

405797



405797

RAN 4.071/18

Int. Cl.: C07D

PATENTE
DE
INVENCIÓN

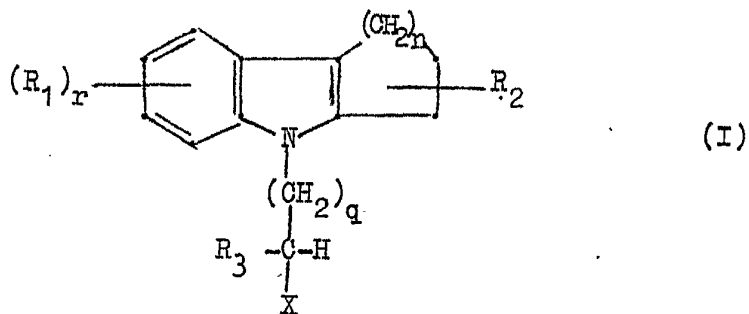
por "PROCEDIMIENTO PARA LA MANUFACTURA DE COMPUESTOS POLI-
CICLICOS" a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE.
S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a compuestos po-
licíclicos de la fórmula

5:



10.

donde n y r son, independientemente 1 ó 2; q es de 0 a
4; R_1 es, independientemente hidrógeno, halógeno, hi-

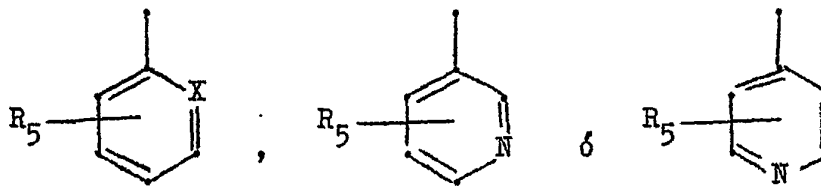
405797

12 AGO 1952



5. droxialquilo inferior, alquilo inferior, alcoxilo inferior, acilo, benoilo, hidroxilo, alquiltio inferior, trifluorometilo, carboxilo, ciano, carboalcoxilo inferior, nitro, amino, moncalquilamino inferior, dialquilamino inferior, sulfamoilo, dialquilsulfamoilo inferior o difluormetilsulfonilo, o, cuando r es 2, R₁ con un R₁ adyacente es alquilendioxilo inferior; R₂ es (OH)_m-A, donde A es ciano, hidroxilo o alcoxilo inferior, Y es hidrógeno o metilo; y m es de 0 a 7, ó (Q)_p-O-B, donde B es hidroxilo, carboxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, amino, hidroxiamino, moncalquilamino inferior, dialquilamino inferior, aminoalcoxilo inferior, moncalquilamino inferior-alcoxilo inferior, o dialquilamino inferior-alcoxilo inferior, Q es alquileno inferior y p es de 0 a 1; R₃ es hidrógeno, hidroxilo o alquilo inferior y X es
- 10.
- 15.

20.



- donde R₅ es hidrógeno o alquilo inferior, sus sales de adición con ácidos; sus sales con bases cuando por lo menos una R₁ es carboxilo y/o cuando B es hidroxilo o carboxilo; y sus sales cuaternarias en la piridina N.
- 25.

La presente invención se refiere asimismo a un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I y sus sales.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales acepta

405797

- 3 -



bles farmacéuticamente son útiles como agentes antihiperlipidémicos. Las sales no aceptables farmacéuticamente pueden convertirse en los compuestos de la fórmula I o en sus sales aceptables farmacéuticamente por métodos conocidos.

5. Como aquí se utiliza, el término "alquilo inferior" indica un grupo de hidrocarburo de cadena rectilínea o ramificada, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, neopentilo, pentilo, etc. El término "alcoxilo inferior" indica un grupo de éter alquílico en donde el grupo de alquilo es como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, butoxilo, pentoxilo, etc. El término "alquiltio inferior" indica un grupo de tioéter alquílico en el que el grupo alquílico es como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, feniltio, etc. El término "halógeno" indica todos los halógenos, es decir, bromo, cloro, fluor y yodo; se prefieren el bromo y el cloro. El término "acilo" indica un grupo de "alcanoilo" derivado de un ácido carboxílico alifático de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, etc. y un grupo de aroilo derivado de un ácido carboxílico aromático, tal como benzoilo, etc. El término "alquileno inferior" indica un grupo de alquileno de cadena ramificada o rectilínea de 1 a 7 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, alfa-metil-metileno, alfa-metiletileno, alfa-metilpropileno, alfa-metilbutileno, etc. El término "alquilendioxilo inferior" indica un grupo de diéter de alquileno en el que el grupo de alquileno es como se ha descrito anteriormente,

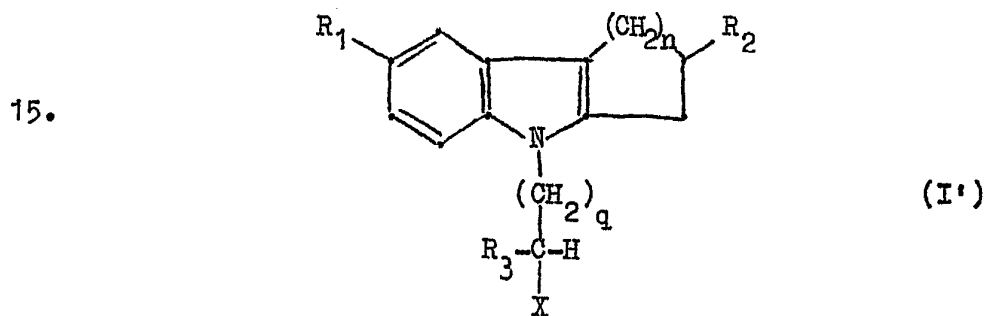
405797



preferentemente, metilendioxilo.

- Ejemplos de monoalquilamino inferior son metilamino, etilamino, etc. Ejemplos de dialquilamino inferior son dimetilamino, dietilamino, etc. Ejemplos de aminoalcoxilo inferior son aminometoxilo, aminoetoxilo y similares. Ejemplos de monoalquilamino inferior-alcoxilo inferior son metilamino metoxilo, etilaminoetoxilo, etc. Ejemplos de dialquilamino inferior-alcoxilo inferior son dimetilaminometoxilo, dietilaminoetoxilo, etc. Ejemplos de dialquilsulfamoilo inferior son dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, etc.

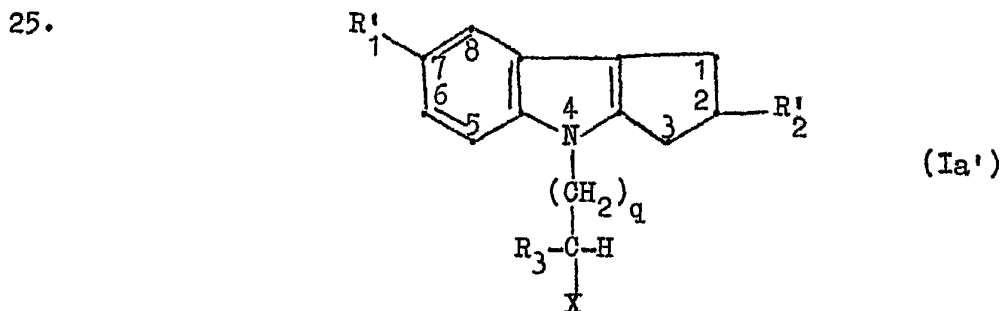
Un subgénero preferido de los compuestos de la fórmula I se caracteriza por la fórmula



20. donde R_1 , R_2 , R_3 , X , q y n tienen la significación anterior,

y sus sales respectivas como aquí se ha descrito.

Los compuestos preferidos de la fórmula I, en donde n es 1 se caracteriza por la fórmula





1972

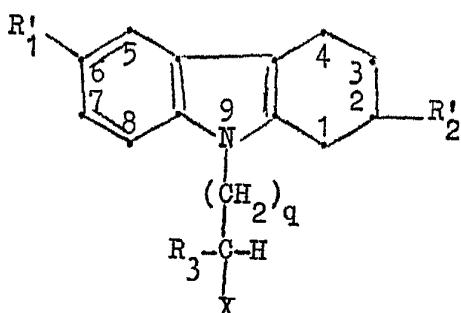
405797

donde R_1 es halógeno, alquilo inferior o alcóxido inferior; R_2 es hidroxialquilo inferior, carboxilo o carboalcóxido inferior; y R_3 , X y q tienen la significación anterior,

- 5. y sus sales con ácidos, sus sales con bases cuando R_2 es carboxilo, y sus sales cuaternarias en la piridina N.

Los compuestos preferidos de la fórmula I donde n es 2 se caracterizan por la fórmula

10.



(Ib')

15.

donde R_1 es halógeno, alquilo inferior o alcóxido inferior; R_2 es hidroxialquilo inferior, carboxilo o carboalcóxido inferior; y R_3 , X y q tienen la significación anterior,

20.

y sus sales con ácidos, sus sales con bases cuando R_2 es carboxilo, y sus sales cuaternarias en la piridina N.

Compuestos preferidos de la fórmula Ia' son:

el ácido 7-cloro-4-(2-(2-metil-5-piridil)etil)-ciclopenta-
-b-indol-2-carboxílico;

25.

éster etílico del ácido 7-cloro-4-(2-(2-metil-5-piridil)
etil)-ciclopenta-b-indol-2-carboxílico;

el 7-cloro-4-(2-(2-metil-5-piridil)etil)-ciclopenta-b-in-
dol-2-metanol y similares.

Ejemplos de los compuestos de la invención que corresponden a la fórmula I cuando n es 1, son:

405797



- el clorhidrato del ácido 7-cloro-4- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil- \sqrt{b} -ciclopenta \sqrt{b} -indol-2-carboxílico;
- el clorhidrato de 7-cloro-4- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil- \sqrt{b} -ciclopenta \sqrt{b} -indol-2-metanol;
5. el ácido 4- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil- \sqrt{b} -ciclopenta \sqrt{b} -indol-2-carboxílico;
- el ácido 7-metil-4- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil- \sqrt{b} -ciclopenta \sqrt{b} -indol-2-carboxílico;
- el ácido 7-cloro-4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-metil-5-piridil)etil- \sqrt{b} -ciclopenta \sqrt{b} -indol-2-carboxílico;
10. el ácido 7-metil-4- $\sqrt{1}$ -(3-piridil)etil- \sqrt{b} -ciclopenta \sqrt{b} -indol-2-carboxílico;
- el ácido 7-cloro-4- $\sqrt{1}$ -(3-piridil)etil- \sqrt{b} -ciclopenta \sqrt{b} -indol-2-carboxílico;
15. el ácido 7-cloro-4-(4-piridilmetil)ciclopenta \sqrt{b} -indol-2-carboxílico;
- el ácido 7-cloro-4-(3-piridilmetil)ciclopenta \sqrt{b} -indol-2-carboxílico;
- el ácido 7-cloro-4-(2-piridilmetil)ciclopenta \sqrt{b} -indol-2-carboxílico;
20. el ácido 7-cloro-4- $\sqrt{2}$ -(4-piridil)etil- \sqrt{b} -ciclopenta \sqrt{b} -indol-2-carboxílico;
- el hemihidrato del ácido 7-cloro-4- $\sqrt{3}$ -(3-piridil)propil- \sqrt{b} -ciclopenta \sqrt{b} -indol-2-carboxílico;
25. el ácido 7-metil-4- $\sqrt{5}$ -(4-piridil)pentil-ciclopenta \sqrt{b} -indol-2-carboxílico;
- el éster etílico del ácido 7-cloro-4- $\sqrt{2}$ -(4-piridil)etil- \sqrt{b} -ciclopenta \sqrt{b} -indol-1-carboxílico;
- el éster etílico del ácido 7-cloro-4- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)

405797

- 7 -



- etil-ciclopenta-b-indol-3-carboxílico;
el éster etílico del ácido 7-cloro-4-2-(2-metil-5-piridil)
etil-ciclopenta-b-indol-1-carboxílico;
el éster etílico del ácido 7-cloro-4-2-(4-piridil)etil-ci-
5. clopenta-b-indol-1-carboxílico;
el clorhidrato del éster etílico del ácido 7-cloro-4-2-(2-
-metil-5-piridil)etil-ciclopenta-b-indol-2-carboxílico;
el clorhidrato del éster metílico del ácido 7-cloro-4-2-(2-
-metil-5-piridil)etil-ciclopenta-b-indol-2-carboxílico;
10. el clorhidrato del éster etílico del ácido 7-cloro-4-2-(4-
-piridil)etil-ciclopenta-b-indol-2-carboxílico;
el clorhidrato del éster etílico del ácido 7-cloro-4-2-(2-
-metil-5-piridil)etil-ciclopenta-b-indol-2-carboxílico;
el clorhidrato del éster 2-dimetilaminoetílico del ácido
15. 7-cloro-4-2-(2-metil-5-piridil)etil-ciclopenta-b-indol-
-2-carboxílico;
el sulfato metílico del éster etílico del ácido 7-cloro-4-
-2-(2-metil-5-piridil)etil-ciclopenta-b-indol-2-carboxí-
lico;
20. el clorhidrato del ácido 7-cloro-4-2-(2-metil-5-piridil)etil-
ciclopenta-b-indol-3-carboxílico;
el sulfato metílico del ácido 7-cloro-4-2-(2-metil-5-piri-
dil)etil-ciclopenta-b-indol-2-carboxílico; y
el ácido 7-metoxi-4-2-(2-metil-5-piridil)etil-ciclopenta-
25. b-indol-2-carboxílico.

Compuestos preferidos de la fórmula Ib' son:

- el ácido 6-cloro-9-2-(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4,-
tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
el 6-cloro-9-2-(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydro

405797

- 8 -



- carbazol -2-metanol;
- el éster etílico del ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
- el ácido 6-metil-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico, y similares.
- 5.

