

19



Nº 348.036

MEMORIA DESCRIPTIVA:

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ABBOTT LABORATORIES

RESIDENCIA: 14th Street & Sheridan Road, North

Chicago, Illinois, U.S.A.

ENUNCIADO: "UN METODO DE OBTENCION DEL COMPUES-

TO 2-AROILALQUIL-1,2,3,4-TETRAHIDRO

-5H-PIRIDO/4,3b 7 INDOL".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 599.747 del 7-12-66.

R/G.

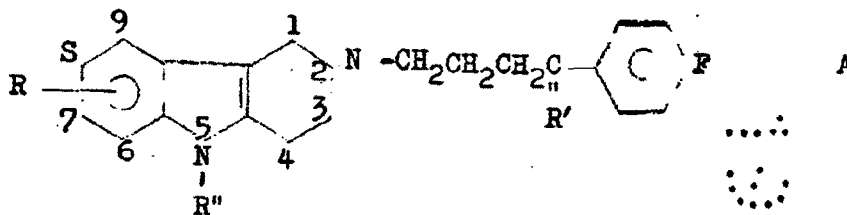


1

Esta invención se relaciona con 2-aroilalquil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido/4,3b7indoles, sus cetales, - sus sales de adición ácida y su uso como medicamentos.

5

De manera más particular, la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula:



10

donde R es un substituyente cloro-, bromo-, ciano-, ó tri-fluorometilo, R' es oxígeno o etilendioxi, y R'' es hidrógeno o un alquilo inferior y con las sales de adición ácida de los mismos, como clorhidrato, bromhidrato y sulfato.

15

Los compuestos de esta invención muestran una actividad farmacológica principalmente por sus efectos sobre el sistema nervioso central de los mamíferos y son, por lo tanto, agentes quimioterapéuticos útiles. Por ejemplo, se ha observado que la sal clorhidrato del compuesto de la fórmula A donde R es S-cloro, R' es oxígeno y R'' es hidrógeno disminuye el dolor reflejo en los ratones cuando se administra por la vía bucal o intraperitoneal en una dosis de 10 miligramos por kilogramo.

20

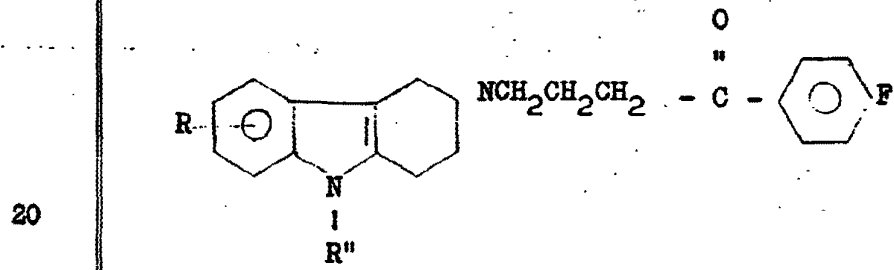
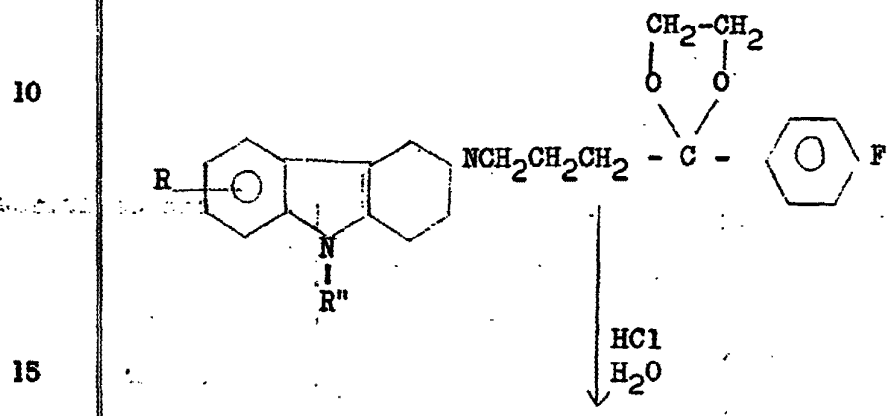
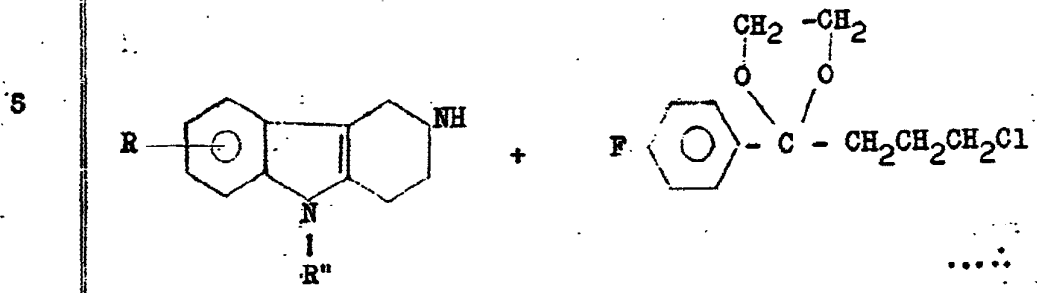
25

