

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
 Registro de la Propiedad Industrial

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



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(12) 78-08292	78-08292	
(13) 22-3-79	FECHA DE PRESENTACION	21-3-79

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
78-08292	22-3-78	Francia

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 405/14 / A61K J1/335, 31/395	

(54) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA 1,3-DIhidro-3-[1-2-(2,3-DIhidro-1,4-BENZODIOXIN-2-IL)-2-HIDROXI-ETIL]-PIPERIDIN-4-IL]-2H-INDOL-2-ONA"

(71) SOLICITANTE (S)

ROUSSEL-UCLAF 1841 E

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

35 Bd des Invalides, 75007 Paris, Francia

(72) INVENTOR (ES)

François Clemence, Daniel Humbert y Robert Fournex

(73) TITULAR (ES)

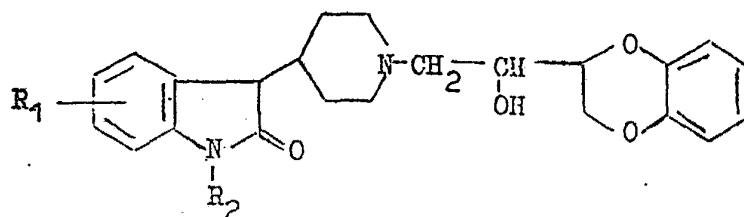
(74) REPRESENTANTE

D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 71.288)

MCG.

BAD ORIGINAL

1 El presente invento tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de la 1,3-dihidro-3-
 5 -[1-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)-2-hidroxi-etil]-
 -piperidin-4-il]-2H-indol-2-ona de fórmula I:



10 en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, bromo o flúor, un radical alcoxi que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono,
 15 en sus formas racémicas y ópticamente activas, 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.

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

25 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 alcoholmonosulfónicos, tales como el ácido metanolsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propanosul-

1 fónico, los ácidos alcohildisulfónicos, tales como ácido
metanodisulfónico, ácido α, β -etanodisulfónico, los ácidos
arilmonosulfónicos, tales como ácido benceno-sulfónico y los
ácidos arildisulfónicos.

5 Entre los productos y sales obtenidos por el proce-
dimiento objeto del invento, se consideran más particular-
mente los productos tales como los definidos por la fórmula
I anterior, caracterizados porque en dicha fórmula I, R_1 re-
presenta un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un ra-
10 dical metoxi y R_2 representa un átomo de hidrógeno o un ra-
dical metilo en sus formas racémicas u ópticamente activas,
así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgá-
nicos.

15 Entre estos productos, se pueden citar más particu-
larmente:

- eritro-1,3-dihidro-3- $\left[\begin{array}{l} \text{1} \\ \text{2} \end{array} \right]$ -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-
-2-il)-2-hidroxi-etil]-piperidin-4-il]-2H-indol-2-ona y
su clorhidrato en sus formas racémicas y ópticamente ac-
tivas,
- 20 - treo-1,3-dihidro-3- $\left[\begin{array}{l} \text{1} \\ \text{2} \end{array} \right]$ -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-
-il)-2-hidroxi-etil]-piperidin-4-il]-2H-indol-2-ona y su
clorhidrato en sus formas racémicas y ópticamente activas,
- eritro-1,3-dihidro-3- $\left[\begin{array}{l} \text{1} \\ \text{2} \end{array} \right]$ -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-
-2-il)-2-hidroxi-etil]-piperidin-4-il]-1-metil-2H-indol-2-
25 -ona y su clorhidrato en sus formas racémicas y ópticamen-
te activas,
- eritro-1,3-dihidro-3- $\left[\begin{array}{l} \text{1} \\ \text{2} \end{array} \right]$ -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-
-2-il)-2-hidroxi-etil]-piperidin-4-il]-5-metoxi-2H-indol-
-2-ona y su clorhidrato en sus formas racémicas y óptica-
mente activas.