Ejemplos de los compuestos de la invención que corresponden a la fórmula I, cuando n es 2, son:

- el clorhidrato de 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-metanol;
10. el ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
- el ácido 9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
- el ácido 6-metil-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
15. el ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-9- $\sqrt{2}$ -hidroxil-2-(2-metil-5-piridil)etil-carbazol-2-carboxílico;
- el ácido 6-metil-9- $\sqrt{1}$ -(3-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
20. el ácido 6-cloro-9- $\sqrt{1}$ -(3-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
- el ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-9-(4-piridilmetil)carbazol-2-carboxílico;
- el ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-9-(3-piridilmetil)carbazol-2-carboxílico;
25. el ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-9-(2-piridilmetil)carbazol-2-carboxílico;
- el ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-9- $\sqrt{2}$ -(4-piridil)etil-carbazol-2-carboxílico;

405797



- el ácido 6-cloro-9- $\sqrt{3}$ -(3-piridil)propil-1,2,3,4-tetrahydro carbazol-2-carboxílico;
- el ácido 6-metil-1,2,3,4-tetrahydro-9- $\sqrt{5}$ -(4-piridil)pentil carbazol-2-carboxílico;
- 5. el éster etílico del ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-9- $\sqrt{2}$ -(4-piridil)etil carbazol-1-carboxílico;
- el éster etílico del ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil) etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-3-carboxílico;
- el éster etílico del ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil) etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-1-carboxílico;
- 10. el éster etílico del ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-9- $\sqrt{2}$ -(4-piridil)etil carbazol-1-carboxílico;
- el clorhidrato del éster etílico del ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
- 15. el clorhidrato del éster metílico del ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
- el clorhidrato del éster etílico del ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(4-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
- 20. el clorhidrato del éster etílico del ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
- el diclorhidrato del éster 2-dimetilaminoetílico del ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
- 25. el sulfato metílico del éster etílico del ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;

405797

- 10 -



- el clorhidrato del ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-3-carboxílico;
- el sulfato metílico del ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico;
5. el ácido 5-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico;
- el ácido 7-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico;
- el ácido 8-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico;
10. el ácido 6,7-dicloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico;
- el ácido 6-fluor-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico;
15. el ácido 6-bromo-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico;
- el ácido 6-yodo-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico;
- el ácido 7-trifluormetil-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico;
20. el ácido 6-metoxi-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico;
- el ácido 6-hidroximetil-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico;
25. el ácido 7-metoxi-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico;
- el ácido 6-difluormetilsulfonil-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico;
- el ácido 6-carboetoxi-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-



- tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
- el ácido 6-carboxi-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
5. el ácido 6-nitro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
- el ácido 6-metiltio-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
- el ácido 6-benciloxi-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
10. el ácido 6-ciano-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
- el ácido 6,7-metilendioxi-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
- el ácido 6-acetil-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
15. el ácido 6,7-dimetil-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
- el ácido 6-hidroxi-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
20. el ácido 6-etil-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
- el ácido 6-amino-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
- el ácido 6-monometilamino-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
25. el ácido 6-dimetilamino-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;
- la amida del ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico;

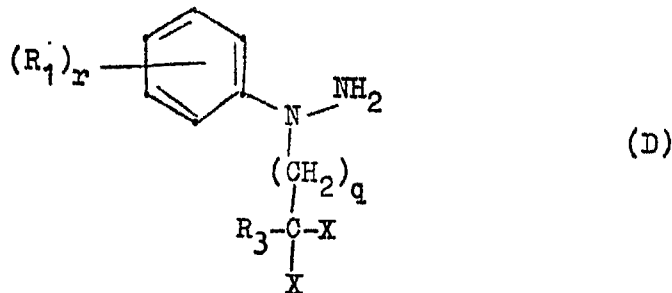
405797

- 12 -



- la monometilamida del ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico;
- la dietilamida del ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico;
5. el ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético;
- el ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-alfa-metilacético;
- el ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-propiónico; y
10. el ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-butírico.

- Los productos finales de esta invención, es decir los compuestos de la fórmula I anterior y sus sales, pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento caracterizado en
15. que un compuesto de la fórmula general

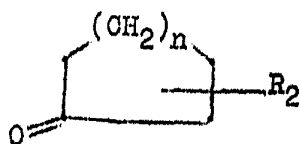


20.

donde r , q , R_1 , R_3 y X tienen la significación previamente indicada, siendo insubstituido por lo menos un átomo de carbono del anillo de fenilo en posición orto al átomo de carbono enlazado con el átomo de nitrógeno,

25.

o una de sus sales se hace reaccionar con una cicloalcanona de la fórmula



(F)

5. donde n y R_2 tienen la significación previa -
 mente indicada, estando insubstituido por lo
 menos un átomo de carbono del anillo de ciclo-
 alcano en posición orto al átomo de carbono
 enlazado con el átomo de oxígeno,
- o con una sal de la misma y, cuando se desea, un compuesto
10. de la fórmula I, donde 1 o varios de R_1 y/o R_2 es hidroximetilo o una de sus sales, un compuesto obtenido de la fórmula I, donde uno o varios de R_1 y/o R_2 es carboalcoxilo inferior, o una de sus sales, se hace reaccionar con un agente reductor, y, cuando se desea un compuesto de ácido
15. carboxílico de la fórmula I o una de sus sales, un éster de ácido carboxílico obtenido de la fórmula I o una de sus sales se trata con un agente hidrolizante, y, si se desea, en un compuesto así obtenido, donde B es hidroxilo, este grupo se convierte en aminoalcoxilo inferior, monoal-
20. quilamino inferior-alcoxilo inferior o dialquilamino inferior-alcoxilo inferior, y, cuando se desea un éster de ácido carboxílico de la fórmula I o una de sus sales, un compuesto de ácido carboxílico obtenido de la fórmula I o una de sus sales se esterifica, y, si se desea, en un compuesto así obtenido, donde B es alcoxilo inferior, este
25. grupo se convierte en hidroxiamino, y, cuando se desea, una sal de un compuesto de la fórmula I, un compuesto ácido o básico obtenido de la fórmula I se hace reaccionar respectivamente con una base o un ácido, y, cuando

405797

12

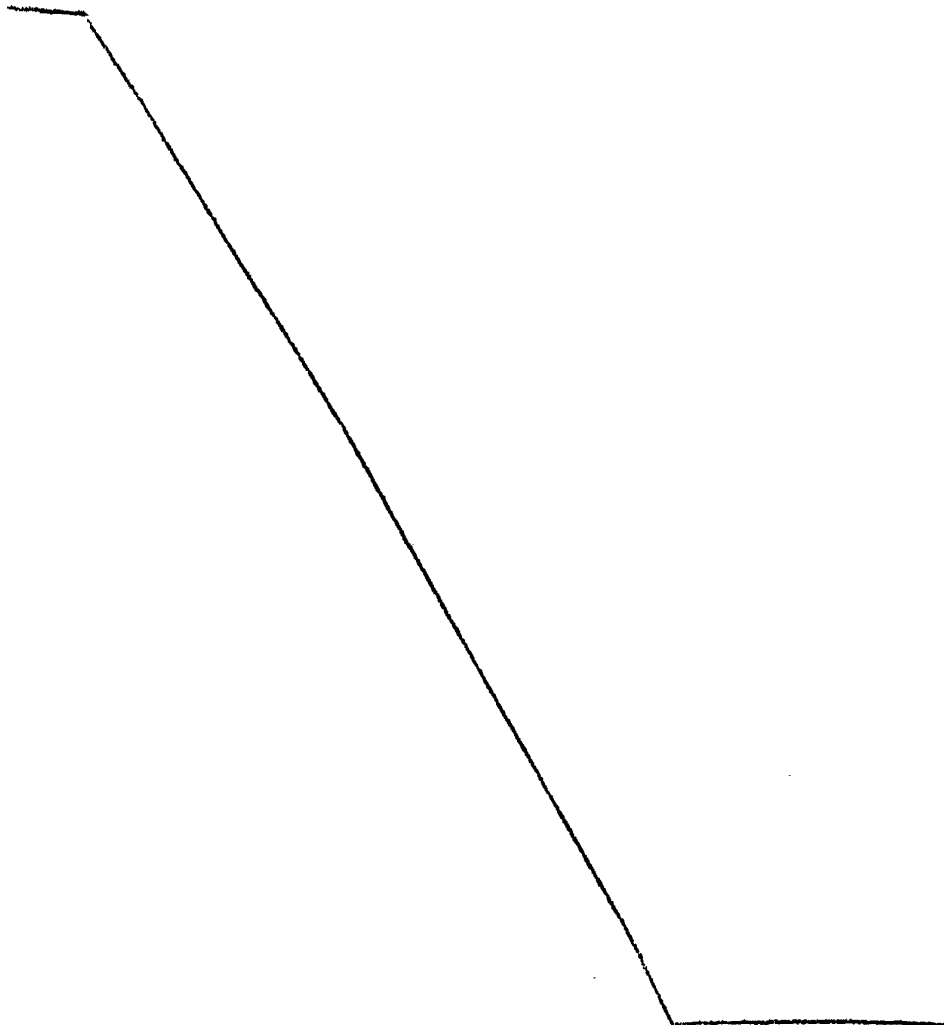


se desea un isómero ópticamente activo de un compuesto de la fórmula general I o una sal del mismo, un racemato obtenido de la fórmula general I o una de sus sales se resuelve en sus isómeros ópticamente activos y el isómero deseado se aísla.

5.

El procedimiento anterior para la preparación de los compuestos de la fórmula I así como también las secuencias posibles para la preparación de los materiales de partida correspondientes de la fórmula D se describirá más particularmente a continuación con referencia a los siguientes esquemas reaccionales.

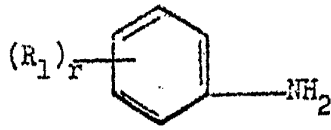
10.



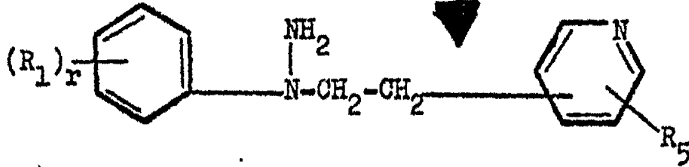
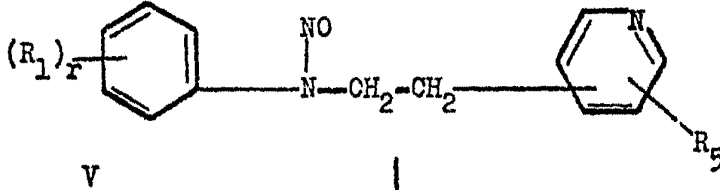
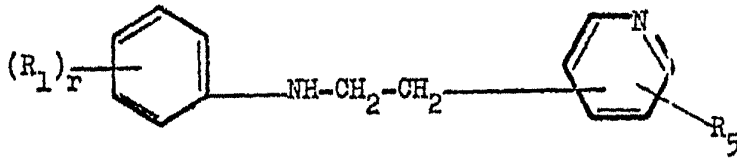
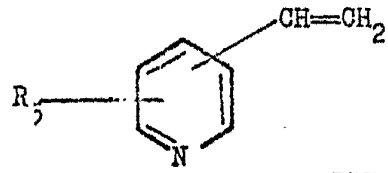
405797



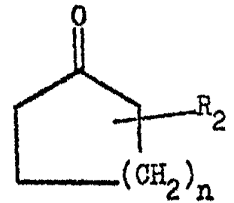
ESQUEMA DE REACCION I



+

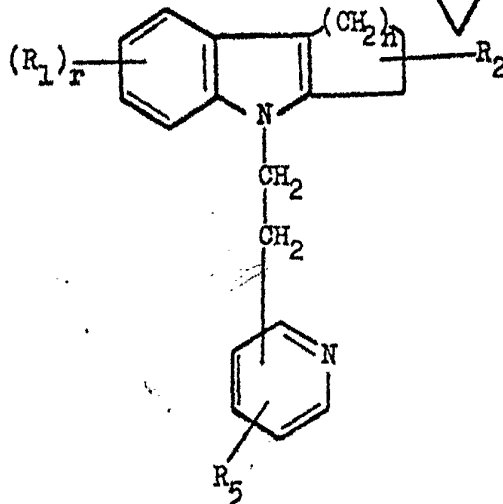


+



D₁

F



Ic

R₅

405797

- 16 -



donde R_1 , R_2 , R_3 , n y r tienen la significación previamente indicada.

- En el esquema reaccional I, la reacción de la hidrazina de la fórmula D_1 con la ciclopentanona o ciclohexanona de la fórmula F para proporcionar los ciclopentaindoles o los 1,2,3,4-tetrahidrocarbazoles de la fórmula Ic, respectivamente, se realiza a una temperatura en la gama aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional; preferentemente, se realiza a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. La reacción de los reactivos empleados en la condensación no es crítica. La reacción se efectúa en presencia de un disolvente, por ejemplo, agua, un alcohol inferior, tal como metanol, etanol o similares, el ácido acético, el ácido fórmico, el hexano, el dioxano, el benceno, el tolueno, la dimetilformamida y similares, y un agente de condensación ácido, como se utiliza en la síntesis de indol de Fischer, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, cloruro de cinc, cloruro de cobre, trifloruro de boro y similares, y sus varias combinaciones. El producto final deseado puede recuperarse por procedimientos conocidos, por ejemplo, cristalización, precipitación o similares.

- Una N-amino-N-amilaminoetilpiridina intermedia de la fórmula D_1 se prepara mediante reducción de la N-nitrosoamina correspondiente de la fórmula V. La reducción puede efectuarse utilizando cualquiera de las técnicas usuales para reducir compuestos nitrosos a aminas, de preferencia mediante el uso de un agente reductor suave,

405797

- 17 -



tal como cinc. La reducción se realiza apropiadamente en presencia de un ácido acuoso a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente, de preferencia en la gama entre aproximadamente -5° y aproximadamente 20° .