Los compuestos de la presente invención se preparan haciendo reaccionar el 1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido/4,3b7indol adecuado, sin substituyente en la posición 2, con 4-(p-fluorofenil)-4,4-etilendioxi-1-clorobutano (cuya preparación se describe mas adelante) en presencia de un aceptor de ácido para obtener el compuesto de la fórmula A deseado, donde R' es etilendioxi. Este último se puede hidrolizar en condiciones ácidas dando el compuesto --

30



1 correspondiente en que R' es oxígeno. La reacción general se puede representar de la manera siguiente:



25

EJEMPLO 1

4-(p-fluorofenil)-4,4-etilendioxi-1-clorobutano (material inicial)

30

En un recipiente de reacción adecuado se mezclan 300 grs. de γ -cloro-p-fluorobutiropfenona, 20 grs. de hidrato de ácido p-toluol sulfónico, 130 grs. de etilengli-

1 9 DIC



1 col y 2,5 l. de benzol. Esta mezcla se calienta (la agita--
ción es discrecional) a reflujo con el uso de un dispositi
vo eficaz para eliminar agua hasta que el agua se separe --
completamente (normalmente 12 a 18 horas son suficientes).--
5 La solución obtenida se enfría y se lava con unas cuantas -
porciones de solución acuosa de carbonato sódico al 5% .Des
pués de un lavado 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 - -
10 una destilación fraccionada a presión reducida. El produc--
to se destila a 162°-166° (15 mm) o 144°-147°(10 mm); su --
índice de refracción $n_D^{25} = 1,505$. Este material es suficien
temente puro para el uso como se indica en los ejemplos que
siguen. Más purificación se puede conseguir disolviendo la
15 fracción del producto en un disolvente volátil, insoluble -
en agua, como el éter dietílico, y lavando esta solución --
con unas cuantas porciones de agua. La solución orgánica --
así obtenida se seca, se filtra y el disolvente volátil se
elimina en vacío. El producto se puede redestilar para con-
20 seguir su máxima pureza.

EJEMPLO 2

Clorhidrato de 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido [4,3b]
indol

25 Una mezcla de 29,2 grs. (0,140 mol) de clorhi-
drato de 4,4-dietoxipiperidina [S. M. McElvain y R. E. McKa
hon, J. Am. Chem. Soc., 71, 901 (1949)] y 26,0 grs. (0,145
mol) de clorhidrato de p-clorofenilhidrazina en 200 ml. de
2-propanol y 30 ml. de ácido clorhídrico concentrado se agi
ta y se calienta a reflujo durante 70 minutos. El producto
30 cristalino se recoge de la mezcla de reacción enfriada y se



1 te. Los extractos etéreos se reúnen, se lavan con agua, se
secan, se filtran y el disolvente se elimina. Una solución
del aceite residual en 2-propanol se acidifica con cloru-
ro de hidrógeno gaseoso. El disolvente se elimina de esta
5 mezcla, y el residuo se recrystaliza disolviéndolo en una
cantidad mínima de metanol caliente, diluyendo con 2-propa-
nol y añadiendo éter. Después de repetir la recrystalización
como se describe más arriba, el clorhidrato de 8-cloro-2-
8-(p-fluorobenzoil)propil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido
10 4,3b indol puro funde a 201°-202° con descomposición.

De manera similar se prepara también 8-ciano-2-
(8-(p-fluorobenzoil)propil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido
15 4,3b indol, aislado en forma de sal bromhidrato que cris-
taliza a partir de agua hirviente como un polvo blanco fi-
no de un punto de fusión indefinido, que se descompone a
mas de 200°.

EJEMPLO 4

Clorhidrato de 8-bromo-2-4-(p-fluorofenil)-4,4-etilendio-
xi-1-butil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido 4,3b indol.