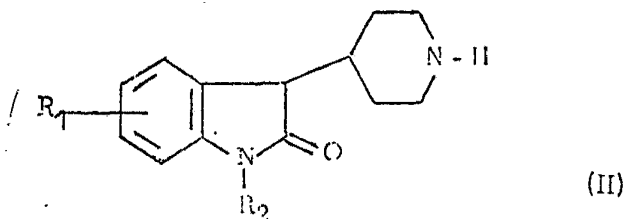
30

08039

1

El procedimiento de preparación de los productos de fórmula I, objeto del invento, se caracteriza porque se hace reaccionar un producto de fórmula II:

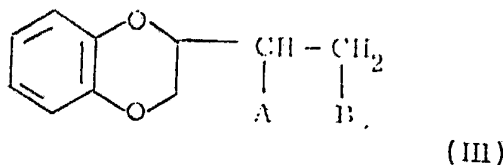
5



10

en la que R_1 y R_2 tienen el significado dado anteriormente, con un producto de fórmula III:

15



20

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

25

En las condiciones preferidas de aplicación del invento, el procedimiento antes descrito se realiza de la forma siguiente:

30

- cuando el producto de fórmula III utilizado es un producto de fórmula III en la que A y B representan juntos un átomo de oxígeno, la reacción de dicho producto con el producto de fórmula II se realiza preferiblemente en el seno de un disolvente orgánico, tal como un hidrocarburo aromático

1 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 de un alcohol inferior,

5 - cuando el producto de fórmula III utilizado es un producto de fórmula III en la que A representa un radical hidroxil y B representa un átomo de halógeno, la reacción se realiza en el seno de un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, 10 un hidrocarburo aromático como benceno, tolueno, xileno; un alcohol inferior como alcohol etílico, alcohol butílico, alcohol amílico, una cetona como acetona, metilacetona, metilisobutilcetona; un éter como dioxano; una amida como dimetilformamida. Se utiliza preferiblemente un exceso del producto de fórmula III.

15 La reacción del producto de fórmula II con el producto de fórmula III puede también realizarse en presencia de un agente básico tal como, por ejemplo, un carbonato o un bicarbonato alcalino.

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

Los productos de fórmulas II y III pueden utilizarse por supuesto, en una cualquiera de sus formas de isomería.

25 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.

30 Los productos de fórmula I anteriores pueden existir en diferentes formas de isomería óptica estereoquímica

1 y el presente invento tiene igualmente por objeto estas di-
ferentes formas.

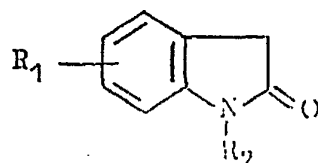
5 Pueden obtenerse separadamente por métodos conocidos
en sí. Los racematos diastereoisómeros denominados con los
prefijos eritro y treo pueden obtenerse separadamente por
métodos conocidos, por ejemplo, por cristalización selecti-
va, por cromatografía sobre columna o por la preparación di-
rigida de dicho producto de fórmula I a partir de la forma
adecuada del producto de fórmula III y/o de la forma adecua-
da del producto de fórmula II.

10 Ejemplos de preparaciones dirigidas a partir de pro-
ductos de fórmula III, se dan a continuación en la parte ex-
perimental.

15 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.

20 Ha de quedar bien entendido que las mezclas de di-
ferentes isómeros de productos de fórmula I y, en particu-
lar, las mezclas de los racematos diastereoisómeros de di-
chos productos, entran en el campo del invento.

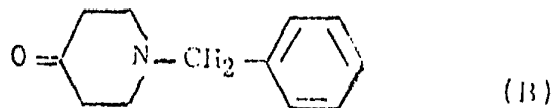
25 La presente solicitud tiene igualmente por objeto
un procedimiento de preparación de productos de fórmula II,
caracterizado por la reacción de un producto de fórmula (A):



(A)

30 en la que R₁ y R₂ tienen el significado antes indicado, con
08039

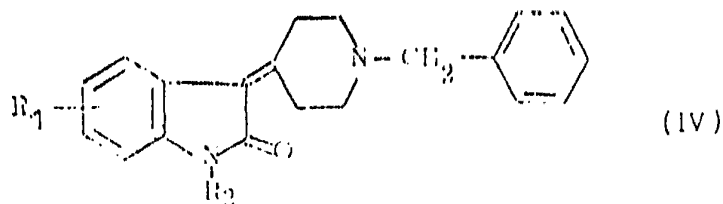
1 el producto de fórmula (B):



5

y el tratamiento del producto de fórmula IV obtenido:

10



con un agente de reducción y de desbencilación.