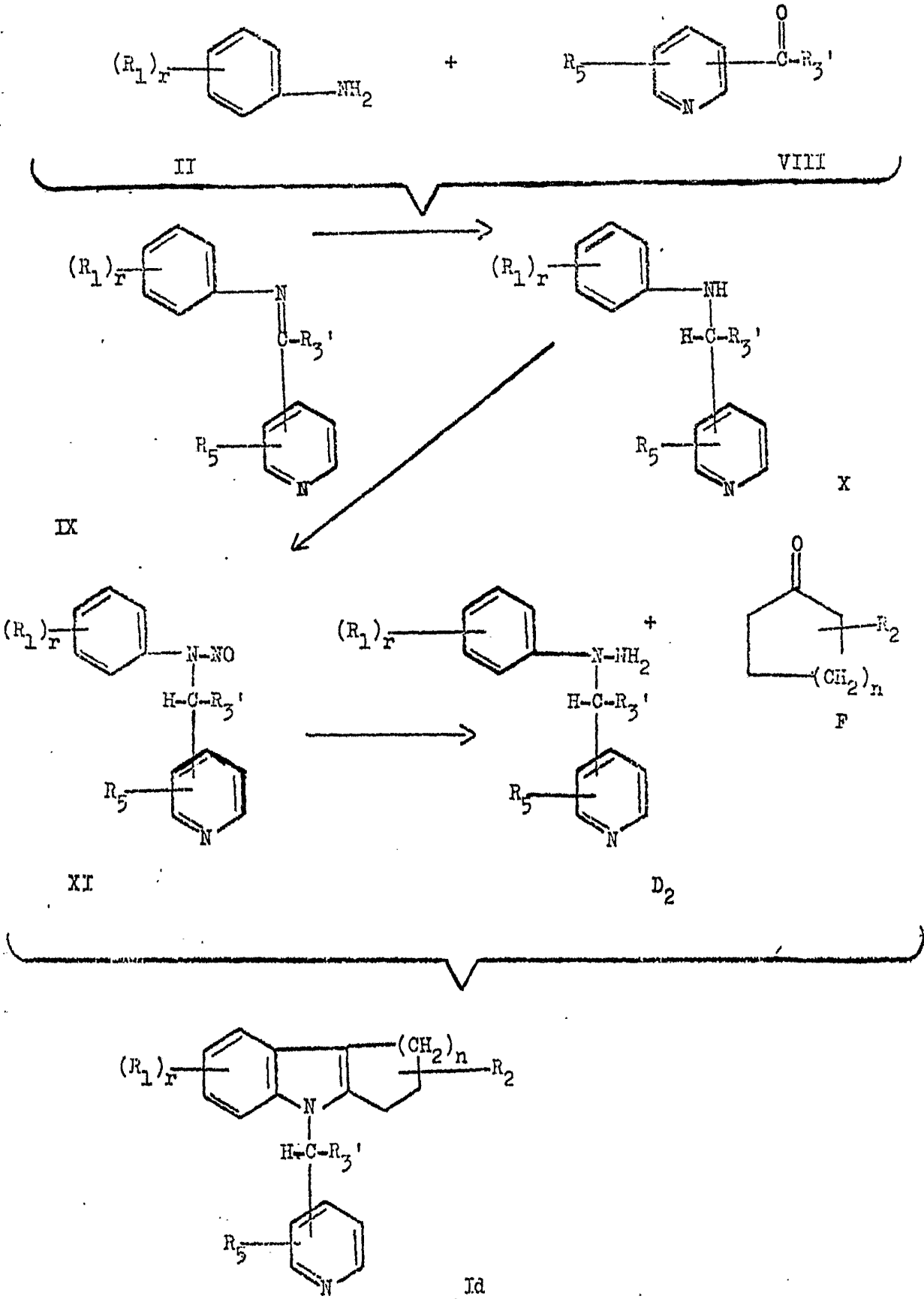
5. Una N-nitrosoamina de la fórmula V se prepara mediante nitrosación del derivado arilaminoetilpiridínico de la fórmula IV correspondiente. La nitrosación se efectúa apropiadamente al tratar un compuesto de la fórmula IV con ácido nitroso que puede prepararse convenientemente in situ a partir de ácido clorhídrico y nitrato sódico. La reacción se realiza apropiadamente en presencia de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, un alcohol inferior, tal como metanol y similares, de preferencia a una temperatura baja, es decir, una temperatura en la gama entre aproximadamente 0° y aproximadamente 25°C .
10. Un intermediario de la fórmula IV se prepara mediante la condensación de un derivado de anilina de la fórmula II y una vinilpiridina de la fórmula III. Los compuestos de las fórmulas II y III son compuestos conocidos o son análogos a los compuestos conocidos obtenidos fácilmente por procedimientos conocidos. La condensación se realiza bajo condiciones anhidras empleando un metal alcalino, tal como sodio, como el agente de condensación. La reacción de condensación puede efectuarse en ausencia de disolventes, o si se desea, puede utilizarse cualquier disolvente orgánico inerte anhidro. La reacción se efectúa apropiadamente a una temperatura elevada, por ejemplo en la gama entre aproximadamente la temperatura ambiente, es decir, unos 20°C y aproximadamente 100°C , aunque pueden utilizarse temperatura superiores o inferiores.
15. Un intermediario de la fórmula IV se prepara mediante la condensación de un derivado de anilina de la fórmula II y una vinilpiridina de la fórmula III. Los compuestos de las fórmulas II y III son compuestos conocidos o son análogos a los compuestos conocidos obtenidos fácilmente por procedimientos conocidos. La condensación se realiza bajo condiciones anhidras empleando un metal alcalino, tal como sodio, como el agente de condensación. La reacción de condensación puede efectuarse en ausencia de disolventes, o si se desea, puede utilizarse cualquier disolvente orgánico inerte anhidro. La reacción se efectúa apropiadamente a una temperatura elevada, por ejemplo en la gama entre aproximadamente la temperatura ambiente, es decir, unos 20°C y aproximadamente 100°C , aunque pueden utilizarse temperatura superiores o inferiores.
20. Un intermediario de la fórmula IV se prepara mediante la condensación de un derivado de anilina de la fórmula II y una vinilpiridina de la fórmula III. Los compuestos de las fórmulas II y III son compuestos conocidos o son análogos a los compuestos conocidos obtenidos fácilmente por procedimientos conocidos. La condensación se realiza bajo condiciones anhidras empleando un metal alcalino, tal como sodio, como el agente de condensación. La reacción de condensación puede efectuarse en ausencia de disolventes, o si se desea, puede utilizarse cualquier disolvente orgánico inerte anhidro. La reacción se efectúa apropiadamente a una temperatura elevada, por ejemplo en la gama entre aproximadamente la temperatura ambiente, es decir, unos 20°C y aproximadamente 100°C , aunque pueden utilizarse temperatura superiores o inferiores.
25. Un intermediario de la fórmula IV se prepara mediante la condensación de un derivado de anilina de la fórmula II y una vinilpiridina de la fórmula III. Los compuestos de las fórmulas II y III son compuestos conocidos o son análogos a los compuestos conocidos obtenidos fácilmente por procedimientos conocidos. La condensación se realiza bajo condiciones anhidras empleando un metal alcalino, tal como sodio, como el agente de condensación. La reacción de condensación puede efectuarse en ausencia de disolventes, o si se desea, puede utilizarse cualquier disolvente orgánico inerte anhidro. La reacción se efectúa apropiadamente a una temperatura elevada, por ejemplo en la gama entre aproximadamente la temperatura ambiente, es decir, unos 20°C y aproximadamente 100°C , aunque pueden utilizarse temperatura superiores o inferiores.

405797

= 18 =



ESQUEMA DE REACCION II





405797

donde R'_3 , es hidrógeno o alquilo inferior, y R_1 , R_2 , R_5 , n y r tienen la significación anterior.

- En el esquema reaccional II se condensa un derivado de anilina de la fórmula II con una cetona piridialquilica o aldehído de la fórmula VIII para proporcionar una base de Schiff de la fórmula IX. Los compuestos de las fórmulas II y VIII son compuestos conocidos o son análogos a compuestos conocidos fácilmente obtenibles por procedimientos conocidos.
5. La condensación precedente se realiza a temperaturas de reflujo, de preferencia en presencia de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, un hidrocarburo tal como, por ejemplo, benceno, tolueno y similares. La condensación se realiza apropiadamente a una temperatura elevada, de preferencia a una temperatura en la gama entre aproximadamente temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla; la gama de temperatura preferida es la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. Convenientemente, puede utilizarse para acelerar la reacción un catalizador ácido, tal como el ácido paratoluensulfónico y similares.
10. 15. 20.

- Una base de Schiff de la fórmula IX se convierte en una arilaminoalquilpiridina de la fórmula X utilizando un agente reductor tal como borohidruro de sodio, o un catalizador de hidrogenación, por ejemplo paladio sobre carbono y similares. Convenientemente, puede utilizarse un disolvente orgánico inerte por ejemplo, un alcohol, tal como metanol o similares. La reducción se realiza apropiadamente a una temperatura en la gama de aproximadamente 25 a aproximadamente 100°C.
- 25.



1972

405797

Una arilaminoalquilpiridina de la fórmula X se convierte en la N-nitrosamida de la fórmula XI utilizando un agente nitrosante, por ejemplo, ácido nitroso, que puede prepararse convenientemente in situ a partir de ácido clorhídrico y de nitrato sódico. La reacción se realiza apropiadamente en presencia de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, un alcohol inferior, tal como metanol, etanol, propanol o similares, preferentemente a una temperatura baja, es decir, a una temperatura en la gama desde aproximadamente -5° y aproximadamente 25°C.

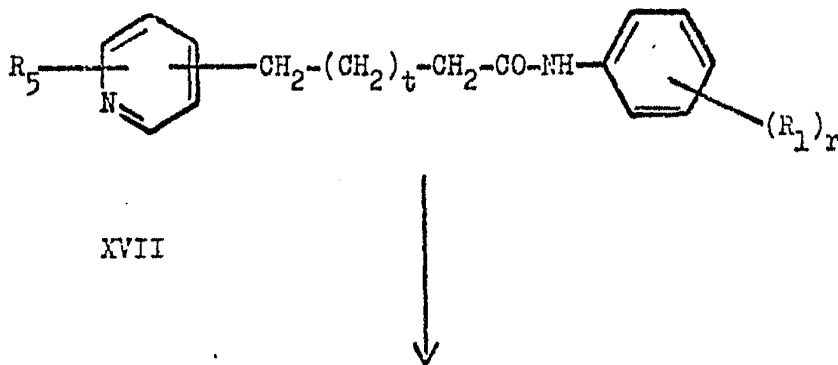
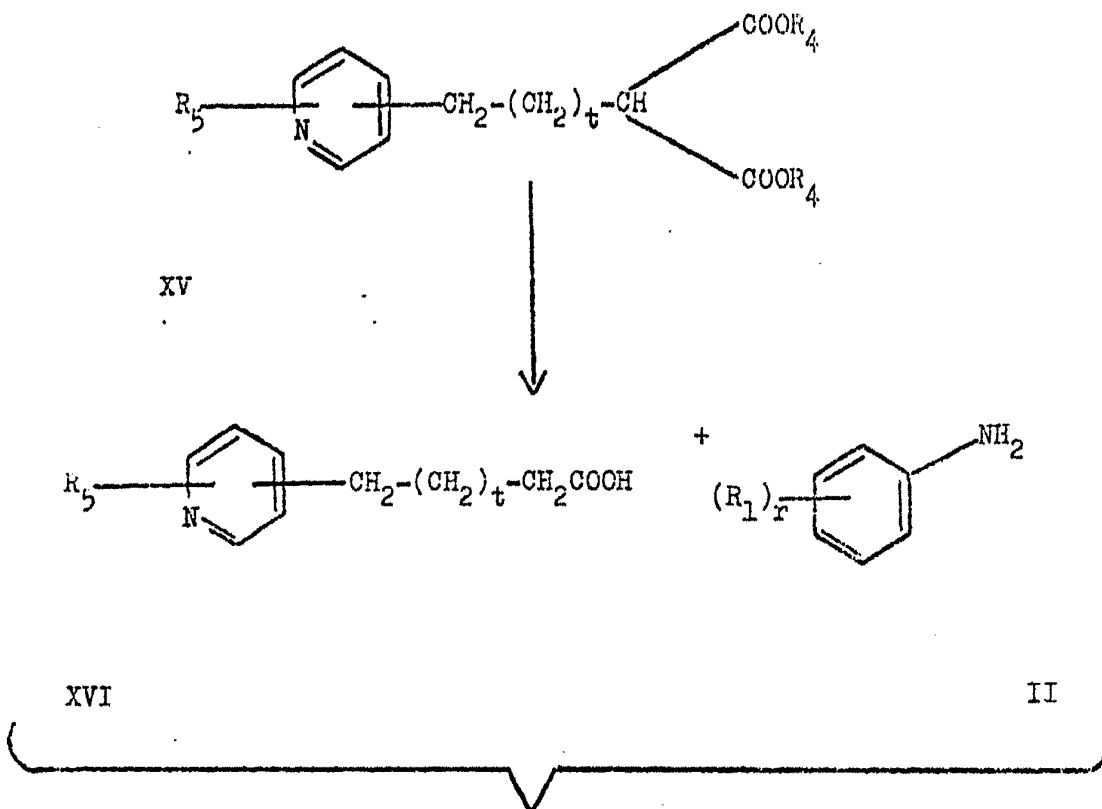
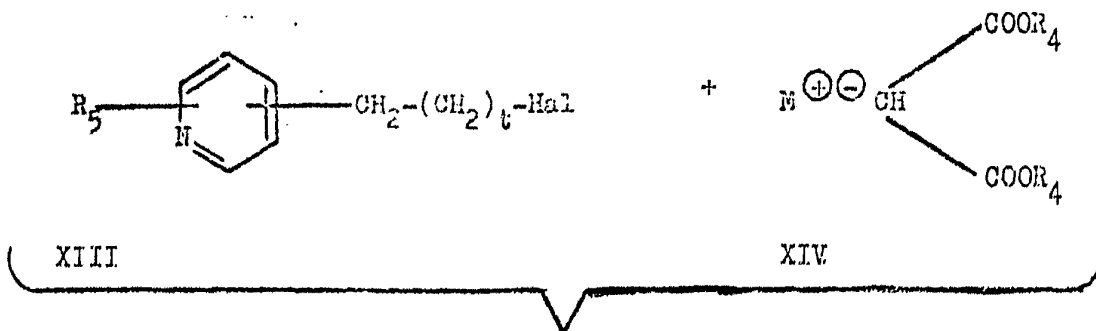
Una N-nitrosamida de la fórmula XI se convierte en una N-amino-N-arilaminoalquilpiridina de la fórmula D₂ utilizando un agente reductor, de preferencia un agente reductor suave, por ejemplo, cinc. La reducción se realiza apropiadamente en presencia de un ácido acuoso, por ejemplo un ácido hidrohálico, tal como ácido clorhídrico o similares, a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente, de preferencia en la gama entre aproximadamente -5 y aproximadamente 20°C.

La condensación de una N-amino-N-arilaminoalquilpiridina de la fórmula D₂ con una ciclopentanona o ciclohexanona de la fórmula F que son compuestos conocidos o son análogos a los compuestos conocidos fácilmente obtenidos por procedimientos conocidos, para proporcionar un ciclopentaindol ó 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol de la fórmula Id, respectivamente, se realiza apropiadamente como se ha descrito anteriormente en conexión con la reacción de la hidrazina de la fórmula D₁ y el compuesto de la fórmula F.

405797

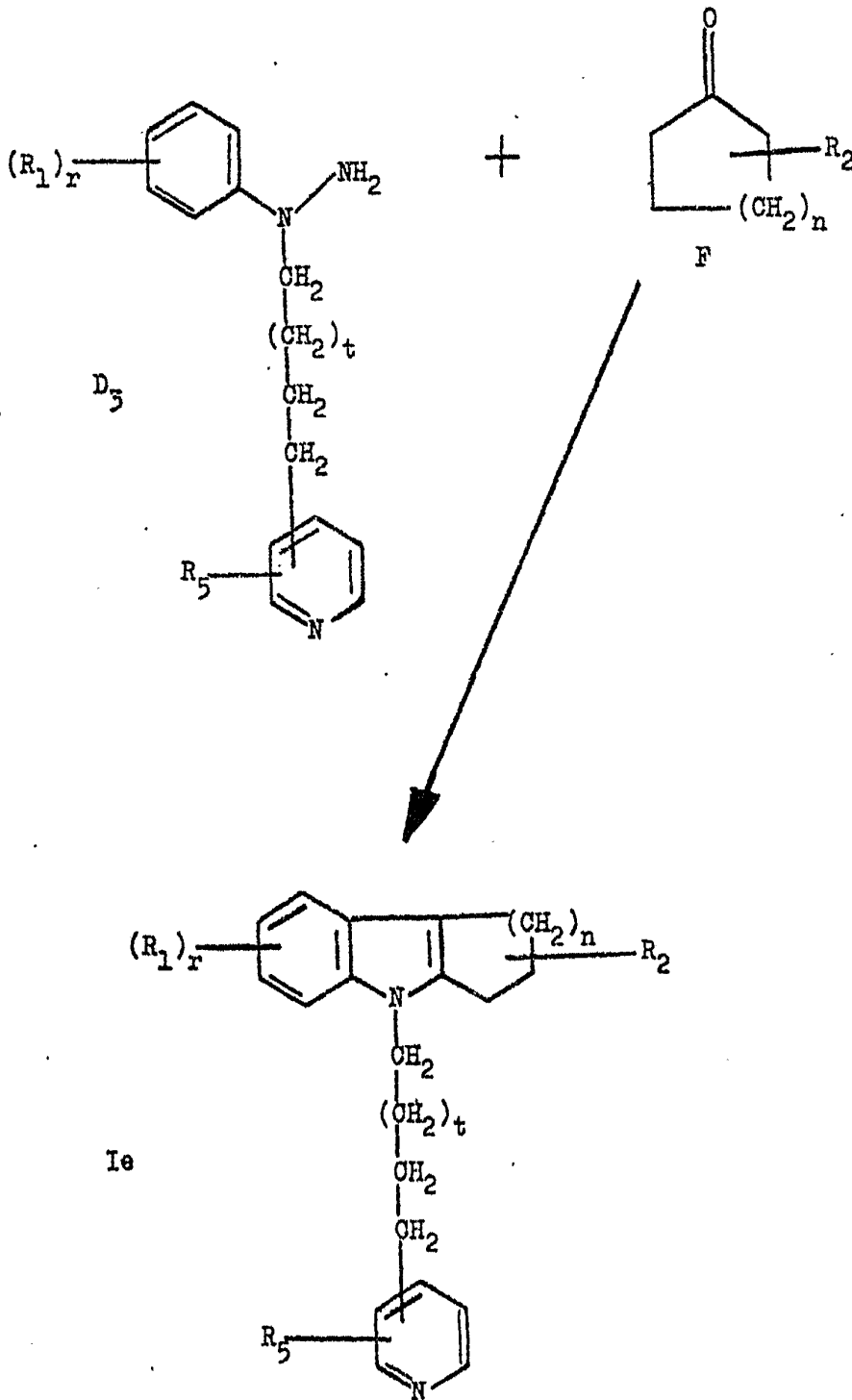
12/10/1972

ESQUEMA DE REACCION III



405797.

