

344796

-6 S



344796

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ABBOTT LABORATORIES.

RESIDENCIA: 14th Street and Sheridan Road,

NORTH CHICAGO, Illinois, ESTADOS UNIDOS.-

ENUNCIADO: "UN METODO DE OBTENCION DE DERIVADOS
AROILALQUILICOS DE 1,2,3,4-TETRAHIDRO-
5H-PIRIDO/4,3b/INDOLES"

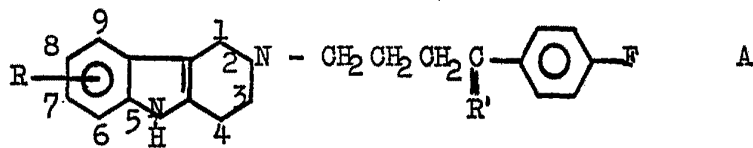
Prioridad: Patente estadounidense n.º 599.748 del 7-12-66.



344796 -6

1 Esta invención se relaciona con los derivados aroil
alquílicos de 1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3b]indoles,
sus derivados cetálicos, sus sales de adición ácida, proce
5 dimientos para su obtención, y su uso como medicamentos.

De manera más particular, la invención se relacio
na con los compuestos de la fórmula



donde R es hidrógeno, flúor y alcohexilo inferior, y R' es
oxígeno o etilendioxi. El término "alcohexilo inferior" in
cluye los radicales alcohexílicos de cadena recta y ramifi
cada de uno a cinco átomos de carbono.

15 Los compuestos de ésta invención muestran una acti
vidad farmacológica principalmente por sus efectos sobre -
el sistema nervioso central de los mamíferos y son, por lo
tanto, agentes quimioterapéuticos de gran utilidad. Por -
ejemplo, la sal clorhidrato del compuesto de la fórmula A,
20 donde R es 8-fluoro y R' es oxígeno, es un fuerte sedante-
tranquilizante con una actividad analgésica pronunciada.

Usando el procedimiento de tiempo de reacción anal
gésica de Eddy y Leimbach, J. Pharmacol Exp. Therap., 1953,
107: 385-393 y la prueba de actividad motora de Dews, Brit.
25 J. Pharmacol., 1953, 8: 46-48, se ha visto que éste compues
to es activo en los dos procedimientos, es decir, aumenta
el tiempo de reacción y disminuye la actividad motora. En
la prueba de analgesia se empleó una placa caliente cuya -
superficie se mantuvo a una temperatura constante. Los ra
30 tones albinos adultos de sexo masculino se colocaban uno -

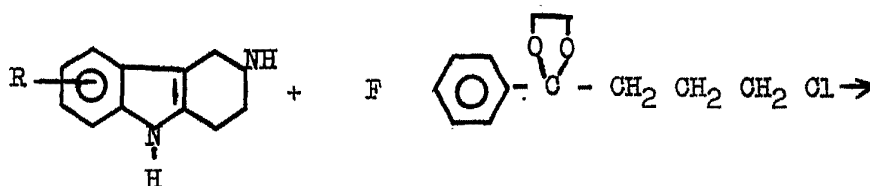
3447966 S



1 por uno sobre la superficie de la placa dentro de un vaso
sin fondo y se apuntaba el tiempo que tardaban en reaccio-
nar al calor de la superficie de la placa. En los experi--
mentos se empleaban grupos de diez ratones previamente se-
5 leccionados a base de tres lecturas de control de 15 segun
dos o menos. Las pruebas se llevaron a cabo a los 5, 15,
30, 60 y 120 minutos después de la administración del com-
puesto. La actividad motora fué estimada mediante la deter-
minación de la actividad voluntaria en grupos de cinco ra-
10 tones adultos blancos de sexo masculino. Esta actividad -
fué registrada en una jaula de plástico opaca durante 15
minutos mediante una fotocélula colocada en el centro que
activaba eléctricamente un contador digital cuando el rayo
de luz fué interceptado. El compuesto se administraba por
15 vía intravenosa en una solución salina 15 minutos antes de
las pruebas.