20 A 500 ml. de dimetilformamida se añaden 43,5 -
grs. de clorhidrato de 8-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido
4,3b indol (ejemplo 2), 42,0 grs. de 4-(p-fluorofenil)-
4,4-etilendioxi-1-clorobutano, 35 grs. de yoduro potásico
y 40,0 grs. de carbonato potásico. La suspensión obtenida
25 se agita a 85° durante cinco horas, después se enfría y se
diluye con 1 litro de agua. Esta mezcla se extrae con unas
cuantas porciones de cloruro de metileno. La solución or-
gánica reunida se lava con agua, se seca sobre sulfato mag-
nésico anhidro, se filtra y se libera del disolvente a pre-
30 sión reducida. El residuo se disuelve en 2-propanol y se --



1 neutraliza con cloruro de hidrógeno gaseoso. Añadiendo éter,
se precipita el producto crudo, p. f. 216^o-217,5^o (descomp.).
La recristalización a partir de metanol-2-propanol-éter rinde
de el clorhidrato de 8-bromo-2- γ -(p-fluorofenil)-4,4-etilen-
5 dioxi-1-butyl γ -1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido γ -4,3b γ indol
puro, p. f. 218^o-220^o(descomp.).

EJEMPLO 5

Clorhidrato de 8-bromo-2- δ -(p-florobenzil)propil γ -1,2,3,4-
tetrahidro-5H-pirido γ -4,3b γ indol

10 Una solución de cetal del Ejemplo 4 en metanol
acuoso caliente se acidifica con el ácido clorhídrico con-
centrado a (pH 1) y se hierve hasta que la mayor parte del
metanol se avapore. La solución se enfría hasta la tempera-
tura ambiente, se trata con la solución de hidróxido potá-
15 sico en exceso y se extrae con unas cuantas porciones de --
cloruro de metileno. La solución orgánica reunida se lava -
con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y --
se libera del disolvente a presión reducida. El residuo se
disuelve en 2-propanol y se neutraliza con cloruro de hi-
20 drógeno. Añadiendo éter y raspando se consigue precipitar -
el producto deseado en forma cristalina. La recristalización
a partir de metanol-2-propanol-éter rinde el clorhidrato de
8-bromo-2- δ -(p-fluorobenzil)propil γ -1,2,3,4-tetrahidro-
5H-pirido γ -4,3b γ indol puro en forma de un polvo blanco - -
25 cristalino, p. f. 208^o-210^o(descomp.).

EJEMPLO 6

Clorhidrato de 8-trifluorometil-2-benzil-1,2,3,4-tetrahidro-
5H-pirido γ -4,3b γ indol

30 Una mezcla de 83 grs. de clorhidrato de p-(tri-
fluorometil)fenilhidrazina y 81,0 grs. de 1-benzil-4-pipe---



1 ridona se suspende en 400 ml. de ácido acético glacial y 85
ml. de ácido clorhídrico concentrado. Esta suspensión se --
agita y se calienta reflujo durante seis horas. La mezcla --
se enfría durante unas cuantas horas y se filtra. El pro- -
5 ducto sólido crudo se lava después con ácido acético frío y
con éter dietílico y se seca. Este material es suficiente--
mente puro para el uso en la preparación de otros compues--
tos. Se puede purificar más, si se quiere, por recristaliza
ción a partir de metanol acuoso, p. f. 264²-267² de descom-
10 posición.

EJEMPLO 7

8-Trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido/4,3b/indol

El derivado 2-benzilo del Ejemplo 6 se somete
a una hidrogenólisis catalítica según se describe en el Ejem-
15 plo 4. El residuo cristalino crudo se disuelve en metanol -
acuoso. Esta solución se trata con carbón decolorante; se -
filtra y se alcaliniza con hidróxido potásico acuoso. La --
base libre precipitada del producto se recoge y se recris--
taliza a partir de acetona-hexano y después a partir de - -
20 2-propanol, obteniéndose la base pura del producto, p. f. --
214²-218² con descomposición.

EJEMPLO 8

Clorhidrato de 8-trifluorometil-2-/4-(p-fluorofenil)-4,4-
etilendioxo-1-butyl/1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido/4,3b/indol
25 dol

Una solución de 12,9 grs. de la base libre de
8-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido/4,3b/indol,
p. f. 214²-218² descomp. (preparada por el método del Ejem-
plo 7) en 230 ml. de dimetilformamida se trata con 15,9 grs.
30 de 4-(p-fluorofenil)-4,4-etilendioxo-1-clorobutano, 13,0 grs.