ESQUEMA DE REACCION III (continuación)



405797

12 AS



donde t es de 0 a 2, M es un metal alcalino; R_4 es alquilo inferior y R_1, R_5, n y r tienen la significación anterior.

- En el esquema reaccional III, un haluro piridilalquilico de la fórmula XIII se condensa con un éster malónico de metal alcalino de la fórmula XIV para proporcionar el éster de ácido malónico de la fórmula XV correspondiente. Los compuestos de fórmula XIII y XIV son compuestos conocidos o son análogos a los compuestos conocidos fácilmente obtenidos por procedimientos conocidos.
5. La reacción precedente se realiza a temperatura de reflujo; sin embargo, se puede utilizar asimismo temperaturas superiores o inferiores. Convenientemente puede utilizarse en la reacción de condensación un disolvente, por ejemplo, un alcohol, tal como metanol.
- 10.
- 15.

- Un éster malónico de la fórmula XV se convierte en el ácido piridílico de la fórmula XVI correspondiente por hidrólisis y descarboxilación. Un ácido apropiado, por ejemplo, un ácido hidrohálico, tal como ácido clorhídrico, se puede utilizar como un agente para efectuar la hidrólisis. La descarboxilación se efectúa al calentar a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. Luego, se condensa un ácido piridílico de la fórmula XVI con un derivado de anilina de la fórmula II para proporcionar una amida de la fórmula XVII. La condensación se realiza a una temperatura en la gama entre aproximadamente la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. Convenientemente, la reacción puede efectuarse con o sin disolvente. Los disolventes apro-
- 20.
- 25.

405797



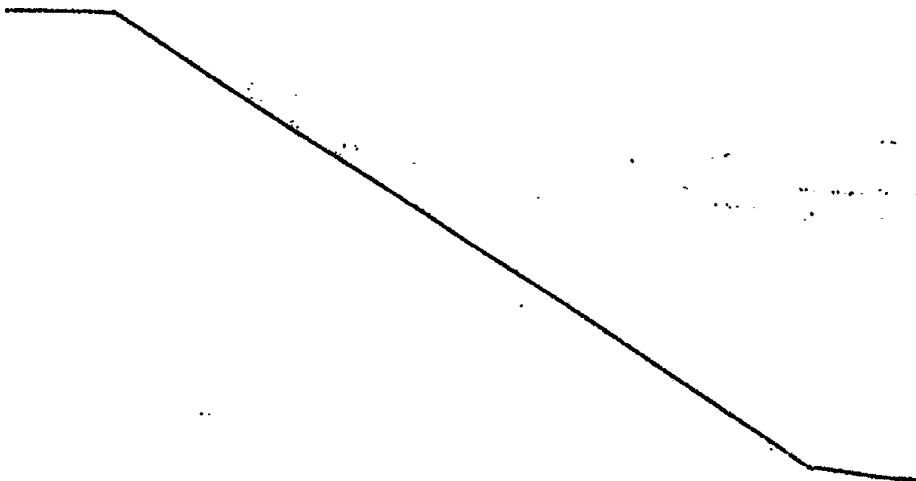
plados comprenden los hidrocarburos, tal como benceno, tolueno, xileno y similares. La relación de reactivos no es crítica.

5. Un compuesto de amida de la fórmula XVII se convierte en una hidrazina de la fórmula D_3 como sigue :

10. El compuesto de la fórmula XVII se reduce primero químicamente. Convenientemente, la reducción química se realiza utilizando un agente tal como hidruro de litio y aluminio, diborano y similares. El compuesto amino resultante de nitrosa como se ha descrito anteriormente para los compuestos de las fórmulas IV y V. El compuesto nitroso que se produce, se convierte luego en una hidrazina de la fórmula E_3 utilizando asimismo los procedimientos antes descritos para la conversión de un compuesto de la fórmula V en un compuesto de la fórmula D_1 .

15. Un compuesto de la fórmula D_3 se convierte en un compuesto de la fórmula Ie utilizando los procedimientos antes descritos para la reacción de un compuesto de la fórmula D_1 con un compuesto de la fórmula F. El producto final deseado puede recuperarse por procedimientos conocidos.

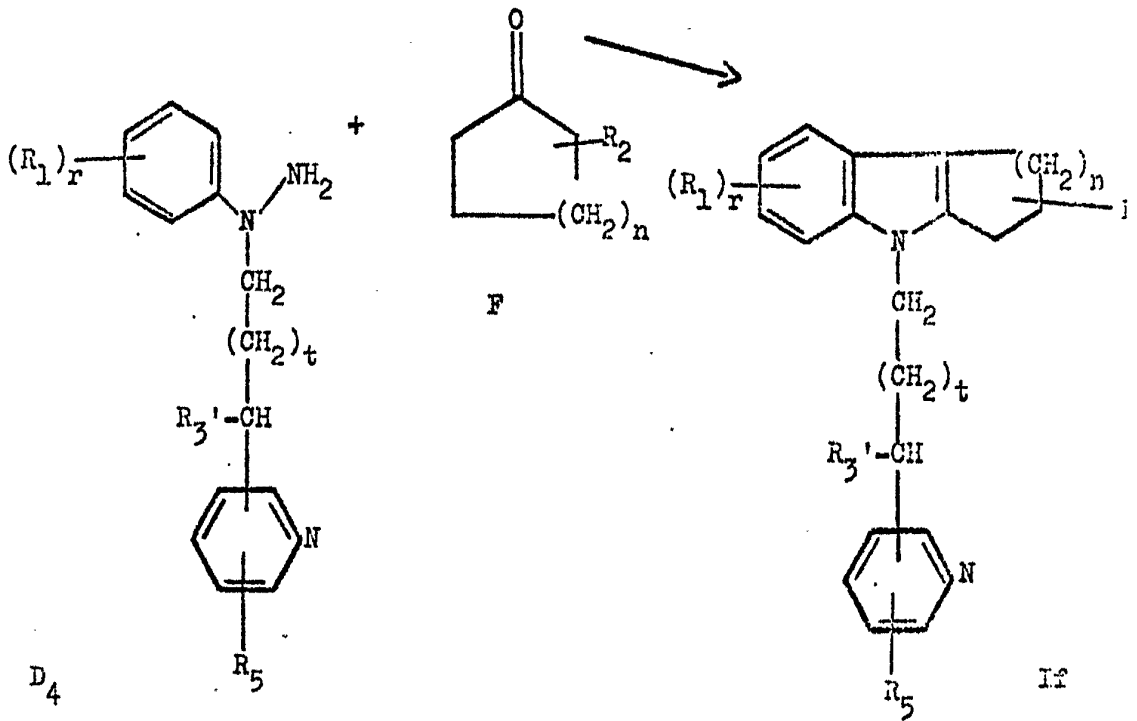
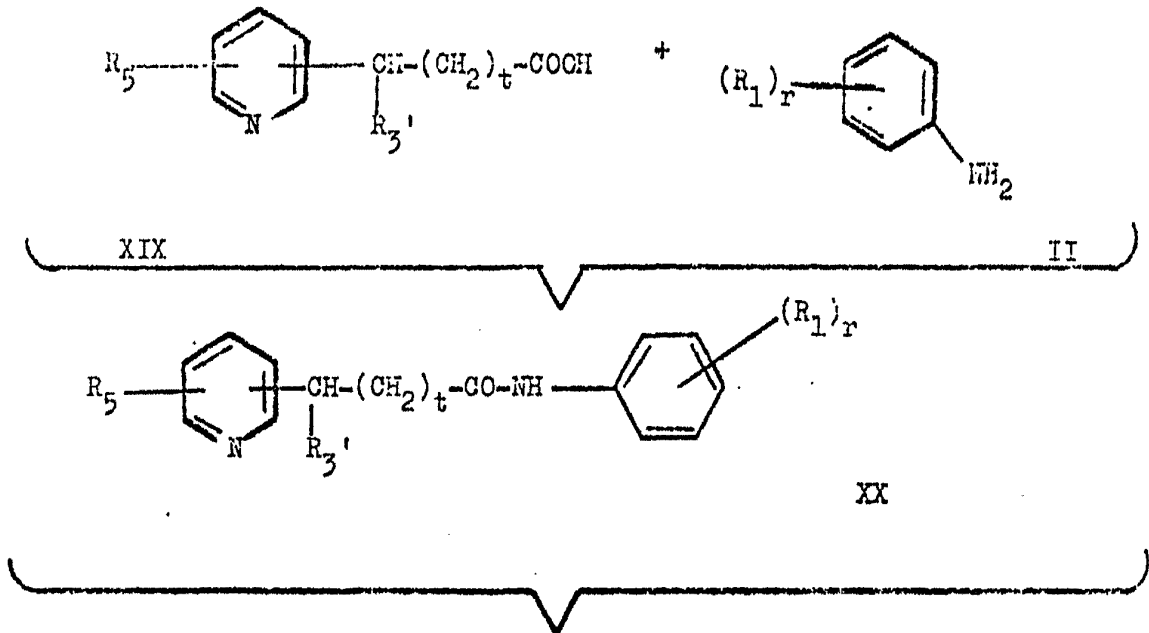
20.



405797



ESQUEMA DE REACCION IV



405797

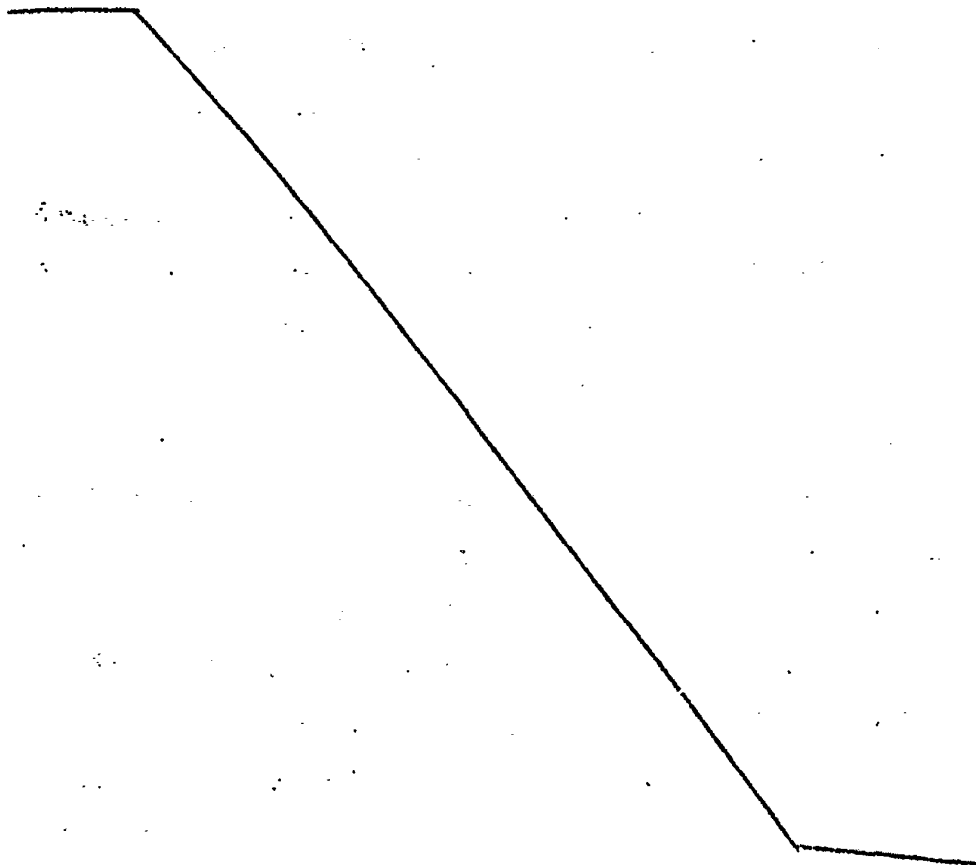
12 AGO 1972



donde R_1 , R_3 , R_5 , t y r tienen la significación anterior.

5. En el esquema reaccional IV, un compuesto de la fórmula XIX se condensa con un derivado de anilina de la fórmula II para proporcionar un compuesto de la fórmula XX como se ha descrito anteriormente en conexión con la condensación de un compuesto de la fórmula XVI y un compuesto de la fórmula II. Luego se efectúa la conversión de un compuesto de la fórmula XX en el producto final de la fórmula
10. If deseado como se ha descrito en el esquema reaccional III en conexión con la conversión análoga de un compuesto de la fórmula XVII. Los compuestos de las fórmulas XIX y II son compuestos conocidos o análogos a compuestos conocidos obtenidos por procedimientos conocidos.

15.

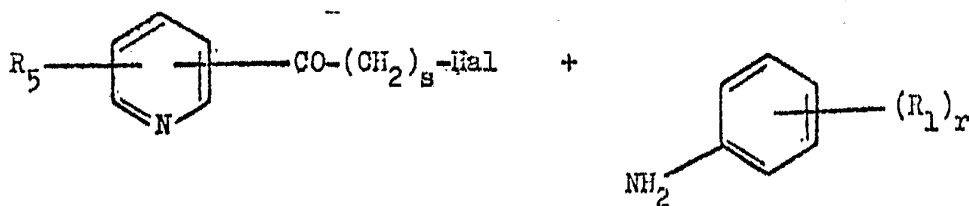


405797

ESQUEMA DE REACCION V

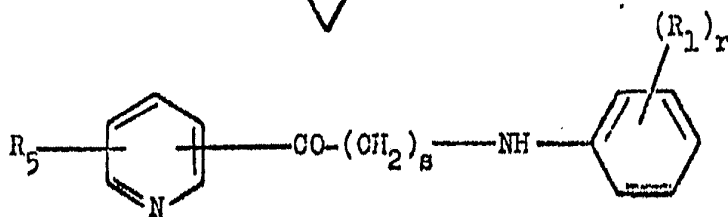


1972

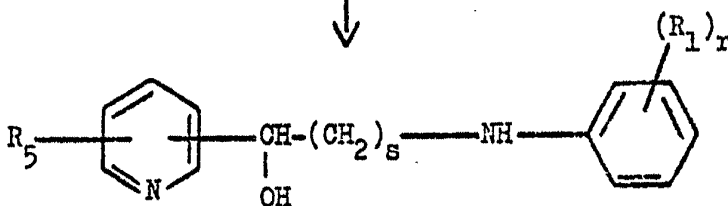


XXII

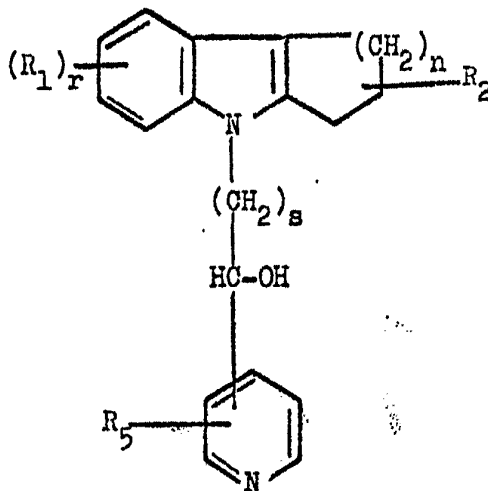
II



XXIII



XXIV



Ig

405797

- 28 -



donde s es de 0 a 4; Hal es halógeno y R_1 , R_5 , n y r tienen la significación anterior.