15

En estas condiciones preferidas de aplicación de este último procedimiento, se trabaja de la manera siguiente:

20

- La reacción del producto de fórmula A con el producto de fórmula B se realiza en presencia de un agente básico tal como amoníaco, una amina como monoetilemina, dietilamina, trietilamina, pirrolidina, piperidina.

25

- La reacción del producto de fórmula A con el producto de fórmula B se realiza en el seno de un disolvente orgánico tal como un alcohol como metanol, etanol y propanol. La reacción se realiza a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del medio de reacción.

30

- El agente de reducción y de desbencilación puede ser hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio, platino.

08039

- La reacción de reducción y de desbencilación se realiza

1 en el seno de un disolvente orgánico tal como un alcohol,
como metanol, etanol, propanol o un ácido, como ácido acé-
tico.

5 Los productos de fórmula I tales como los defini-
dos anteriormente y sus sales de ácidos minerales y orgáni-
cos poseen interesantes propiedades farmacológicas.

Disminuyen principalmente la presión sanguínea; ma-
nifiestan una importante actividad antihipertensora.

10 Estas propiedades justifican la aplicación en tera-
péutica de productos tales como los definidos por la fórmu-
la I anterior en sus formas racémicas y ópticamente activas,
así como sus sales de adición con ácidos minerales y orgá-
nicos farmacéuticamente aceptables.

15 Entre estos medicamentos, se consideran principal-
mente los productos de fórmula I, tales como los definidos
anteriormente, caracterizados porque, en dicha fórmula I,
R₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un
radical metoxi, y R₂ representa un átomo de hidrógeno o un
radical metilo, en sus formas racémicas u ópticamente acti-
20 vas, así como sus sales de adición con ácidos minerales u
orgánicos farmacéuticamente aceptables.

Entre estos medicamentos, se consideran más especial-
mente:

25 - eritro-1,3-dihidro-3- $\left[\begin{array}{l} 1 \\ 2 \end{array} \right]$ -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-
-il)-2-hidroxi-etil/piperidin-4-il]-2H-indol-2-ona y su
clorhidrato en sus formas racémicas y ópticamente acti-
vas,

- treo-1,3-dihidro-3- $\left[\begin{array}{l} 1 \\ 2 \end{array} \right]$ -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-
-il)-2-hidroxi-etil/piperidin-4-il]-2H-indol-2-ona y su
clorhidrato, en sus formas racémicas y ópticamente activas,

30

08039

1 - eritro-1,3-dihidro-3- $\frac{1}{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-
-2-il)-2-hidroxi-etil/piperidin-4-il/1-metil-2H-indol-
-2-ona y su clorhidrato en sus formas racémicas y óptica-
mente activas,

5 - eritro-1,3-dihidro-3- $\frac{1}{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-
-2-il)-2-hidroxi-etil/piperidin-4-il/5-metoxi-2H-indol-2-
-ona y su clorhidrato en sus formas racémicas y óptica-
mente activas.

10 Estos productos y sus sales constituyen medicamen-
tos muy útiles en terapéutica humana, principalmente en el
tratamiento de hipertensión arterial en todas sus formas:
permanente, ligera, moderada o fuerte. La posología, varia-
ble según el producto o sal utilizados, puede escalonarse
por ejemplo entre 0,100 y 2 g por día en el adulto por vía
15 oral.

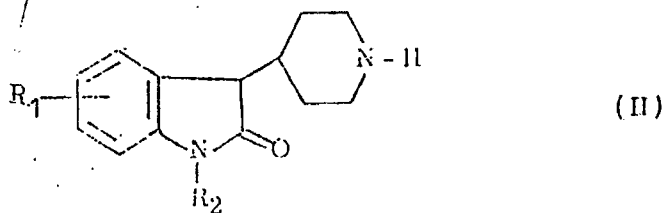
Los productos de fórmula I pueden así utilizarse
para preparar composiciones farmacéuticas que contienen,
como principio activo, uno al menos de los medicamentos an-
tes citados. Estas composiciones se realizan de forma que
20 puedan administrarse por vía digestiva o parenteral. Pueden
ser sólidas o líquidas y presentarse en las formas farmacéu-
ticas corrientemente utilizadas en medicina humana como por
ejemplo, comprimidos simples o en grageas, cápsulas de ge-
latina, granulados, supositorios, preparaciones inyectables;
25 se preparan según los métodos usuales.