Los compuestos de la presente invención se prepa--
ran, haciendo reaccionar el 1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido
[4,3b]indol apropiado, sin substituir en la posición 2, con
20 4-(p-fluorofenil)-4,4-etilendioxi-1-clorobutano (cuya pre-
paración se describe más adelante) en presencia de un acep-
tor ácido, obteniéndose el compuesto deseado en el cual R¹
es etilendioxi. Este último se puede hidrolizar en medio -
ácido, dando el compuesto correspondiente en el que R¹ es
25 oxígeno. La reacción general se puede representar de la ma-
nera siguiente:

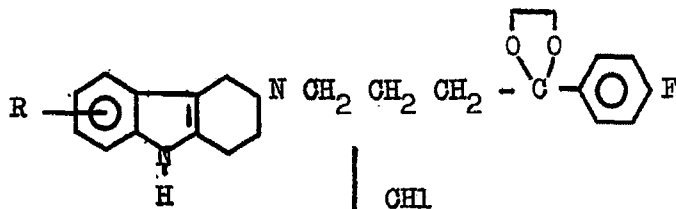
30



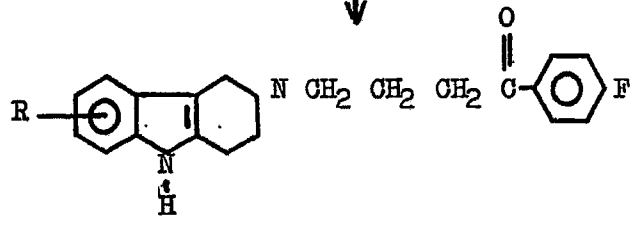
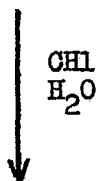
- 4 -
344796



1



5



10

EJEMPLO 1

4-(p-fluorofenil)-4,4-etilendioxi-1-clorobutano (material de salida)

15

En un recipiente de reacción adecuado se mezclan 300 grs. de γ -cloro-p-fluorobutirofenona, 20 grs. del hidrato de ácido p-toluol sulfónico, 130 grs. de etilenglicol y 2,5 l, de benzol. Esta mezcla se calienta (la agitación es discrecional) a reflujo con el uso de un dispositivo eficaz para eliminar agua hasta que el agua se separa completamente (normalmente 12 a 18 horas son suficientes). La solución obtenida se enfría y se lava con unas cuantas porciones de solución acuosa de carbonato sódico al 5 %. Después de lavar al final con una solución acuosa de cloruro sódico saturada, la solución orgánica se seca (el sulfato magnésico anhidro es adecuado), se filtra y se somete a una destilación fraccionada a presión reducida. El producto se destila a 162^o-166^o (15 mm.) ó 144^o-147^o (10 mm.); con un índice de refracción $n_D^{25} = 1,505$. Este material es suficientemente puro para ser usado como producto intermedio. El producto se puede purificar más, disolviendo la fracción del mismo en un disolvente volátil, insoluble en agua, como éter dietílico, y lavando ésta solución con unas

20

25

30

344796



1 cuantas porciones de agua. La solución orgánica así obteni
da se seca, se filtra y el disolvente volátil se evapora -
en vacío. El producto se puede redestilar para obtener su
máxima pureza, si se quiere.

5

EJEMPLO 2

Clorhidrato de 2- γ -(p-fluorobenzoil)propil-1,2,3,4-te-
trahidro-5H-pirido/4,3b/indol (R = H, R' = O)

A una solución de 2,5 grs. de clorhidrato de 1,2,
3,4-tetrahidro-5H-pirido/4,3b/indol R. Robinson y S. Thorn
10 ley, J. Chem. Soc., 125, 2169 (1924) y 3,4 grs. de 4-(p-
fluorofenil)-4,4-etilendioxi-1-clorobutano (preparado por -
el método del Ejemplo 1) en 100 ml de dimetilformamida se-
ca se añaden 1,9 grs. de carbonato potásico anhidro. Des-
pués de agitar a 84º durante 22 horas, la mezcla de reac-
15 ción, se trata con 3,0 grs. de cloruro orgánico y 1,0 gr.
de carbonato potásico. Después de otras 24 horas de agita-
ción a 84º, la mezcla de reacción queda libre de la amina
secundaria usada al principio, según lo demuestra la cromatografía de lámina delgada. La mezcla, una vez enfriada, -
20 se diluye con agua y se extrae con unas cuantas porciones
de éter dietílico. La solución etérea reunida se lava con
agua, se seca y se filtra. El éter se elimina en vacío. -
Una solución del residuo en metanol acuoso se acidifica -
con ácido clorhídrico y se calienta brevemente. Añadiendo
25 2-propanol a la solución caliente y enfriándose después, -
se obtiene el producto cristalino blanco, p.f. 222º-223º (des
comp.).