- En el esquema reaccional V, una piridina haloacíclica de la fórmula XXII se hace reaccionar con un derivado de anilina de la fórmula II para proporcionar el compuesto de la fórmula XXIII correspondiente. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente; sin embargo, puede utilizarse asimismo temperaturas superiores o inferiores. Puede utilizarse un disolvente inerte, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo y similares. Los compuestos de las fórmulas XXII y II son compuestos conocidos o análogos a los compuestos conocidos obtenidos por procedimientos conocidos.
5. do de anilina de la fórmula II para proporcionar el compuesto de la fórmula XXIII correspondiente. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente; sin embargo, puede utilizarse asimismo temperaturas superiores o inferiores. Puede utilizarse un disolvente inerte, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo y similares. Los compuestos de las fórmulas XXII y II son compuestos conocidos o análogos a los compuestos conocidos obtenidos por procedimientos conocidos.
10. do de anilina de la fórmula II para proporcionar el compuesto de la fórmula XXIII correspondiente. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente; sin embargo, puede utilizarse asimismo temperaturas superiores o inferiores. Puede utilizarse un disolvente inerte, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo y similares. Los compuestos de las fórmulas XXII y II son compuestos conocidos o análogos a los compuestos conocidos obtenidos por procedimientos conocidos.

- La anilina resultante de la fórmula XXIII se reduce luego para formar el compuesto de la fórmula XXIV utilizando, por ejemplo, borohidruro de sodio o similares, en presencia de un alcohol, tal como metanol. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente; sin embargo, pueden utilizarse asimismo temperaturas superiores o inferiores.
15. do de anilina de la fórmula II para proporcionar el compuesto de la fórmula XXIII correspondiente. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente; sin embargo, puede utilizarse asimismo temperaturas superiores o inferiores. Puede utilizarse un disolvente inerte, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo y similares. Los compuestos de las fórmulas XXII y II son compuestos conocidos o análogos a los compuestos conocidos obtenidos por procedimientos conocidos.
20. do de anilina de la fórmula II para proporcionar el compuesto de la fórmula XXIII correspondiente. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente; sin embargo, pueden utilizarse asimismo temperaturas superiores o inferiores. Puede utilizarse un disolvente inerte, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo y similares. Los compuestos de las fórmulas XXII y II son compuestos conocidos o análogos a los compuestos conocidos obtenidos por procedimientos conocidos.

Luego, el compuesto amino de la fórmula XXIV se convierte en el producto final de la fórmula I, de acuerdo como se ha descrito anteriormente en conexión con la conversión análoga de un compuesto de la fórmula IV.

- Los compuestos de la fórmula I, donde uno o varios R_1 y/o R_2 es hidroximetilo, pueden prepararse mediante tratamiento del compuesto de la fórmula I respectivo, donde correspondientemente uno o varios de R_1 y/o R_2 es alcóxicarbonilo, con un agente reductor, tal como, por
25. do de anilina de la fórmula II para proporcionar el compuesto de la fórmula XXIII correspondiente. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente; sin embargo, pueden utilizarse asimismo temperaturas superiores o inferiores. Puede utilizarse un disolvente inerte, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo y similares. Los compuestos de las fórmulas XXII y II son compuestos conocidos o análogos a los compuestos conocidos obtenidos por procedimientos conocidos.

405797



ejemplo, hidruro de litio y aluminio y similares.

- Los compuestos ácidos de la fórmula I, donde B es hidroxilo, y las sales de tales compuestos con bases, pueden convertirse en un compuesto de la fórmula I, donde B es aminoalcoxilo inferior, monoalquilamino inferior-alcoxilo inferior o dialquilamino inferior-alcoxilo inferior mediante procedimientos conocidos. Por ejemplo una sal de tal ácido de la fórmula I se hace reaccionar con un haluro aminoalquílico inferior, haluro monoalquilamino inferior-alquílico inferior o haluro dialquilamino inferior-alquílico inferior, ejemplos de los cuales son el cloruro de aminoetilo, el bromuro de metilaminoetilo, el cloruro de dietilaminometilo y similares, para proporcionar el producto final deseado. La temperatura a la cual se realiza la reacción no es crítica; convenientemente, la reacción se efectúa a una temperatura en la gama desde aproximadamente la temperatura ambiente y aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. Convenientemente, la reacción puede realizarse en un disolvente polar, tal como la dimetilformamida, el sulfóxido de dimetilo o similares. La relación molar de los reactivos no es crítica. De preferencia, los reactivos se utilizan en una relación 1:1.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

La esterificación de un grupo de carboxilo puede realizarse de acuerdo con procedimientos conocidos, tal como la reacción con un alcohol, y similares.

25.

Los compuestos de la fórmula I, donde B es hidroxiamino pueden prepararse según procedimientos conocidos, por ejemplo, al tratar el compuesto respectivo de la fór-

405797



mula I, donde B es alcoxilo inferior, con hidroxilamina.

5. Los compuestos de la fórmula I, donde uno o varios de R_1 es carboxilo, y/o B es hidroxilo, pueden prepararse al tratar el compuesto respectivo de la fórmula I, donde correspondientemente uno o varios de R_1 es alcoxi-carbonilo inferior y/o B es alcoxilo inferior, con un agente hidrolizante tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio y similares.

10. Los compuestos de la fórmula I forman sales de adición con ácidos orgánicos y/o inorgánicos, por ejemplo ácidos aceptables farmacéuticamente, tal como hidroháluros, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, iodhidrato, otras sales de ácido mineral tal como sulfato, nitrato, fosfato y similares, sulfonatos alquílicos y mono-arílicos, tal como etansulfonato, toluensulfonato, bencensulfonato, o similares, otras sales orgánicas de ácido, tal como acetato, tartrato, maleato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Cuando por lo menos un R_1 es amino, monoalquilamino inferior o dialquilamino inferior, y/o cuando B es aminoalquilo inferior, monoalquilamino inferior-alquilo inferior o dialquilamino inferior-alquilo inferior, los compuestos de la fórmula I forman sales de adición diácidas.
- 15.
- 20.

25. Los compuestos de la fórmula I, cuando por lo menos un R_1 es carboxilo y/o B es hidroxilo o carboxilo, pueden asimismo formar sales con bases, por ejemplo bases aceptables farmacéuticamente. Ejemplos de tales bases son los hidróxidos de metales alcalino, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; los hidróxidos



405797

- alcalinotérreas, tal como el hidróxido de calcio, el hidróxido de bario y similares; los alcoxidos de sodio, tal como el etolato de sodio, el etolato de potasio y similares; las bases orgánicas, tal como la piperidina, la dietanola -
5. mina, la N-metilglucamina y similares. Están asimismo incluidas las sales de aluminio o los compuestos de la fórmula I, cuando R₁ es carboxilo y/o B es hidroxilo o carboxilo.
- Los compuestos de la fórmula I y sus sales aceptables farmacéuticamente son distinguibles por su actividad hipolipídica, es decir, su actividad en disminuir el triglicérido y el colesterol del suero, y por consiguiente, son útiles como agentes antihiperlipidémicos en el tratamiento de, por ejemplo, aterosclerosis. La actividad hipolipídica útil de los compuestos de la fórmula I y sus sales
10. aceptables farmacéuticamente se demuestra en animales de sangre caliente utilizando procedimientos conocidos y aceptados, por ejemplo ratas macho Charles River (que pesan 160-180 gramos) se les da alimento y agua en exceso ad libitum. El compuesto de ensayo se administra por intubación
15. oral a grupos de 7 ratas, cada uno en varias dosis por nueve días consecutivos. Los animales se sacrifican en el décimo día y se toma una muestra de sangre por punción cardíaca y se analiza del colesterol y del triglicérido del suero utilizando procedimiento autoanalíticos. (ver, por
20. ejemplo, Block et al. y Kessler y Lederer, en "Automation in Analytical Chemistry", (1966) páginas 345 y 341, respectivamente).

Quando se utiliza como la substancia de ensayo ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)-etil-1,2,3,4-tetra-



405-797

hidrocarbazol-2-carboxílico, que ha demostrado en ratones una DL_{50} mayor de 4.000 mg/kg por os, son descendidos el triglicérido del suero y el colesterol del suero siguiendo una administración de 50 y 100 mg/kg/día.

5. Los compuestos de la fórmula I y sus sales aceptables farmacéuticamente tienen efectos cualitativamente similares a los de "Clofibrate", conocido por sus usos y propiedades terapéuticos. Así, los compuestos de la fórmula I muestran un tipo de actividad asociada con agentes hipolipidémicos de eficacia y seguridad conocidas.
10. Los compuestos de la invención, es decir los compuestos de la fórmula I, existen como estereoisómeros, es decir, diastereómeros o enantiómeros. La separación de la mezcla de diastereoisómeros puede realizarse por procedimientos conocidos. De preferencia los diastereoisómeros se separan por cristalización fraccionada de la base o de las sales de adición de ácido de la misma en un disolvente tal como, por ejemplo, acetona o en una mezcla de disolvente tal como metanol/éter dietílico. Otros métodos posibles
15. comprenden la destilación fraccionada de las bases volátiles, cromatografía en columna o de capa fina o cromatografía en fase de vapor. La resolución de los enantiómeros en los isómeros ópticamente activos, puede realizarse por procedimientos conocidos por ejemplo, por resolución química.
20. Por este método, se forman diastereoisómeros a partir de la mezcla racémica con un agente resolvidor activo ópticamente, por ejemplo, una base activa ópticamente, tal como d-alfa-(1-naftil)etilamina. Los diastereoisómeros formados se separan por cristalización selectiva y se convierten
- 25.

405797



en el isómero óptico correspondiente. Así la invención cubre los estereoisómeros de los compuestos de la fórmula I, es decir, diastereoisómeros o enantiómeros así como también sus isómeros ópticamente activos.

5. Los compuestos de esta invención pueden utilizarse como medicamentos en la forma de preparaciones farmacéuticas, que contienen los compuestos, o sus sales, en mezcla con un vehículo sólido o líquido, orgánico o inorgánico apropiado farmacéuticamente para la administración entérica, por ejemplo oral, percutánea o parentérica. Para efectuar las preparaciones puede emplearse sustancias que no reaccionan con los compuestos, tal como el agua, la gelatina, las gomas, la lactosa, los almidones, el estearato de magnesio, el talco, los aceites vegetales, los polialquilenglicoles, la vaselina o cualquier otro vehículo conocido utilizado para la preparación de medicamentos. Las preparaciones farmacéuticas pueden ser en forma sólida, por ejemplo como comprimidos, grageas, supositorios o cápsulas; en forma semisólida, por ejemplo, como pomadas; o en forma líquida, por ejemplo como soluciones, emulsiones o suspensiones. Si se desea, pueden esterilizarse y/o contener sustancias auxiliares, tal como preservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener, en combinación, otras sustancias útiles terapéuticamente.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

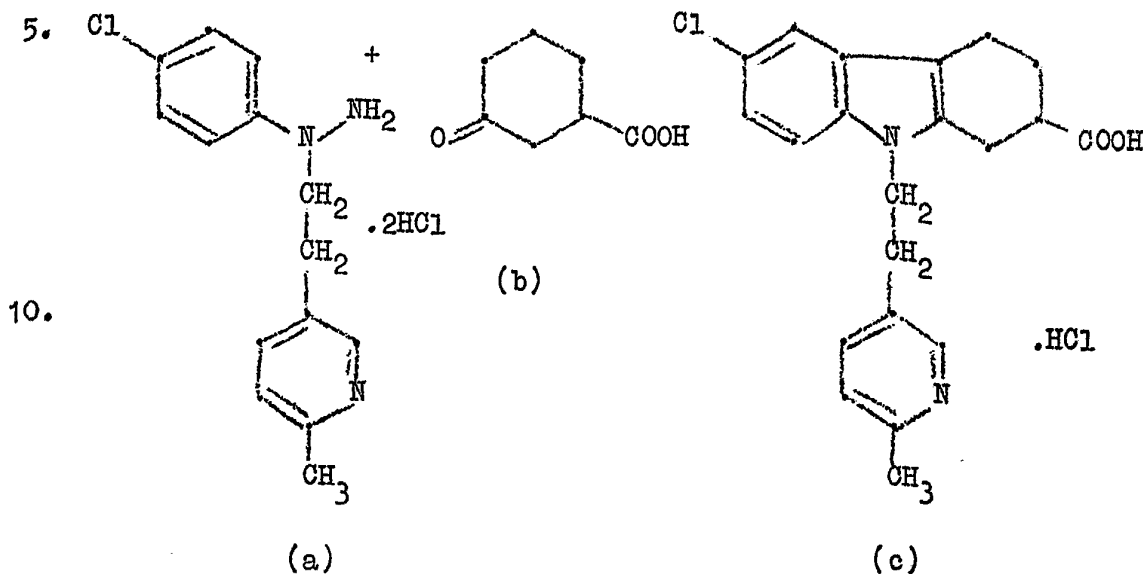
Los ejemplos siguientes ilustran ulteriormente la invención. Todas las temperaturas son en grados centígrados, a menos que no se indique en otra forma.

405797¹²



EJEMPLO 1

Preparación de clorhidrato de ácido (±). 6-cloro-9-[2-(2-metil-5-piridil)etil]-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico.



15.

Se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente una mezcla de (a) 10 g de diclorhidrato de 1-(p-clorofenil)-1-[2-(2-metil-5-piridil)etil]hidrazina, (b) 4,5 g de ácido ciclohexanon-3-carboxílico y 50 cc de ácido acético al 80% (40 cc de ácido y 10 cc de agua). Después de 2 horas, se calienta a reflujo la mezcla reaccional y se agita a reflujo por 2,5 horas. La mezcla reaccional se concentra a un tercio de su volumen original en un evaporador rotativo (baño aproximadamente a 60°) y se adicionan 300 cc de ácido clorhídrico 4N caliente (50°) al residuo. La solución turbia resultante se filtra y se enfría a temperatura ambiente. Después de la siembra, la solución se sitúa en un refrigerador (+ 5°) por 48 horas. Después de la filtración, la torta del filtro se lava con ácido clorhídrico 6N enfria-

405797



- do (2 x 20 cc) y se extrae de la torta del filtro por succión tanto disolvente como es posible. La sal se seca en un horno de vacío (70%) sobre NaOH proporcionando 10,8 g de producto crudo, de punto de fusión 218-220°. La recristalización en 100 cc de ácido clorhídrico 1N da 9,2 g (75,5 por ciento) de clorhidrato de ácido 6-cloro-9- β -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico (c), de punto de fusión 219-220° (sinterización a aproximadamente 216°).
10. El diclorhidrato de 1-(p-clorofenil)-1- β -(2-metil-5-piridil)etilhidrazina utilizado como material de partida en el procedimiento anterior puede prepararse a partir del diclorhidrato de 4-cloro-N- β -(2-metil-5-piridil)etil/anilina en una forma análoga a la descrita en los párrafos c) y d) del ejemplo 2. El diclorhidrato de 4-cloro-N- β -(2-metil-5-piridil)etil/anilina puede prepararse a su vez a partir de p-cloroanilina y ácido (2-metil-5-piridil)-acético en una forma análoga a la descrita en los párrafos c') y d') del ejemplo 2.

20.

EJEMPLO 2

Por el mismo procedimiento que se describe en detalle en el ejemplo 1, se preparan los compuestos siguientes :

25. substituyendo (a) mediante 1- β -(2-metil-5-piridil)etil/fenilhidrazina, se obtiene el ácido 9- β -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico, de punto de fusión 184-185°.

substituyendo (a) mediante 1- β -(2-metil-5-piridil)etil-1-p-tolilhidrazina, se obtiene el ácido 6-metil-9-

405797

12



$\text{[2-(2-metil-5-piridil)etil]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico}$, de punto de fusión 210-211° (etanol).