El o los principios activos pueden incorporarse a
excipientes habitualmente empleados en estas composiciones
farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, al-
midón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos
30 acuosos o no, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, de-

1 rivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes,
dispersantes o emulsificantes, conservadores.

El procedimiento del invento permite preparar los
productos industriales nuevos siguientes:

5 - los productos de fórmula II:

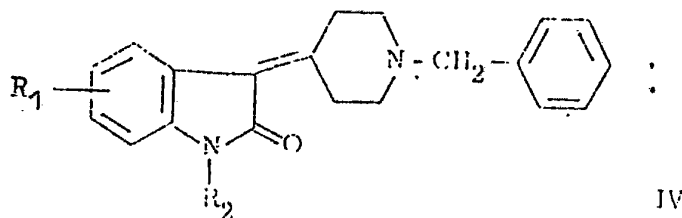


10

en la que R_1 y R_2 tienen el significado antes indicado,

- los productos de fórmula IV:

15



20

en la que R_1 y R_2 tienen el significado antes indicado,

- 1,3-dihidro-1-metil-3-(piperidin-4-il)-2H-indol-2-ona,

- 5-metoxi-3-(piperidin-4-il)-2H-indol-2-ona,

- 1,3-dihidro-1-metil-3-(1-bencil-4-piperidilen)-2H-indol-
-2-ona,

25

- 5-metoxi-3-(1-bencil-4-piperidilen)-2H-indol-2-ona.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento aunque
sin limitarlo.

Ejemplo 1: 3-[1-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)-2-hi-
droxi-etil]-piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, y
su clorhidrato.

30

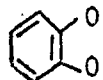
1 Se lleva a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas una
mezcla compuesta por 8,9 g de una mezcla de dos racematos
treo y eritro de 2,3-dihidro-2-oxirenil-1,4-benzodioxina,
8,7 g de 3-(piperidin-4-il)-2H-indol-2-ona, 100 ml de benceno
5 no anhidro, 2 ml de metanol y 0,1 g de hidroquinona, se eli-
mina el benceno y el metanol bajo vacío, se recoge el resi-
duo con acetato de etilo y luego se elimina este disolvente,
se recoge de nuevo con 20 ml de acetato de etilo, y se man-
tiene en el refrigerador durante 3 días, se obtienen 8,6 g
10 del producto que se purifica por recristalización en 40 ml
de isopropanol y se obtienen 6 g del producto esperado. P.
de F. = 115-120°C.

Análisis: C₂₃ H₂₆ N₂ O₄

Calculado : C% 70,03 H% 6,64 N% 7,10

15 Encontrado: 69,8 7,0 6,9

Espectro de RMN (Deuteriocloroformo, 60 MHz).



a 416 Hz

- otros aromáticos a 410-450 Hz

- CH₂O y -CHO a 220-275 Hz

- hidrógenos móviles a 530-207 Hz.

20 - otros protones = 80 a 195 Hz.

Preparación del clorhidrato

Se disuelven los 6 g del producto antes obtenido en
100 ml de acetona y se le añaden 4,5 ml de éter clorhídrico
5M, se elimina el disolvente bajo vacío, se recoge el produc-
25 to bruto obtenido con 100 ml de etanol en caliente y se ob-
tienen 4,3 g del producto esperado. P. de F. = 160°C (Pun-
to de fusión poco neta).

Análisis: C₂₃ H₂₇ Cl N₂ O₄

Calculado : C% 64,10 H% 6,32 N% 6,50 Cl% 8,23

30 Encontrado: 63,8 6,7 6,3 8,4

1 La 3-(piperidin-4-il)-2H-indol-2-ona utilizada como material de partida de la preparación del producto anterior, se ha preparado de la manera siguiente:

5 Etapas A: 3-(1-bencil-4-piperidilen)-2H-indol-2-ona

5 Se mezclan con agitación 20 g de indol-2-ona, 29,2 g de N-bencil-4-piperidona, 420 ml de etanol, se hace barbotear amoníaco durante media hora, se calienta a aproximadamente 80-90°C de forma que se reduzca el volumen de etanol hasta la mitad en 2 horas, se enfría la solución, se añaden 10 200 ml de agua, se filtra, se lava el precipitado con una mezcla de agua-metanol (1-1), se seca y se obtienen 34 g del producto esperado del cual se recristaliza una muestra en xileno. P. de F. = 218°C.

