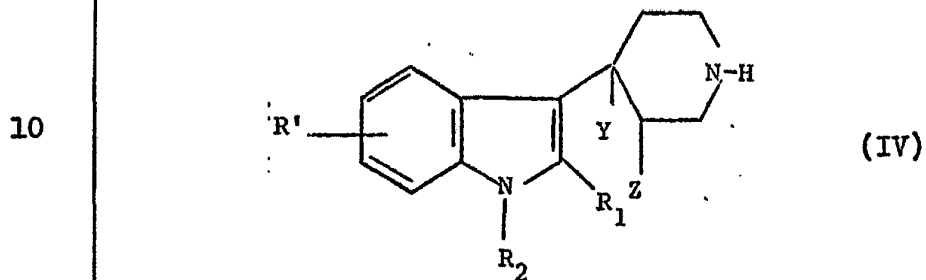
Los puntos de Invención propia y nueva que se
 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
 de Invención en España, por VEINTE años, son los que se
 15 recogen en las reivindicaciones siguientes:

1a.- Procedimiento de preparación de nuevos
 derivados de 1,4-benzodioxano de fórmula I':

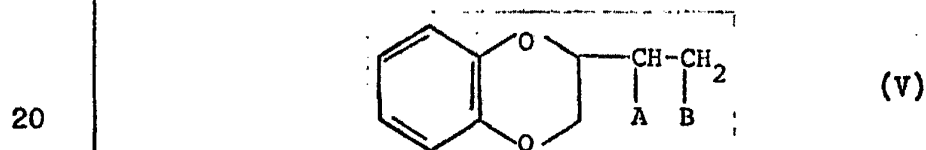


25 en la que R' representa un átomo de hidrógeno, un radical
 alcoxi que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, o un átomo
 de cloro, bromo o flúor, R1 representa un átomo de hidrógeno
 o un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos
 30 de carbono, R2 representa un átomo de hidrógeno o un

1 radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono,
 e Y y Z representan un átomo de hidrógeno o forman juntos
 un doble enlace, en sus formas racémicas u ópticamente ac-
 5 tivas, así como sus sales de adición con ácidos minerales
 u orgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar un -
 producto de fórmula IV:



15 en la que R', R₁, R₂, Y y Z tienen el significado dado an-
 tes, con un producto de fórmula V:

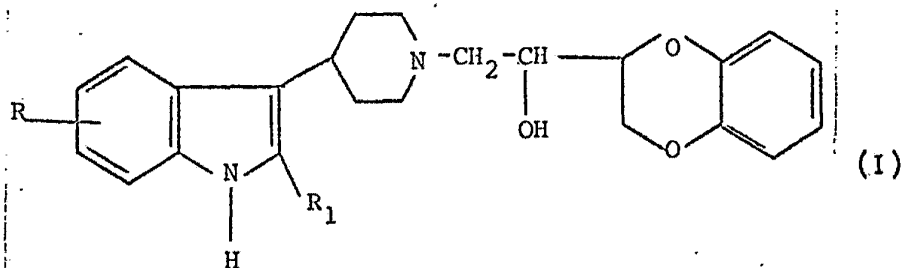


25 en la que A y B representan juntos un átomo de oxígeno o
 bien A representa un radical hidroxilo y B representa un -
 átomo de cloro o bromo, para obtener un producto de fórmu-
 la I', que si se desea, se somete a la acción de un ácido
 mineral u orgánico para formar la sal.

30 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
 para la preparación de nuevos derivados de 1,4-benzodioxo-
 no de fórmula I:

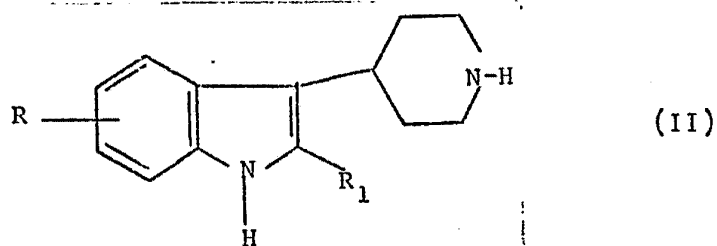
1

5



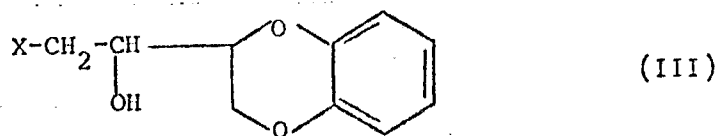
10 en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical
alcoxi que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, R₁ repre-
senta un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que con-
tiene de 1 a 5 átomos de carbono, así como sus sales de
adición con ácidos minerales u orgánicos, caracterizado
15 porque se hace reaccionar un producto de fórmula II:

20



25 en la que R y R₁ tienen el significado dado antes, con un
producto de fórmula III:

30



1 en la que X representa un átomo de cloro o bromo, para obtener un producto de fórmula I, que si se desea, se somete a la acción de un ácido mineral u orgánico para formar la sal.

5 3a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque se preparan productos tales como los definidos por la fórmula I' de la reivindicación 1a, en la que R' representa un átomo de hidrógeno, un radical metoxi o un átomo de cloro, R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo e Y y Z representan un átomo de hidrógeno o forman juntos un doble enlace, en sus formas racémicas u ópticamente activas, así como sus sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos.

15 4a.- Procedimiento según la reivindicación 2a, caracterizado porque se preparan productos tales como los definidos por la fórmula I de la reivindicación 2a, en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical metoxi, R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, así como sus sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos.

25 5a.- Procedimiento según la reivindicación 2a, caracterizado porque se prepara el α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)4-(/1H/-indol-3-il)1-piperidin-etanol y su clorhidrato, en sus formas racémicas y ópticamente activas.

30 6a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque se prepara un producto elegido del grupo constituido por: α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)4-(/1H/-indol-3-il)1-piperidin-etanol y su clorhi

1 drato y α -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)4-(6-metoxi-
-2-metil-1H/-indol-3-il)1-piperidin-etanol y su clorhidra
to, en sus formas racémicas y ópticamente activas.

5 7ª.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS
DERIVADOS DE 1,4-BENZODIOXANO.

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

Esta Memoria consta de treinta y ocho hojas
escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid,

P.A.

30 JUN 1977
Alberto de Elzaburu
Por Poder,

15

20

25

30