5. substituyendo (a) mediante 1-(p-clorofenil)-1- $\text{[2-(2-metil-5-piridil)-2-hidroxi-etil]hidrazina}$, se obtiene el ácido 6-cloro-9- $\text{[2-(2-metil-5-piridil)-2-hidroxi-etil]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico}$, (diastereómeros) de punto de fusión 251-252° (etanol).

10. substituyendo (a) mediante 1- $\text{[1-(3-piridil)etil]-1-p-tolilhidrazina}$, se obtiene el ácido 6-metil-9- $\text{[1-(3-piridil)etil]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico}$ (diastereómeros), de punto de fusión 248-250° (etanol), la sal hidrato de clorhidrato del ácido 6-metil-9- $\text{[1-(3-piridil)etil]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico}$ (cis-trans isómeros) tiene un punto de fusión de 187-188° (HClIN),

15. substituyendo (a) mediante 1-(p-clorofenil)-1- $\text{[1-(3-piridil)etil]hidrazina}$, se obtiene el ácido 6-cloro-9- $\text{[1-(3-piridil)etil]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico}$ (diastereómeros) (sólido amórforo); la sal hidrato de clorhidrato del ácido 6-cloro-9- $\text{[1-(3-piridil)etil]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico}$ (diastereómeros) tiene un punto de fusión de 247-249° (HClIN),

20. substituyendo (a) mediante 1-(p-clorofenil)-1-(4-piridilmetil)hidrazina, se obtiene el ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-9- $\text{[4-piridilmetil]carbazol-2-carboxílico}$, de punto de fusión 297-298° (etanol),

25. substituyendo (a) mediante 1-(p-clorofenil)-1-(3-piridilmetil)hidrazina, se obtiene el ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-9-(3-piridilmetil)carbazol-2-carboxílico, de punto de fusión 262-263° (H₂O),



405797

12

substituyendo (a) mediante 1-(p-clorofenil)-1-(2-piridilmetil)hidrazina, se obtiene el ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-9-(2-piridilmetil)carbazol-2-carboxílico, de punto de fusión 218-220° (metanol).

5. substituyendo (a) mediante 1-(p-clorofenil)-1-(2-(4-piridil)etil)hidrazina, se obtiene el ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-9-(2-(4-piridil)etil)carbazol-2-carboxílico, de punto de fusión 262-263° (etanol), se prepara el hemihidrato del clorhidrato del ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-9-(2-(4-piridil)etil)carbazol-carboxílico.

substituyendo (a) mediante 1-(p-clorofenil)-1-(3-(3-piridil)propil)hidrazina, se obtiene el hemihidrato del ácido 6-cloro-9-(3-(3-piridil)-propil)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico, de punto de fusión 171-172° (etanol).

15. substituyendo (a) mediante 1-(5-(4-piridil)pentil)-1-(p-tolil)hidrazina, se obtiene el ácido 6-metil-1,2,3,4-tetrahydro-9-(5-(4-piridil)pentil)carbazol-2-carboxílico, de punto de fusión 173-174° (etanol).

20. substituyendo (a) mediante 1-(p-clorofenil)-1-(2-(4-piridil)etil)hidrazina y (b) mediante el éster etílico del ácido ciclohexanon-2-carboxílico, se obtiene el éster etílico del ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-9-(2-(4-piridil)etil)carbazol-1-carboxílico (jarabe); la sal de hidrato del clorhidrato del ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-9-(2-(4-piridil)-etil)carbazol-1-carboxílico tiene un punto de fusión de 163-164° (etanol/HCl 3 N),

substituyendo (b) mediante éster etílico del ácido ciclohexanon-4-carboxílico se obtiene el éster etílico del ácido 6-cloro-9-(2-(2-metil-5-piridil)etil)-1,2,3,4-tetrahi-

405797 12



5. drocarbazol-3-carboxílico, que hidrolizado con base da el ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-3-carboxílico, de punto de fusión 219-221° (isopropanol); la sal clorhidrato del ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-3-carboxílico tiene un punto de fusión de 266-268° (etanol/acetato de etilo).

10. substituyendo (b) mediante el éster etílico del ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-1-carboxílico, que hidrolizado con una base da el ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-1-carboxílico, de punto de fusión 172-174° (etanol); la sal clorhidrato del ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-1-carboxílico tiene un punto de fusión de 152-153° (descomposición) (etanol/éster etílico),

20. substituyendo (a) mediante 1-(p-clorofenil)-1- $\sqrt{2}$ -(4-piridil)etilhidrazina y (b) mediante el éster etílico del ácido ciclohexanon-2-carboxílico, se obtiene el éster etílico del ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-9- $\sqrt{2}$ -(4-piridil)etilcarbazol-1-carboxílico, que hidrolizado con una base da el ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-9- $\sqrt{2}$ -(4-piridil)etilcarbazol-1-carboxílico, de punto de fusión 167-168° (acetato de etilo), la sal hemihidrato del clorhidrato del ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-9- $\sqrt{2}$ -(4-piridil)etilcarbazol-1-carboxílico tiene un punto de fusión 220-222°.

25. substituyendo (b) mediante ácido 3-ciclohexanon-acético, se obtiene el ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-



405797¹² 1972

- 9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil $\sqrt{7}$ carbazol-2-acético, de punto de fusión 157-159° (etanol), la sal clorhidrato del ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil $\sqrt{7}$ carbazol-2-acético tiene un punto de fusión de 259-261° (etanol/éter etílico),
5. substituyendo (a) mediante el N-óxido de 2-metil-5-(N-amino-2-p-clorofenilaminoetil)-piridina (piridina N), se obtiene el N-óxido de piridina del ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil $\sqrt{7}$ -1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico, de punto de fusión 231-232°,
10. substituyendo (b) mediante ácido 3-ciclopentanon-carboxílico, se obtiene el ácido 7-cloro-4- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil $\sqrt{7}$ -1,2,3,4-tetrahidrociclopent \sqrt{b} indol-2-carboxílico, de punto de fusión 215-216° (etanol); la sal de clorhidrato del ácido 7-cloro-4- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil $\sqrt{7}$ -1,2,3,4-tetrahidrociclopent \sqrt{b} indol-2-carboxílico tiene un punto de fusión de 214-215° (etanol/éter etílico).
15. substituyendo (a) mediante N¹- \sqrt{p} -tolil $\sqrt{7}$ -N¹-2 $\sqrt{2}$ -metil-5-piridil)etil $\sqrt{7}$ -hidrazina y (b) mediante ácido 3-ciclohexanon-acético, se obtiene el ácido 6-metil-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil $\sqrt{7}$ -1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, de punto de fusión 148-150° (acetato de etilo).
20. La 1-(p-clorofenil)-1- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)-2-hidroxi $\sqrt{7}$ hidrazina utilizada como material de partida para la preparación del ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)-2-hidroxi $\sqrt{7}$ -1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico puede prepararse como sigue :
25. a) Preparación de la 4-cloro-(6-metilnicotinoil-metil)anilina :

405797

12



- Se agita bajo una atmósfera de nitrógeno seco y a temperatura ambiente por 50 horas una mezcla de 1,5 g de 5-(alfa-bromoacetil)-2-metilpiridina, 20 cc de cloroformo y 1 g de p-cloroanilina. La mezcla reaccional se divide entre cloroformo y bicarbonato de sodio diluido.
5. La capa de cloroformo se separa y se lava con agua. Después que ha secado la solución de cloroformo sobre sulfato de sodio, se separa el deseccante por filtración y el cloroformo se evapora a presión reducida. El residuo
10. se tritura con 500 cc de ácido clorhídrico 1N frío y se filtra. Se adiciona cuidadosamente al filtrado bicarbonato de sodio diluido hasta que cesa la evolución de anhídrido carbónico. La mezcla se filtra y la torta del filtro se lava con agua. Tras secado con aire, se obtiene un
15. rendimiento de 1,0 g. La cristalización en etanol proporciona 0,3 g de 4-cloro-(6-metilnicotinoilmetil) anilina, de punto de fusión 163-165°.
- b) Preparación del diclorhidrato de 4-cloro-N-(2-(2-metil-5-piridil)-2-hidroxi-etil)anilina.
20. 100 mg de borohidruro de sodio se adicionan en pequeñas porciones a una solución agitada, enfriada (+ 5°), de 200 mg de 4-cloro-(6-metilnicotinoilmetil)anilina en 10 cc de etanol seco. La mezcla reaccional se agita a temperatura ambiente por 1 hora. Se adicionan 50 cc de agua,
25. y la mezcla se extrae con éter. El extracto de éter se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación de la filtración del desecante, se adiciona un ligero exceso (2,2 moles) de ácido clorhídrico 7,2 N alcohólico. El precipitado se filtra, se lava con éter y

405797



se seca, proporcionando 250 mg. La cristalización en una mezcla de acetato de etilo y metanol proporciona 125 mg de diclorhidrato de 4-cloro-N-2-(2-metil-5-piridil)-2-hidroxi-etil/anilina, de punto de fusión 182-185°.

5. c) Preparación de la 4-cloro-N-2-(2-metil-5-piridil)-2-hidroxi-etil-N-nitrosoanilina:

Una solución de 0,7 g de nitrito de sodio en 2 cc de agua se adiciona en forma de gotas a una solución agitada de 1,3 g de diclorhidrato de 4-cloro-N-2-(2-metil-5-piridil)-2-hidroxi-etil/anilina disueltos en 15 cc de agua. Tras la adición se agita la mezcla por 2 horas a temperatura ambiente y se filtra. La torta del filtro se lava con agua y se seca con aire, proporcionando 1,2 g de 4-cloro-N-2-(2-metil-5-piridil)-2-hidroxi-etil-N-nitrosoanilina, de punto de fusión 129-131°.

15.

d) Preparación de la 1-(p-clorofenil)-1-2-(2-metil-5-piridil)-2-hidroxi-etil/hidracina:

En el curso de 20 minutos, 1,5 g de polvo de cinc se adicionan en forma de porciones a una mezcla agitada, enfriada (-10°C, baño de acetona y hielo seco) de 1,2 g de 4-cloro-N-2-(2-metil-5-piridil)-2-hidroxi-etil-N-nitrosoanilina, 10 cc de ácido acético y 4 cc de agua. Tras la adición se agita la mezcla reaccional a -10° por 10 minutos y se adicionan 50 cc de agua fría. La mezcla se filtra. Se adiciona hielo al filtrado y se alcaliniza con hidróxido de sodio 6N. Luego se extrae la mezcla con éter. A su vez, el extracto de éter se lava por extracción con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Después que se ha separado el disolvente por filtración y se ha evaporado el éter, el residuo

20.

25.

405797

12 MAR 1972

se disuelve en 30 cc de etanol. Se adiciona un ligero exceso de ácido clorhídrico 7,5N alcohólico, seguido por varios volúmenes de éter para inducir a la cristalización. Después de varias horas, se filtra la sal cristalina, se lava con

5. etanol frío y se seca, proporcionando 0,85 g de 1-(p-clorofenil)-1-[2-(2-metil-5-piridil)-2-hidroxietil]hidracina, de punto de fusión 215-216°.

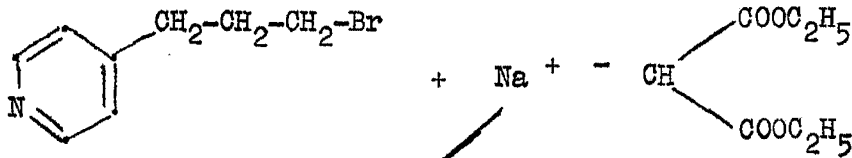
La 1-[5-(4-piridil)pentil]-1-(p-tolil)hidrazina utilizada como material de partida para la preparación del ácido 6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9-[5-(4-piridil)pentil]carbazol-2-carboxílico, puede prepararse como sigue :

10.

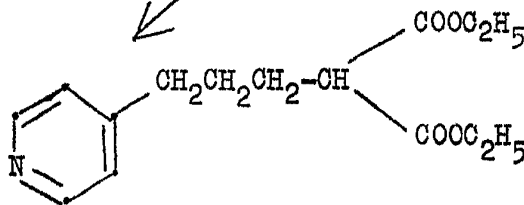
a) Preparación del éster dietílico del ácido

[3-(4-piridil)propil]malónico

15.



20.



25.

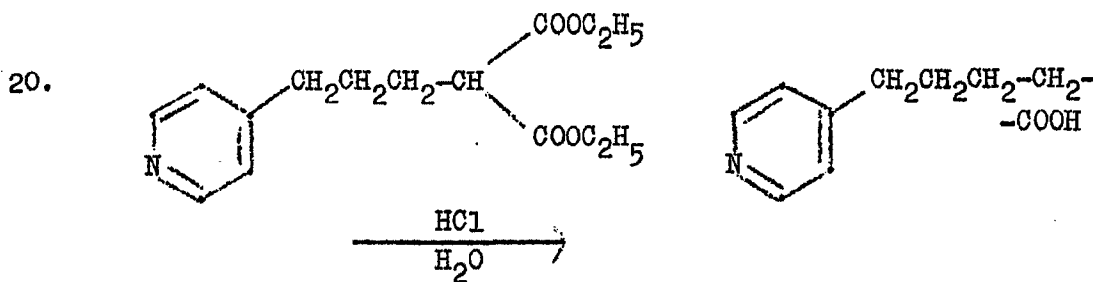
Se agita a temperatura ambiente hasta que se ha disuelto todo el sodio una mezcla de 2,3 g de sodio y 75 cc de etanol. Cuando la solución ha enfriado a temperatura ambiente se adicionan 16 g de malonato dietílico. La mezcla se agita por 10 minutos a temperatura ambiente y se adicio-

405797



- nan en forma de gotas 20 g de bromuro 3-(4-piridil)propílico. A continuación de la última adición, la reacción se calienta a temperatura de reflujo. Después que la mezcla reaccional ha estado a temperatura de reflujo y agitando por
5. 6 horas, se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se adiciona hielo (300 g) al residuo y la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La solución ácida se lava por extracción con éter (2 x 200 cc). Se adiciona más hielo (100 g) y se adiciona hidróxido de sodio 6N hasta que
10. la mezcla reaccional es fuertemente alcalina. La mezcla se extrae con éter (4 x 200 cc) y a su vez el extracto de éter se lava con agua (3 x 50 cc). Después que la solución de éter se ha secado sobre carbonato de sodio anhidro, se separa por filtración el desecante y el éter se evapora proporcionando tras destilación 9,2 g, de punto de ebullición 140-145° a 0,16 mm, n_D^{21} 1,4888.
- 15.

b') Preparación de clorhidrato del ácido 5-(4-piridil)valérico.