15 Etapas B: 3-(piperidin-4-il)-2H-indol-2-ona

15 Se introducen en una celda de hidrogenar, 38,1 g de 3-(1-bencil)-4-piperidilen-2H-indol-2-ona obtenida en la Etapa A, 4 g de paladio sobre carbono al 10%, 250 ml de ácido acético y se calienta a 50°C. Al final de la reacción, se filtra, se lleva hasta sequedad, se recoge el residuo con 20 500 ml de agua, se trata con hidróxido de sodio, se extrae la base seis veces con 200 ml de éter, después de haber saturado la fase acuosa con cloruro de sodio. Se seca la fase etérea sobre sulfato de sodio, se lleva hasta sequedad, se destila el aceite obtenido (P. de Eb. = 192-194°C.), y se 25 obtienen 11 g del producto esperado amorfo.

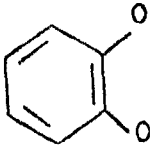
30 Se ha realizado una segunda preparación del producto en las mismas condiciones y se ha obtenido un producto bruto que se ha disuelto en benceno en caliente y reprecipitado con ciclohexano. P. de F. = 156°C.

1 Ejemplo 2: (dl)-eritro-1,3-dihidro-3-[1-2-(2,3-dihidro-1,4-
-benzodioxin-2-il)-2-hidroxi-etil]piperidin-4-il]-2H-indol-
-2-ona y su clorhidrato.

5 Se lleva a reflujo con agitación durante 4 horas una
 mezcla de 4,35 g de 3-(4-piperidinil)-2H-indol-2-ona, 4,5 g
 de (dl)-eritro-2,3-dihidro-2-oxiranil-1,4-benzodioxina, 50
 ml de benceno y 5 ml de metanol, se enfría, se eliminan los
 disolventes bajo vacío, se obtienen 8,1 g del producto que
 se cromatografía sobre una columna de sílice eluyendo con
 10 una mezcla de cloruro de metileno-metanol (95/5), se obtie-
 nen 5,1 g del producto esperado que cristaliza después de
 una noche en el refrigerador. El punto de fusión poco neto
 a aproximadamente 90-100°C.

Espectro de RMN (Deuterocloroformo, 60 MHz).

15 - CH_2O y $>\text{CH-O}$: 200 a 270 Hz
 - CH_2 y H angular = 80 a 190 Hz.

20 -  a \approx 410 Hz

- otros aromáticos: de 410 a 440 Hz.

Preparación del clorhidrato.

25 Se disuelven los 5,1 g del producto antes obtenido
 en 20 ml de isopropanol, se añaden 3 ml de una solución 5N
 de éter clorhídrico, se concentra y se recoge el residuo en
 100 ml de éter. El producto cristaliza después de 48 horas
 con agitación. Se filtra con succión, se lava con éter y se
 seca.

Análisis: $\text{C}_{23} \text{H}_{27} \text{Cl} \text{N}_2 \text{O}_4$

30 Calculado: C% 64,10 H% 6,32 Cl% 8,23 N% 6,50

1 Encontrado: C: 64,0 H: 6,5 Cl: 8,0 N: 6,2

Ejemplo 3: (dl)-treo-1,3-dihidro-3- $\sqrt{1}$ - $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)-2-hidroxi-etil/piperidin-4-il-2H-indol-2-ona y su clorhidrato.

5 Se lleva a reflujo durante 18 horas una mezcla de 8,7 g de 3-(4-piperidinil)-2H-indol-2-ona, 8,6 g de (dl)-treo-2,3-dihidro-2-oxiranil-1,4-benzodioxina, 100 ml de benceno y 10 ml de metanol, se añaden 10 ml de éter clorhídrico 4N, se eliminan los disolventes por decantación y se cristaliza el producto en 30 ml de alcohol isopropílico, se obtienen 17,2 g del producto esperado. P. de F. \approx 180°C.

Preparación del clorhidrato.

15 Se disuelve el producto antes obtenido en 200 ml de metanol en caliente, se filtra, se lleva a temperatura ambiente, se añaden 400 ml de éter clorhídrico, se filtra con succión y se seca el precipitado y se obtienen 7,35 g del clorhidrato esperado. P. de F. \approx 205°C.