30

EJEMPLO 3

Clorhidrato de 2-benzil-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pi-
rido /4,3b/-indol.

344796-6 S



1 A una mezcla de 34,0 grs. (0,21 mol) de clorhidra-
to de p-fluorofenilhidrazina en 450 ml de 2-propanol y 63
ml. de ácido clorhídrico concentrado se agregan 43,0 grs.
(0,23 mol) de 1-benzil-4-piperidona. Después de calentar a
5 reflujo durante 4 horas y media, la solución caliente se -
filtra. El material sólido recogido se lava con 2-propanol
agua fría, otra vez con 2-propanol y finalmente, con hexa-
no. Este material crudo, p.f. 234º-240º (descomp.) se re- -
cristaliza a partir de metanol-2-propanol ó a partir de me
10 tanol-agua, obteniéndose el producto cristalino puro, p.f.
245,5º-246,5º (descomp.).

EJEMPLO 4

Clorhidrato de 8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido- $\overline{4,3b}$ indol.

15 Una solución etanólica acuosa de 30,0 grs. (0,095
mol) de clorhidrato de 2-benzil-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahi-
dro-5H-pirido- $\overline{4,3b}$ indol, preparado según se describe en
el Ejemplo 3, se trata con hidrógeno y un catalizador de
paladio sobre carbón. Cuando hidrógeno ya no se fija más,
20 el catalizador se separa por filtración y se lava a fondo.
El filtrado y los líquidos de lavado se reúnen y el disol-
vente se evapora a presión reducida. Por recristalización
del residuo cristalino a partir de metanol-agua se obtiene
el producto puro que no funde, pero se descompone a más de
25 300ºG.

EJEMPLO 5

Clorhidrato de 2- $\overline{4}$ -(p-fluorofenil)-4,4-etilendioxi-1-butil
-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido- $\overline{4,3b}$ indol.

(R = 8-fluoro, R' = etilendioxi)

30 Una mezcla de 5,0 grs. de clorhidrato de 8-fluoro-

- 7 -
344796 - 6



1 1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido/4,3b/indol (preparado por el
método del Ejemplo 4), 6,4 grs. de 4-(p-fluorofenil)-4,4-
etilendioxi-1-clorobutano, 5,0 grs. de yoduro potásico y
5 7,6 grs. de carbonato potásico anhidro en 100 ml de dime-
tilformamida seca se calienta a 85° durante cuatro horas.
La mezcla, una vez enfriada, se distribuye entre agua y -
cloruro de metileno. La fase acuosa se lava con unas cuan-
tas porciones más de cloruro de metileno. Los extractos or-
gánicos se reúnen, se lavan con agua, se tratan con carbón
10 decolorante y un agente secador, se filtran y se concen- -
tran en vacío hasta que se obtenga un aceite amarillo páli-
do. Una solución de esta base en 2-propanol se acidifica -
con solución metanólica de cloruro de hidrógeno, obtenién-
dose un precipitado de clorhidrato cristalino. Esta sal se
15 recoge y se recristaliza a partir de metanol-2-propanol, -
dando el compuesto analíticamente puro, p.f. 189°-191° con
descomposición.

EJEMPLO 6

20 Clorhidrato de 2- $\sqrt{8}$ -(p-fluorobenzoil)propil/7-8-fluoro-1,
2,3,4-tetrahidro-5H-pirido/4,3b/indol.

(R = 8-fluoro, R^s = O)

Una solución caliente de clorhidrato de 2- $\sqrt{4}$ -(p-
fluoro-fenil)-4,4-etilendioxi-1-butil/7-8-fluoro-1,2,3,4-
tetrahidro-5H-pirido/4,3b/indol (preparado según el método
25 del Ejemplo 4) (ó la base libre cruda) en metanol acuoso -
se acidifica con ácido clorhídrico y se calienta brevemen-
te en un baño de vapor. Después de enfriar, la solución de
posita el producto cristalino que se recoge y, si hace fal-
ta, se recristaliza a partir de metanol-2-propanol acuoso.
30 El producto puro es un sólido cristalino blanco, p.f. 212°-

344796-6



1 214º con descomposición. Este grado de descomposición es -
aproximado ya que el mismo varía según la velocidad de ca-
lentamiento.