25. Se calienta con agitación a temperatura de reflujo una solución de 9,2 g de éster dietílico del ácido 3-(4-piridil)propilmalónico y 50 cc de ácido clorhídrico 3N. Después de 4 horas a reflujo, se concentra la mezcla reaccional hasta sequedad bajo presión reducida. El re

405797

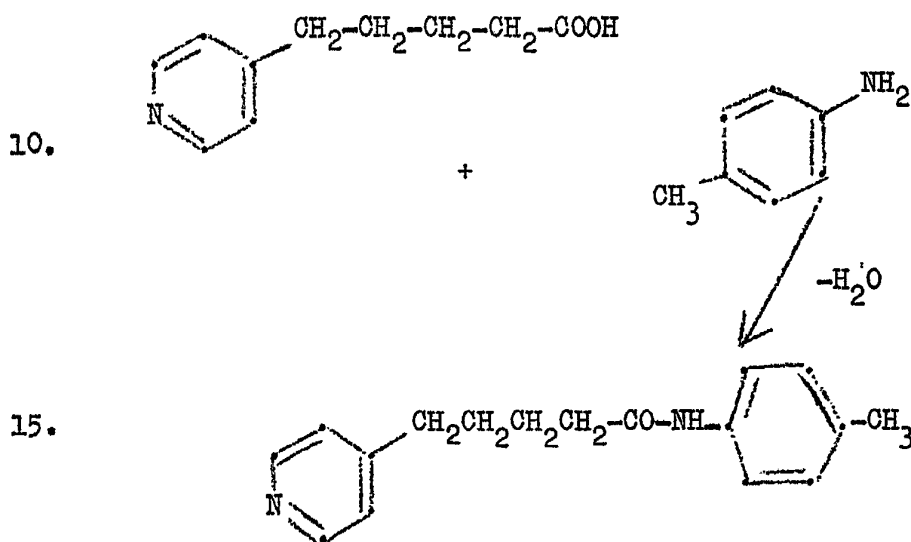
12



5. siduo se tritura con acetona y la mezcla se filtra. El secado de la torta del filtro proporciona 7,8 g. A continuación de la recrystalización en una mezcla de etanol y acetato de etilo, se obtiene 4,7 g, de punto de fusión 199-200°.

c') Preparación de amida del ácido 5-(4-piridil)

-N-(p-tolil)valérico :



20. Una mezcla de 23 g de clorhidrato del ácido 5-(4-piridil)valérico y 20 g de p-toluidina se calienta a 215-217° por 6 horas bajo una corriente de nitrógeno (el agua formada y el exceso de toluidina se destilan lentamente de la mezcla reaccional). Cuando la mezcla reaccional ha en-

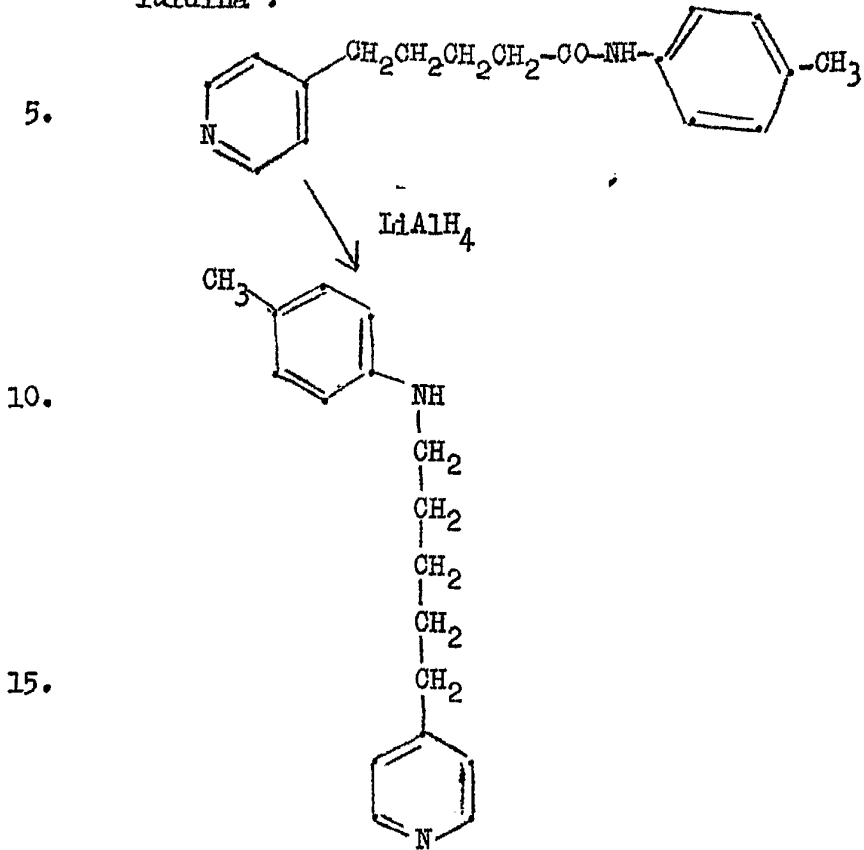
25. friado a temperatura ambiente, se agita con una mezcla de 300 cc de éter y 300 cc de hidróxido de sodio 1N. Después de 1 hora de agitación, se filtra la mezcla. La torta del filtro se lava con agua y luego con éter. El secado con aire de la torta del filtro proporciona 27,2 g, de punto de fusión 99-105°. Tras recrystalización de la amida, el punto

405797



de fusión es de 113-114°.

d.) Preparación de N-5-(4-piridil)pentil-p-toluidina :



20. Bajo una atmósfera de nitrógeno seco, se adicionan lentamente a una mezcla agitada de 12 g de hidruro de litio y aluminio en 900 cc de éter, 27 g de amida de ácido 5-(4-piridil)-N-(p-tolil)valérico (pulverizada). A continuación de la adición, se calienta la mezcla reaccional y agita bajo temperatura de reflujo por 12 horas. La mezcla reaccional se

25. enfría luego en un baño de hielo a 5° y se adiciona en forma de gotas a 120 cc de agua fría (temperatura < 10°). Tras la adición de agua, se agita la mezcla reaccional a temperatura ambiente por 3 horas y se filtra. La torta de filtro se lava con éter. El filtrado y las lavazas de éter se combi -

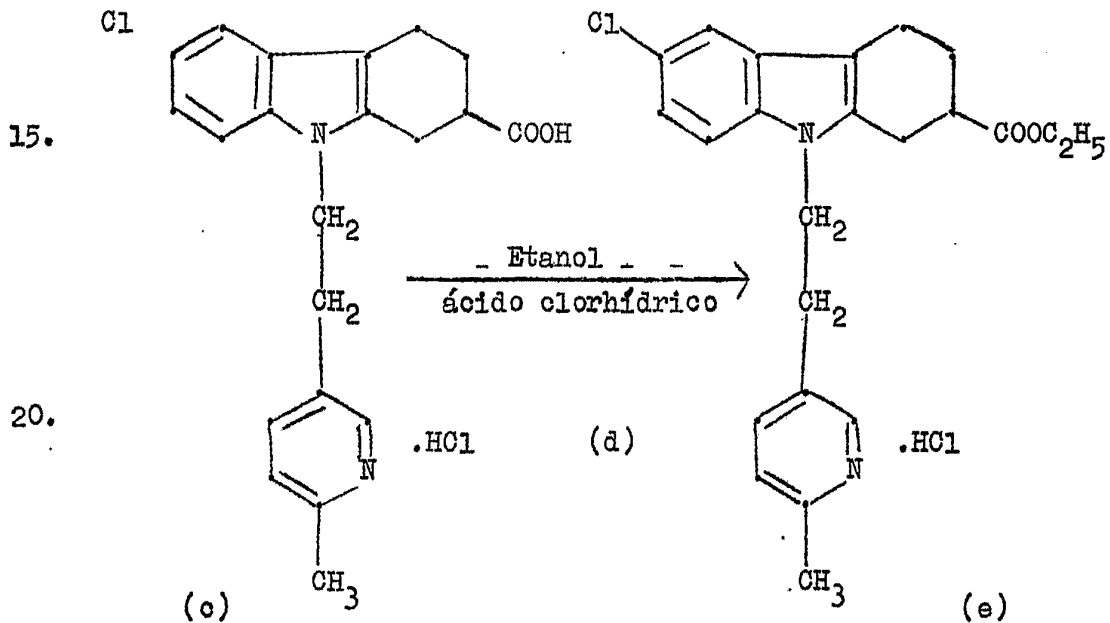


nan y se secan sobre carbonato de sodio anhidro. A continuación de la filtración del desecante y de la evaporación del éster se obtiene un rendimiento de 20,5 g, de punto de ebullición 180-181°/0,08 mm.

- 5. La N-[5-(4-piridil)pentil]-p-toluidina puede entonces convertirse en la 1-(5-(4-piridil)pentil)-1-(p-tolil)hidrazina en una forma análoga a la descrita en los párrafos c) y d) anteriores.

EJEMPLO 3

- 10. Preparación del clorhidrato del éster etílico del ácido 6-cloro-9-[2-(2-metil-5-piridil)etil]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico.



- 25. Se agita a reflujo por 6 horas una solución de 5 g de clorhidrato del ácido 6-cloro-9-[2-(2-metil-5-piridil)etil]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-carboxílico (c) 100 cc de etanol y 3 cc de ácido clorhídrico 8N alcohólico (d). Luego se concentra la solución hasta sequedad y el resi -

405797



1972

duo recristaliza en 50 cc de etanol, proporcionando 3,1 g de la sal clorhidrato del éster etílico del ácido 6-cloro-9- λ^2 -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico, (e) de punto de fusión 203-204^o.

5.

EJEMPLO 4

Por el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 3, se preparan los compuestos siguientes :

10. substituyendo (c) mediante clorhidrato del ácido 6-metil-9- λ^2 -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico, se obtiene el clorhidrato del éster etílico del ácido 6-metil-9- λ^2 -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico, de punto de fusión 196-197^o, (etanol/éter etílico),

15. substituyendo (d) mediante metanol cantidad catalítica de H₂SO₄ se obtiene el clorhidrato del éster metílico del ácido 6-cloro-9- λ^2 -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico, de punto de fusión 196-198^o (metanol/acetato de etilo/éter etílico).

20. substituyendo (c) mediante el clorhidrato del ácido 6-cloro-9- λ^2 -(4-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico, se obtiene el clorhidrato del éster etílico del ácido 6-cloro-9- λ^2 -(4-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico, de punto de fusión 170,5-173^o (etanol),

25. substituyendo (b) mediante n-butanol y ácido clorhídrico, se obtiene el clorhidrato del éster butílico del ácido 6-cloro-9- λ^2 -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico, de punto de fusión 158-160,5^o.

EJEMPLO 5

405797



Una preparación alternativa del clorhidrato del ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-2-carboxílico.

- Se agita y calienta a reflujo por 18 horas una solución de 4 g de ácido ciclohexanon-3-carboxílico, 6 g de 1-(p-clorofenil)-1- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etilhidrazina y 50 cc de benceno. Se separan 0,41 cc de agua de la mezcla reaccional. La mezcla reaccional se concentra luego bajo presión reducida, y se adicionan cuidadosamente 50 cc de ácido clorhídrico 6,8N alcohólico al residuo enfriado y agitado. Tras la adición, se agita bajo reflujo por 3 horas la mezcla reaccional. Bajo refrigeración, se vierte la mezcla reaccional en una mezcla de hielo y agua. Se adiciona hidróxido de sodio (6N) hasta que el pH es 10. La base liberada se extrae con éter. A su vez, el extracto de éter se lava por extracción con agua y se seca sobre sulfato de sodio. A continuación de la filtración del desecante y evaporación del éter, se obtienen 5,3 g de un sólido céreo. La cristalización en acetato de etilo proporciona 3,3 g de éster etílico del ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico, de punto de fusión 144-145°. Una mezcla de 0,45 g del éster anterior y 10 cc de hidróxido de sodio al 20% se refluye por 2 horas. La mezcla reaccional se enfría en un baño de hielo (3 horas) y se filtra. El precipitado húmedo se disuelve en 35 cc de agua caliente y la solución se acidifica fuertemente con ácido clorhídrico concentrado. Tras reposar varios días a temperatura ambiente, se filtra el precipitado y se lava con ácido clorhídrico 1N frío. El secado del precipitado proporciona



405797

0,35 g de clorhidrato del ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico, de punto de fusión 218-220°.

EJEMPLO 6

5. Preparación del diclorhidrato del éster 2-dimetil-amino-etílico del ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico.

- Se agita a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno seco por 30 minutos una muestra de 4 g de ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico, 30 cc de dimetilformamida, y 0,6 g de hidruro de sodio al 54,5 % suspendido en aceite mineral. Una solución de 1,6 g de cloruro dimetilamino etílico en 10 cc de dimetilformamida se adiciona a gotas en la mezcla anterior agitada. Tras la adición, se agita y calienta a 50°C la mezcla por 7 horas. Tras enfriamiento, se vierte la mezcla reaccional en una mezcla de hielo y agua, y se extrae con éter. El extracto de éter se lava por extracción con bicarbonato sódico diluido seguido por extracción con agua.
10. El extracto de éter se seca sobre sulfato sódico y tras filtración del desecante y evaporación del éter, se obtiene un residuo de 3,4 g. El residuo se disuelve en etanol y se adiciona un ligero exceso de ácido clorhídrico 7,5N alcohólico, la mezcla se concentra hasta sequedad bajo presión reducida a temperatura ambiente. La recristalización del residuo en una mezcla de acetato de etilo y metanol proporciona 2,2 g de diclorhidrato del éster 2-dimetilamino-etílico del ácido 6-cloro-9- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico, de punto de fusión 166-
- 15.
- 20.
- 25.

405797



1672.

EJEMPLO 7

Preparación del sulfato metílico del éster etílico del ácido 6-cloro-9- γ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,

5. 4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico (en piridina N).

Se refluje y agita por 6 horas una mezcla de 0,5 g de éster etílico del ácido 6-cloro-9- γ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico, 10 cc de

10. acetona y 0,2 cc de sulfato de dimetilo, Bajo refrigeración a temperatura ambiente, se filtra la mezcla reaccional. La torta del filtro se lava con acetona fría y se seca con aire, proporcionando 0,5 g de sulfato metílico del éster etílico del ácido 6-cloro-9- γ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico. La recristalización en

15. acetona proporciona 0,36 g de punto de fusión 146-147°.

EJEMPLO 8

Preparación de clorhidrato del ácido 6-cloro-9- γ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-3-carboxílico.

20. Se agita bajo una atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente una mezcla de 11,7 g de 1-(p-clorofenil)-1- γ -(2-metil-5-piridil)etilhidrazina, 50 cc de ácido acético al 80% y 6 g de éster etílico del ácido ciclohexanon-4-carboxílico. Después de 2 horas, se calienta la mezcla. A continuación de 2 horas a reflujo y agitación, se para el calentamiento y se enfría la mezcla reaccional. Luego se vierte en una mezcla de 600 g de hielo y agua. Se adiciona cuidadosamente hidróxido de sodio 6N hasta que el pH está próximo a 8. El precipitado gomoso que se forma se filtra y lava con

405797



- agua fría. Tras secado con aire se obtiene un rendimiento de 13,8 g. Luego se disuelve el precipitado en una solución de 50 cc de etanol y 50 cc de hidróxido de sodio 6N. La mezcla se agita y calienta a reflujo. Después de 4 horas a reflujo, la mezcla se concentra hasta sequedad y el residuo se disuelve en 2 litros de agua caliente. Luego se filtra la solución túrbida. Se adiciona ácido acético glacial al filtrado hasta que el pH es casi 7. El precipitado que se forma, se filtra y se lava con agua. Tras secado con aire, se obtiene un rendimiento de 11,2 g. La recristalización del precipitado en n-propanol da 7,4 g, de punto de fusión 219-221°. El producto cristalino se suspende luego en 100 cc de etanol y se adiciona ácido clorhídrico alcohólico hasta que la solución se acidifica fuertemente.
5. La sal que se forma, es completamente soluble en alcohol. Se adiciona acetato de etilo para inducir a la cristalización y tras reposo por varias horas a temperatura ambiente, se filtra el precipitado resultante. Tras secado se obtienen 6,4 g de clorhidrato del ácido 6-cloro-9- β -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-3-carboxílico, de punto de fusión 266-268°.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 9.

- Preparación de sulfato de metilo del ácido 6-cloro-9- β -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico (en piridina N).
- 25.

Se agita a reflujo por 8 horas una mezcla de 2,3 g de ácido 6-cloro-9- β -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico, 30 cc de acetona y 1 cc de sulfato de dimetilo. Después que la mezcla ha enfriado

405797

12 AGU.



a temperatura ambiente, se filtra. La torta del filtro se lava con acetona. Tras secado se obtiene un rendimiento de 2,7 g de sulfato de metilo del ácido 6-cloro-9- β -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico, de punto de fusión 197-200°.