Análisis: C₂₃ H₂₇ Cl N₂ O₄

Calculado : C: 64,10 H: 6,31 Cl: 8,22 N: 6,50

20 Encontrado: 63,7 6,6 8,1 6,2

Espectro RMN (Dimetilsulfóxido) frecuencia de base = 90 MHz.

- hidrógenos móviles: 946-810-540-546 Hz
- aromáticos: 615 a 660 Hz con un pico a 618 Hz
- CH₂O y CH-O: 350 a 400 Hz
- 25 - CH₂-N: 250 a 320 Hz
- otros protones: 125 a 220 Hz.

Ejemplo 4: (dl)-eritro-1,3-dihidro-3- $\sqrt{1}$ - $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)-2-hidroxi-etil/piperidin-4-il-1-metil-2H-indol-2-ona y su clorhidrato.

30 Se lleva a reflujo con agitación durante 20 horas

1 una mezcla de 9,2 g de 1,3-dihidro-3-(piperidin-4-il)-1-metil-2H-indol-2-ona, 6,6 g de eritro 2-oxiranil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 100 ml de benceno anhidro y 10 ml de metanol, se elimina el benceno y el metanol bajo vacío y el
 5 residuo se cromatografía bajo presión eluyendo en una mezcla de cloruro de metileno-metanol (96:4). Se obtienen 11,4 g del producto esperado bruto.

Análisis: $C_{24}H_{28}N_2O_4$

Calculado : C% 70,55 H% 6,91 N% 6,86

10 Encontrado: 70,8 6,9 6,8

Espectro de IR (Deuteriocloroformo, 60 MHz)

- N-CH₃ a 190,5 Hz

- CHO y CH₂O de 210 a 270 Hz

- -CH-C=O a 203-209 Hz

15 - otros protones de 75 a 180 Hz

Preparación del clorhidrato

Se disuelven 11 g del producto antes obtenido en 100 ml de éter y se le añaden 6 ml de una solución de éter clorhídrico 5N, se filtra con succión el clorhidrato precipitado, se recristaliza en 60 ml de metanol y se obtienen 5,3 g de clorhidrato esperado, P. de F. = 250°C.

Análisis: $C_{24}H_{29}ClN_2O_4$

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

20 Encontrado: 64,6 6,4 7,8 6,3

25 La 1,3-dihidro-1-metil-3-(piperidin-4-il)-2H-indol-2-ona utilizada como material de partida de la preparación anterior, ha sido preparada de la forma siguiente:

Etapas A: 1,3-dihidro-1-metil-3-(1-bencil-piperidin-4-iliden)-2H-indol-2-ona.

30

Se mezclan 67 g de N-metil-indol-2-ona, 95 g de N-

08039

1 -bencil-4-piperidona y 1000 ml de etanol, se hace barbotear
 amoníaco durante 2 horas a temperatura ambiente y se deja
 una noche en reposo. Se calienta a reflujo durante 6 horas
 manteniendo una ligera corriente de amoníaco. Se elimina el
 5 disolvente bajo vacío y se recoge el residuo con 500 ml de
 ácido clorhídrico 2N, se filtra, se lava con agua el clor-
 hidrato del producto esperado, se recoge con un litro de
 agua y 500 ml de éter, se añaden 100 ml de hidróxido de so-
 dio concentrado y se mantienen con agitación durante 5 horas.
 10 Se decanta la fase orgánica que se lava con agua; se seca,
 se lleva a sequedad y se obtienen 91 g del producto espera-
 do que se recristaliza en 250 ml de alcohol isopropílico. Se
 obtienen entonces 59,7 g del producto esperado. P. de F. =
 101-102°C.

15

Análisis:

Calculado : C% 79,21 H% 6,96 N% 8,80

Encontrado: 78,9 7,0 8,7

Etapa B: 1,3-dihidro-3-(piperidin-4-il)-2H-indol-2-ona

20

Se mezclan 16 g de 1,3-dihidro-1-metil-3- Δ -bencil-
 -piperidin-4-iliden-2H-indol-2-ona, 150 ml de ácido acéti-
 co, 2 g de paladio sobre carbono al 10%, se lleva a 50°C y
 se satura con hidrógeno. Al final de la reacción, después
 de dos horas, se filtra, se lleva a sequedad, se recoge el
 residuo con agua y se trata con hidróxido de sodio concen-
 25 trado, se extrae cuatro veces con 100 ml de cloruro de meti-
 leno, se lavan las fases orgánicas con un poco de agua, se
 secan, se concentran a sequedad y se obtienen 9,5 g del pro-
 ducto esperado, P. de F. \approx 80°C.