EJEMPLO 7

5 Clorhidrato de 2-benzil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pi-
rido/4,3b/indol.

Una mezcla de 50,0 grs. de clorhidrato de p-metoxi
fenilhidrazina con 700 ml de 2-propanol se trata con 57,0
grs. de 1-benzil-4-piperidona y 90 ml de ácido clorhídrico
10 concentrado. La mezcla obtenida se calienta y se agita a -
reflujo durante cuatro horas. La resultante solución de co
lor ámbar se filtra mientras esté templada, para separar -
el precipitado de cloruro de amonio. El filtrado se enfría
y el producto cristalino crudo se separa por filtración, -
15 se lava con 2-propanol frío y se seca. Este producto crudo
se disuelve en una cantidad mínima de metanol caliente que
contiene un poco de agua. La solución se trata con carbón
decolorante y se filtra mientras esté caliente. El filtra-
do se vuelve a calentar, se diluye con 2-propanol y después
20 se enfría. El producto cristalino se recoge, se seca, y si
es necesario, se recristaliza de manera análoga. El produc
to puro se funde a 216º-218º con descomposición.

EJEMPLO 8

25 Clorhidrato de 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido/4,3b/
indol

El derivado 2-benzil-8-metoxi del Ejemplo 7 se so-
mete a debenzilación catalítica y el producto crudo se se-
para empleando el método descrito en el Ejemplo 4. Una -
cristalización final a partir de una mínima cantidad de -
30 agua caliente da el producto cristalino puro, que no funde,

344796⁶



1 pero se descompone a más de 230°.

EJEMPLO 9

8-metoxi-2-(γ - \bar{p} -fluorobenzoil/propil-1,2,3,4-tetrahidro-
5H-pirido/4,3b/indol

5 Una mezcla de 5,0 grs. de clorhidrato de 8-metoxi-
1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido/4,3b/indol preparado por el -
método del Ejemplo 8, con 7,6 grs. de carbonato potásico -
anhidro en 100 ml de dimetilformamida se trata con 6,4 grs.
de 4-(\bar{p} -fluorofenil)-4,4-etilendioxi-1-clorobutano y 5 grs.
10 de yoduro potásico. Esta mezcla se agita a 80° durante cin-
co horas, se enfría y se diluye con agua. La mezcla acuosa
se extrae con unas cuantas porciones de cloruro de metile-
no. Los extractos orgánicos se reúnen, se lavan con agua,
se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y el disolven-
15 te se elimina en vacío. El residuo se disuelve en metanol
acuoso caliente acidificado con ácido clorhídrico y se ca-
lienta en un baño de vapor durante media hora y, después,
se enfría. El clorhidrato crudo del producto se recoge por
filtración y se disuelve en un poco de metanol. Esta solu-
20 ción se alcaliniza y se diluye con agua y cloruro de meti-
leno. El extracto obtenido con cloruro de metileno se lava
con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y el
disolvente se evapora en vacío. El residuo cristalino se -
recristaliza unas cuantas veces a partir de metanol, obte-
25 niéndose el producto puro como una base libre, p.f. 133°-
135° con descomposición.

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

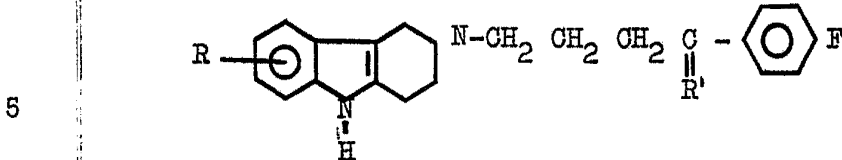
- REIVINDICACIONES -

30 1. Un método de obtención de derivados aroilalquí-

344796 .6 S

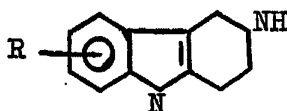


1 licos de 1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3b]indoles de fórmula:



donde R es seleccionado del grupo que incluye hidrógeno, flúor y alcohiloxi inferior y R' es etilendioxi, caracterizado porque un compuesto de la fórmula

10



15 donde R es como se indica más arriba, reacciona con 4-(p-fluorofenil)-4,4-etilendioxi-1-halobutano en presencia de un ácido aceptor.

2. El método de la reivindicación 1, donde el producto del mismo se hidroliza en condiciones ácidas para dar el compuesto en el que R' es oxígeno.

20

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita : "UN METODO DE OBTENCION DE DERIVADOS AROILALQUILLICOS DE 1, 2,3,4-TETRAHIDRO-5H-PIRIDO[4,3b]INDOLES".

25

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

Madrid, 6 de Septiembre 1967

BERNARDO UNGRIA

p.p.

30