EJEMPLO 10

Preparación del clorhidrato de 6-cloro-9- β -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-metanol.

Una suspensión de 4,0 g de éster etílico del ácido 6-cloro-9- β -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico en 300 cc de éter se adiciona lentamente a una mezcla agitada de 2 g de hidruro de litio y aluminio (atmósfera de nitrógeno seca) en 100 cc de éter. Tras la adición, se calienta la mezcla a reflujo, y se mantiene a reflujo, con agitación, por 7 horas y luego se enfría en un baño de hielo-agua (10°). Se adicionó agua fría (40 cc) a gotas con agitación. Tras la adición la mezcla se agita a temperatura ambiente por 1 hora y se filtra. La torta del filtro se lava con éter. Se combinan el filtrado y las lavas y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación de la filtración y de la concentración, se obtiene un rendimiento de 4,3 g. La base se disuelve en etanol y se adiciona un ligero exceso de ácido clorhídrico alcohólico seguido por varios volúmenes de éter. Se filtra el precipitado cristalino, se lava con éter y se seca; proporcionando 2,7 g de clorhidrato de 6-cloro-9- β -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-metanol, de punto de fusión 191-193°.

EJEMPLO 11

405797



1972

Preparación del ácido 6-cloro-9- β -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-hidroxiámico.

- Una solución de 3,6 g de hidróxido de potasio en 10 cc de metanol se adiciona lentamente a una solución agitada y enfriada de 3 g de clorhidrato de hidroxilamina en 16 cc de metanol. La mezcla se agita por 10 minutos en un baño de hielo (temperatura de 10° aproximadamente) y se filtra. Al filtrado agitado se adicionan 5,6 g de éster etílico del ácido 6-cloro- β -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico. La mezcla se calienta poco a poco en un baño de vapor hasta que el sólido está completamente disuelto y luego se deja reposar a temperatura ambiente por 18 horas. La solución se concentra hasta sequedad y se adicionan al residuo 300 cc de agua. A continuación de la filtración, se ajusta el pH del filtrado a 7 con ácido acético. La mezcla se agita a temperatura ambiente por 3 horas, se filtra, se lava con agua y se seca; proporcionando 7,5 g. Tras recristalización en etanol, se obtienen 2,4 g de ácido 6-cloro-9- β -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-hidroxiámico, de punto de fusión 208-209°.

EJEMPLO 12

Formulación de comprimido

	<u>Por comprimido</u>
25. Acido 6-cloro-9- β -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico	500 mg
Almidón de maíz	30 mg
Lactosa	88 mg
Gelatina	12 mg

52.

405797 12



Talco	15 mg
Estearato de magnesio	<u>5 mg</u>
Peso total.	650 mg

EJEMPLO 13

5. Formulación de comprimidos

	<u>Por comprimido</u>
Acido 6-cloro-9- β -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico	250 mg
10. dihidrato de fosfato bicálcico, sin moler	235 mg
Almidón de maiz	70 mg
FD y C Yellow nº 5 - Aluminum Lake 25%	2 mg
Durkee 117+	25 mg
15. Estearato de calcio	<u>3 mg</u>
Peso total	585 mg
+ Mezcla de ésteres de glicerina de ácido graso di- y tri-C ₁₆ y C ₁₈	

EJEMPLO 14

20. Formulación de cápsula

	<u>por cápsula</u>
Acido 6-cloro-9- β -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico	50 mg
25. Lactosa, U.S.P.	125 mg
Almidón de maiz, U.S.P.	30 mg
Talco, U.S.P.	<u>5 mg</u>
Peso total	210 mg

EJEMPLO 15



12 1972

405797

Formulación de cápsula

Por cápsula

	Acido 6-cloro-9- γ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico	250 mg
5.	Lactosa	60 mg
	Almidón de maíz	35 mg
	Estearato de magnesio	<u>5 mg</u>
	Peso total	350 mg

10. EJEMPLO 16

Formulación de suspensión

mg/cc

	Acido 6-cloro-9- γ -(2-metil-5-piridil)etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-carboxílico	20,0
15.	Metilparaben U.S.P.	0,9
	Propilparaben U.S.P.	0,2
	Veegum S-6814 +	105,0
	Myrj 45 + +	
20.	Sacarosa	550
	Glicerina	125
	Acido benzoico	2,5
	Sorbitol	210
	Acido láctico al 85 %	11
25.	Emulsión Antifoam C (grado médico) ⁺⁺⁺	0,033
	Solución de hidróxido sódico cantidad suficiente para un pH 3,6-4,0	
	Agua destilada cantidad suficiente para	1 cc
	+ - Silicato complejo de magnesio y alumi-	

12 AGO 1972

405797

nio

++ - Mezcla dispersable en agua de derivados de polioxialquileno de ácidos grasos.

+++ - Emulsión de dimetilpolisiloxano.

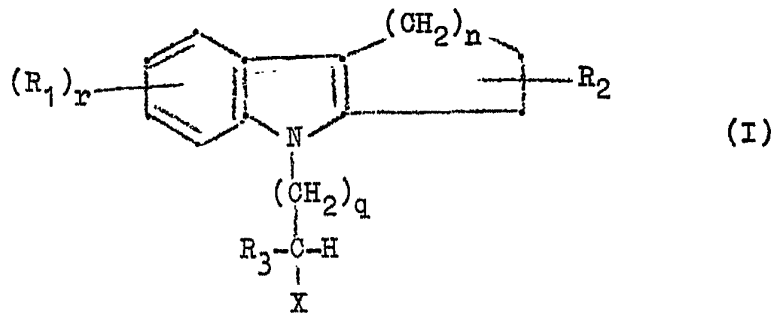
5.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente U.S.A. nº 171.143 del 13 de agosto de 1971.

10.

1.- Procedimiento para la manufactura de compuestos policíclicos de la fórmula



15.

20.

25.

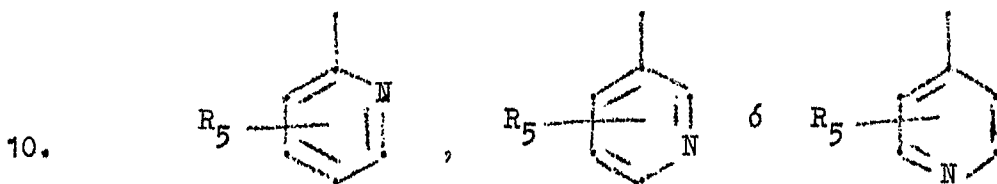
donde n y r son independientemente, 1 o 2; q es de 0 a 4; R₁ independientemente, es hidrógeno, halógeno, hidroxialquilo inferior, alquilo inferior, alcoxilo inferior, acilo, benciloxilo, hidroxilo, alquiltio inferior, trifluormetilo, carboxilo, ciano, carboalcoxilo inferior, nitro, amino, monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, sulfamoilo, dialquilsulfamoilo inferior o difluormetilsulfonilo o, cuando r es 2, R₁ con un R₁ adyacente, alquilendioxilo inferior; R₂ es (CH)_m-A, donde A es ciano, hidroxilo o alcoxilo inferior, Y es hidrógeno o metilo, y m es de 0

ME

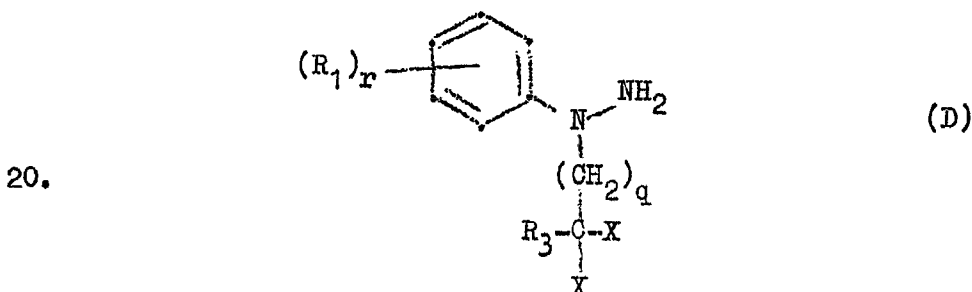


405797

a 7, ó (Q)_p-C(=O)-B, donde B es hidroxilo, carboxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, amino, hidroxilamino, monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, aminoalcoxilo inferior, monoalquilamino inferior-alcoxilo inferior o dialquilamino inferior-alcoxilo inferior, Q es alquileo inferior y p es 0 ó 1; R₃ es hidrógeno, hidroxilo o alquilo inferior; y X es



donde R₅ es hidrógeno o alquilo inferior, sus sales de adición con ácidos; sus sales con bases, cuando por lo menos un R₁ es carboxilo y/o cuando B es hidroxilo o carboxilo; y sus sales cuaternarias en la piridina N, caracterizado en que un compuesto de la fórmula general



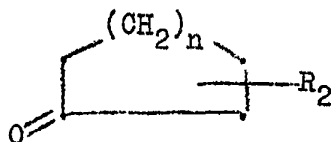
25. donde r, q, R₁, R₃ y X tienen la significación anterior, estando insubstituído por lo menos un átomo de carbono del anillo de fenilo en posición orto al átomo de carbono enlazado con el átomo de nitrógeno,

o una de sus sales se hace reaccionar con una cicloalcanona de la fórmula

MGE



405797



(F)

5. donde n y R_2 tienen la significación previamente indicada, estando insubstituido por lo menos un átomo de carbono del anillo de cicloalcano en posición orto al átomo de carbono enlazado con el átomo de oxígeno,
10. o con una sal de la misma, y, cuando se desea un compuesto de la fórmula I, donde uno o más de R_1 y/o R_2 es hidroximetilo o una de sus sales, un compuesto obtenido de la fórmula I, donde una o más de R_1 y/o de R_2 es carboalcoxilo inferior, o una de sus sales, se hace reaccionar con un
15. agente reductor, y, cuando se desea un compuesto de ácido carboxílico de la fórmula I, o una de sus sales, un éster de ácido carboxílico obtenido de la fórmula I o una de sus sales se trata con un agente hidrolizante y, si se desea, en un compuesto así obtenido, donde B es hidroxilo, este
20. grupo se convierte en aminoalcoxilo inferior, monoalquilamino inferior-alcoxilo inferior o dialquilamino inferior-alcoxilo inferior, y cuando se desea un éster de ácido carboxílico de la fórmula I o una de sus sales, un compuesto de ácido carboxílico obtenido en la fórmula I o una de sus
25. sales, se esterifica, y, si se desea, en un compuesto así obtenido, donde B es alcoxilo inferior, este grupo se convierte en hidroxiamino, y, cuando se desea una sal de un compuesto de la fórmula I, un compuesto ácido o básico obtenido de la fórmula I se hace reaccionar respectivamente

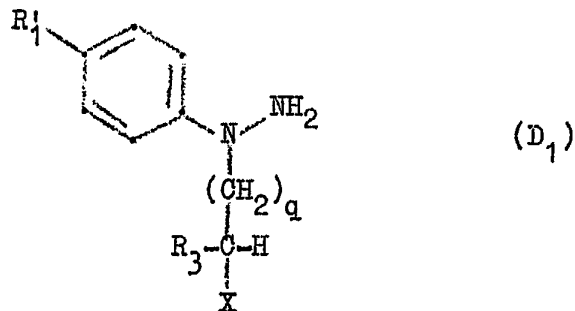
ME



5. con una base o un ácido, y, cuando se desea un isómero ópticamente activo de un compuesto de la fórmula I o una de sus sales, un racemato obtenido de la fórmula general I o una de sus sales se resuelve en sus isómeros ópticamente activos y el isómero deseado se aísla.

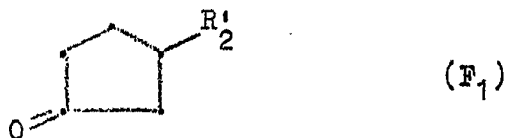
10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que un compuesto de la fórmula D, donde r es 1 y R₁ está en posición para el átomo de carbono enlazado con el átomo de nitrógeno, o una de sus sales, se hace reaccionar con una cicloalcanona de la fórmula F, donde R₂ ocupa la posición 3 en el anillo de cicloalcano, o con una de sus sales.

15. 3.- Procedimiento, según la reivindicación 1 o 2, caracterizado en que un compuesto de la fórmula



20. donde q, R₃ y X tienen la significación definida en la reivindicación 1 y R'₁ es halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior,

25. o una de sus sales, se hace reaccionar con una ciclopentona de la fórmula



mGe

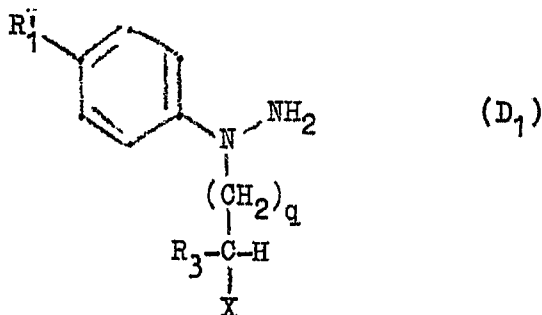
405797



donde R'_2 es hidroxialquilo inferior, carboxilo o carboalcoxilo inferior,

o con una de sus sales.

- 5. 4.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado en que un compuesto de la fórmula

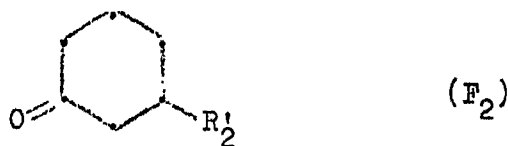


10.

donde q , R_3 y X tienen la significación definida en la reivindicación 1 y R'_1 es halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior,

15.

o una de sus sales se hace reaccionar con una ciclohexanona de la fórmula



20.

donde R'_2 es hidroxialquilo inferior, carboxilo o carboalcoxilo inferior,

o con una de sus sales.

25.

5.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que un compuesto de la fórmula D o una de sus sales se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula F, donde B es hidroxilo, carboxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, amino, monoalquilamino

ME

405797



- inferior, dialquilamino inferior, aminoalcoxilo inferior, monoalquilamino inferior-alcoxilo inferior o dialquilamino inferior-alcoxilo inferior, o con un compuesto de la fórmula F_1 o F_2 , donde R'_2 es carboxilo o carboalcoxilo inferior, o con una sal de tal compuesto de las fórmulas F , F_1 y F_2 .
5. 6.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que un compuesto de la fórmula D_1 , donde R'_1 es cloro, R_3 hidrógeno, X es 2-metil-5-piridilo y q es 1, se hace reaccionar con una ciclopentanona de la fórmula F_1 o con una ciclohexanona de la fórmula F_2 , donde R'_2 es carboxilo o etoxicarbonilo, y, si se desea, un compuesto obtenido de la fórmula I, donde R'_2 es carboxilo se esterifica para formar el compuesto correspondiente, en donde R'_2 es etoxicarbonilo y, si se desea, un compuesto obtenido de la fórmula I, donde R'_2 es etoxicarbonilo, se hidroliza para formar el compuesto correspondiente, donde R'_2 es carboxilo, o se reduce para formar el compuesto correspondiente donde R'_2 es hidroximetilo.
10. 7.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 o 5, caracterizado en que un compuesto de la fórmula D_1 , donde R'_1 es metilo, R_3 es hidrógeno, X es 2-metil-5-piridilo y q es 1, se hace reaccionar con ácido ciclohexanon-3-carboxílico.
15. 8.- Procedimiento para la manufactura de compuestos policíclicos.
20. 25.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 61 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 12 de agosto de 1972.

P.º J. JAIME ISERN

MLA

Firmado: LUIS REY PADILLA

MLA