Análisis:

Calculado : C% 73,01 H% 7,88 N% 10,16

30

08039

1 Encontrado: C% 72,6 H% 7,8 N% 11,8

Ejemplo 5: (dl)-eritro-1,3-dihidro-3- β - β -(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)-2-hidroxietil/piperidin-4-il/5-metoxi-2H-indol-2-ona y su clorhidrato.

5 Se lleva a reflujo durante 3 horas una mezcla de 9,85 g de 1,3-dihidro-5-metoxi-3-(piperidin-4-il)-2H-indol-2-ona, 8,6 g de eritro-2-oxiranol-1,4-benzodioxina, 100 ml de benceno anhidro, 5 ml de metanol, se elimina el benceno y el metanol bajo vacío, se cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de cloruro de metileno-metanol (95-5), se aísla el producto, se cristaliza en éter y se obtienen 14,2 g del producto esperado. P. de F. = 110°C (fusión pastosa).

Análisis:

15 Calculado : C% 67,89 H% 6,65 N% 6,60

Encontrado: 67,1 6,6 6,5

Espectro de RMN (Deuterocloroformo, 60 MHz)

-hidrógeno del ciclo nitrogenado a 201-203 Hz

- CH₂O y CHO de 220 a 270 Hz

20 - OCH₃ a 228 Hz

- aromáticos de 405 a 411 Hz

Preparación del clorhidrato.

25 Se disuelve el producto obtenido anteriormente en 100 ml de cloruro de metileno y se le añaden 10 ml de ácido clorhídrico 4N, a continuación 200 ml de éter anhidro, se filtra con succión, se lava con éter y se seca, y se obtienen 11,8 g del clorhidrato esperado. P. de F. = 150°C (fusión pastosa).

30 La 1,3-dihidro-5-metoxi-3-(piperidin-4-il)-2H-indol-2-ona, utilizada como partida de la preparación del produc-

1 to anterior, ha sido preparada de la forma siguiente:

Etapa A: 1,3-dihidro-5-metoxi-3-(1-bencil-piperidin-4-ilid-
en)-2H-indol-2-ona

5 Se mezclan 10 g de 1,3-dihidro-5-metoxi-2H-indol-
-2-ona, 200 ml de etanol, 20 ml de N-bencil-4-piperidona,
se hace barbotear amoníaco durante 1 hora, se calienta a
aproximadamente 90°C durante 4 horas, se deja una noche a
temperatura ambiente, se diluye con agua, se extrae con clo-
ruro de metileno, se lava con agua, se seca, se lleva hasta
10 sequedad y se purifica por cromatografía sobre sílice elu-
yendo con una mezcla de ciclohexano-6 cloroformo-3 trimeti-
lamina-1 y se obtienen 12,4 g del producto esperado. P. de
F. = 152°C.

Etapa B: 1,3-dihidro-5-metoxi-3-(piperidin-4-il)-2H-indol-
-2-ona.

15 Se mezcla agitando 14 g del producto obtenido en la
Etapa A anterior, 140 ml de ácido acético, se calienta a
aproximadamente 50°C, se añade 1,4 g de paladio al 9,6% so-
bre carbón y se satura de hidrógeno. Al final de la reacción,
20 se filtra, se lleva hasta sequedad, se recoge el residuo
con agua, se trata con hidróxido de sodio, se extrae con
cloruro de metileno, se lava con agua, se seca, se lleva
hasta sequedad y se obtiene 8,5 g del producto esperado bru-
to. Se cromatografía sobre sílice, eluyendo con: cloroformo,
25 metanol, trietilamina (85:10:5). Rf = 0,15.