1 de yoduro potásico y 10 grs. de carbonato potásico anhidro.
La suspensión resultante se agita a 85° durante seis horas.
La mezcla de reacción se enfría, se diluye después con 500
5 ml. de agua y se extrae unas cuantas veces con cloruro de
metileno. La solución orgánica reunida se lava con agua, se
seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se libera del di-
solvente a presión reducida. El residuo se disuelve en una
mezcla de 2-propanol y éter, y se neutraliza con cloruro de
hidrógeno anhidro. Enfriando y raspando la solución obteni-
10 da se hace precipitar el producto crudo. Este producto se
recristaliza a partir de 2-propanol-éter, obteniéndose el
clorhidrato de 8-trifluorometil-2- \int 4-(p-fluorofenil)-4,4-
etilendioxi-1-butil \int -1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido \int 4,3b \int
indol puro en forma de un polvo blanco cristalino, que fun-
15 de con descomposición a 189°-191°.

EJEMPLO 9

Clorhidrato de 8-trifluorometil-2- \int -(p-fluorobenzoil)pro-
pil \int -1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido \int 4,3b \int
indol

20 El cetal del Ejemplo 8 se disuelve en metanol
acuoso caliente. Esta solución se acidifica con ácido clor-
hídrico concentrado y se calienta hasta ebullición durante
0,5 horas. La solución caliente se trata con carbón decolo-
rante y se filtra mientras esté caliente. Enfriando el fil-
25 trado se precipita el producto crudo. Este producto se re-
cristaliza a partir de 2-propanol-éter, hasta que se obten-
ga el clorhidrato de 8-trifluorometil-2- \int -(p-fluorobenzoil)
propil \int -1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido \int 4,3b \int indol puro, que
funde con descomposición a 206°-208°.

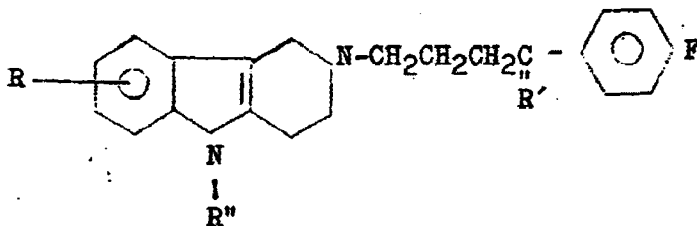
30 En resumen, la Patente de Invención que se so-



1 lícita, recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

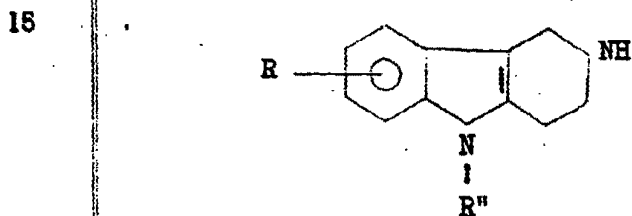
REIVINDICACIONES

1. Un método de obtención del compuesto 2-aroilalquil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3b] indol de la fórmula



10 donde R es seleccionado del grupo que comprende cloro, bromo ciano y trifluorometilo, R' es oxígeno o etilendioxi y R'' es seleccionado del grupo que incluye hidrógeno y un alquilo inferior y sus sales de adición con ácido, caracterizado por:

(A) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



15 donde R y R'' son como se ha indicado mas arriba, con un 4-(p-fluorofenil)-4,4-etilendioxi-1-halobutano en presencia de un aceptor de ácido y (B) a continuación hidrolizar el producto así obtenido en el que R' es etilendioxi en condiciones ácidas para obtener el compuesto en que R' es oxígeno.

2. Un método según la Reivindicación 1, donde
25 R es 8-cloro, R' es oxígeno y R'' es hidrógeno.

3. Un método según la Reivindicación 1, donde R es 8-bromo, R' es etilendioxi y R'' es hidrógeno.

4. Un método según la Reivindicación 1, donde R es 8-bromo, R' es oxígeno y R'' es hidrógeno.

5. Un método según la Reivindicación 1, donde
30



19

1 es trifluorometilo, R' es etilendioxi y R" es hidrógeno.

6. Un método según la Reivindicación 1, donde R es trifluorometilo, R' es oxígeno y R" es hidrógeno.

5 7. Un método según la Reivindicación 1, donde R es ciano, R' es oxígeno y R" es hidrógeno.

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

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

Madrid, 6 diciembre 1.967

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

20

25

30