1

- REIVINDICACIONES -

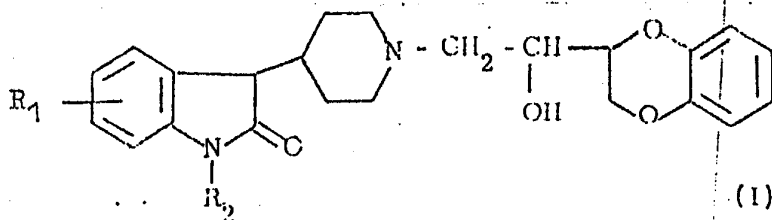
5

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

10

1.^a.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la 1,3-dihidro-3-[1-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)-2-hidroxi-etil]-piperidin-4-il]-2H-indol-2-ona de fórmula general I:

15



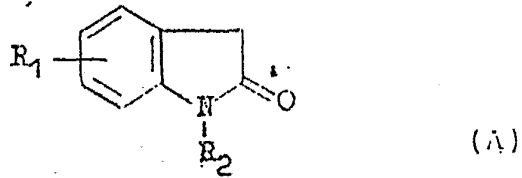
20

en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, bromo o flúor, un radical alcoxi que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono en sus formas racémicas u ópticamente activas, así como de sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar un producto de fórmula (A):

25

30

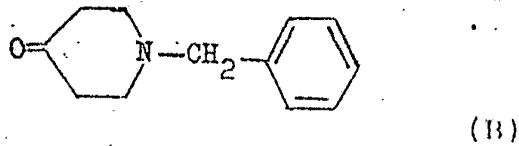
1



5

en la que R_1 y R_2 tienen el significado indicado antes, con el producto de fórmula (B):

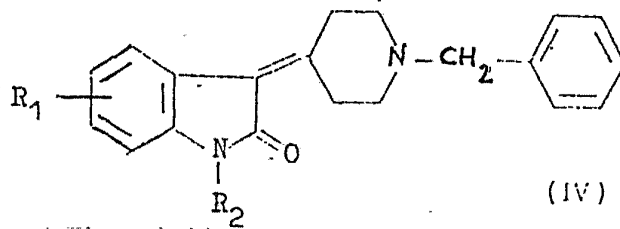
10



15

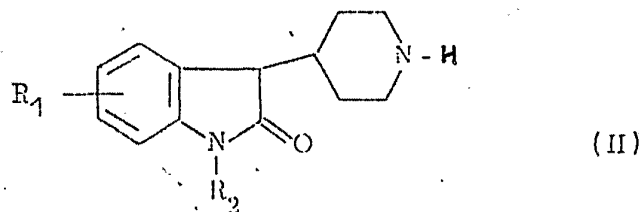
se trata el producto de fórmula IV obtenido:

20



con un agente de reducción y de desbencilación, y se hace reaccionar el producto de fórmula II obtenido:

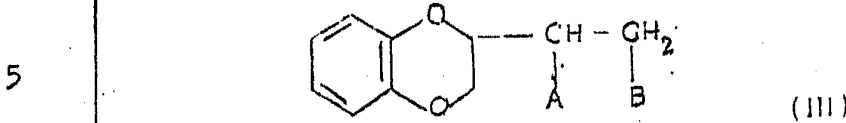
25



30

26099

1 en la que R_1 y R_2 tienen el significado antes dado, con un
 producto de fórmula III:



10 en la que A y B representan conjuntamente un átomo de oxí-
 geno o bien A representa un radical hidroxil y B representa
 un átomo de cloro o de bromo, para obtener el producto de
 fórmula I que, si se desea, se somete a la acción de un
 ácido mineral u orgánico para formar la sal.

15 2^a.- Procedimiento según la reivindicación
 1^a, caracterizado porque se utiliza como partida un com-
 puesto de fórmula (A), en la que R_1 representa un átomo
 de hidrógeno, un átomo de cloro o un radical metoxi, y
 R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo.

20 3^a.- Procedimiento de preparación de nuevos
 derivados de la 1,3-dihidro-3-[1-[2-(2,3-dihidro-1,4-
 -benzodioxin-2-il)-2-hidroxi-etil]-piperidin-4-il]-2H-indol-
 -2-ona.

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

30

30

26099

1

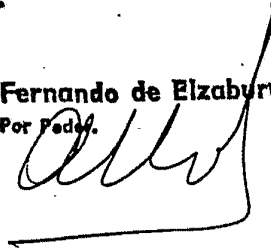
Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 28. SET. 1979

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Fedes.



10

15

20

25

30

26099

JL/.