

405865

405865

14 ABO 1957



P.- 51,747

DN-5021 F
ZPBW (SDG)

Int. Cl.: C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de STERLING DRUG INC.

entidad norteamericana

con domicilio en 90 Park Avenue, Nueva York, N.Y.,
Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN 3-(NRCH₃)-Q_n-
1,2,3,4-TETRAHIDROCARBAZOL".

Clase Internacional C07d)



405865

Esta invención se refiere a 3-(metilamino)- y 3-(dimetilamino)-tetrahydrocarbazoles fluoro substituídos.

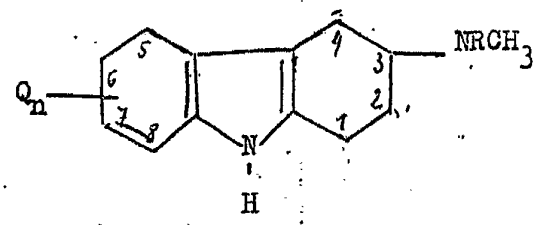
5 En nuestra patente Británica No. 1.325.664, se describe ampliamente una clase de 1,2,3,4-tetrahydrocarbazoles 3-amino substituídos que tienen actividad psicotrópica, según se demuestra por su capacidad para evitar la ptosis inducida por la reserpina en los ratones, una propiedad asociada con una actividad antidepre-
10 sora.

Se ha descubierto ahora, de conformidad con esta invención, que un grupo selecto de 1,2,3,4-tetrahydrocarbazoles 3-amino substituídos no específicamente descritos en la patente Británica No. 1.225.664, aun
15 que carecen de la propiedad de evitar la ptosis inducida con reserpina en los ratones, lo cual es una prueba de clasificación conocida para los antidepresores poseos, según se describe más completamente en la presente a continuación, actividad de bloqueo de paninérgico
20 en las ratas, indicando de esta manera su empleo como agentes antipsicóticos.

El grupo selecto anteriormente mencionado de compuestos de esta invención, es el de los 3-(NRCH₃)-
25 Q_n-1,2,3,4-tetrahydrocarbazoles que tienen la fórmula estructural:



405865



en donde R es hidrógeno o metilo; y Q_n es 6-fluoro, 8-fluoro, 6,7-difluoro o 6,8-difluoro.

Actividad Biológica

En las ratas, la d-amfetamina produce un sín-
 5 drome de efectos denominado conducto estereotipada: la
 men, roen, muerden, mueven continuamente la cabeza. Es
 te síndrome está relacionado con la liberación de la -
 depamina en el sistema nervioso central por la amfeta-
 mina. La apomorfinina produce un síndrome similar a aquel
 10 producido por la amfetamina. Después de tratamiento con
 apomorfinina, los efectos, más notables son de masticado
 y lamido. Este síndrome involucra la estimulación di-
 recta de los receptores de dopamina en el sistema ner-
 vioso central por la apomorfinina. Los medicamentos anti
 15 psicóticos, de los cuales la clorpromazina $\overline{2}$ -cloro-
 10-(3-dimetilaminopropil)-fenotiazina $\overline{7}$ es el prototipo,
 evitan ambos síndromes, mediante el bloqueo de los re-
 ceptores de depamina en el sistema nervioso central. -
 La clorpromazina no evita la optosis inducida con re-
 20 serpina en los ratones. Los compuestos de esta inven--

405865



ción poseen un perfil similar a aquel descrito anteriormente para la clorpromazina y son útiles como agentes antipsicóticos.

Se presenta a continuación una descripción de la prueba empleada para determinar la actividad de bloqueo dopaminérgica de los compuestos de esta invención:

5 A. Prevención de la Conducta Estereotipada Inducida por la Apomorfina o la d-Amfetamina en las Ratas.

Los medicamentos de prueba y el clorhidrato de clorpromazina se integraron cada uno en una suspensión al 1% de goma de tragacante (GT) y se administraron parenteralmente (PO). El clorhidrato de apomorfina y el sulfato de d-amfetamina se disolvieron en agua destilada y se inyectaron subcutáneamente (SC). El volumen administrado fué de 1 ml/kg de peso del cuerpo. Todas las dosis estuvieron en mg/kg de la base libre. Los observadores no tuvieron conocimiento de cuales agentes recibieron las ratas.

10
15

Se asignaron aleatoriamente diez ratas macho Sprague-Dawley a cada condición de tratamiento y se dosificaron con el agente que va a probarse, clorpromazina, o GT, 180 minutos antes de recibir ya sea 1,7 mg/kg de apomorfina o 3,7 mg/kg de d-amfetamina. Se condujeron observaciones de un minuto a 20, 25 y 30 minutos después de la apomorfina y a 90, 100 y 110 minutos después de la

20
25

405865



amfetamina. Una rata fué registrada como afectada por -
la apomorfinina si exhibió efectos de masticación o lami-
do durante la totalidad durante los tres períodos de ob-
servación, y afectada por la amfetamina si exhibió efec-
5 tos de lamido, roído, mordido o movimientos continuos -
de cabeza durante cualesquiera de los tres períodos de
observación. Se determinó la dosis (DE_{50}) para cada --
agente de prueba que evitó la conducta estereotipada in-
ducida con apomorfinina e inducida con amfetamina.

10 Se encontró en la prueba descrita anteriormen-
te, que los compuestos de esta invención son efectivos
para evitar la conducta estereotipada inducida con d-am-
fetamina en una escala de dosis (DE_{50}) de 1,4 a 8 mg/kg
(base libre) de peso del cuerpo y la conducta estereoti-
15 pada inducida con apomorfinina en una escala de dosis
(DE_{50}) de 5 a 16 mg/kg (base libre) de peso del cuerpo.
La clorpromazina fué efectiva para evitar la conducta
estereotipada inducida con apomorfinina y d-amfetamina a
una escala de dosis (DE_{50}) de 8,6 mg/kg (base libre) y
20 22,5 mg/kg (base libre) respectivamente. El siguiente
cuadro resume los resultados de las pruebas anteriores:

12.8.72

405865

14 AGO 1972



Compuesto (Fórmula I)		DE ₅₀ [mg/kg (base)] para Evitar la Conducta Estereotipada en las Ratas	
Q _n	R	inducida con d-amfetamina	inducida con apomorfinina
	6,8-difluoro CH ₃	1,4	5
	6,8-difluoro H	4	-
5	6-fluoro CH ₃	4	16
	6,7-difluoro CH ₃	4	-
	8-fluoro CH ₃	8	16
	clorpromazina -	8,6	22,5

Es evidente del cuadro anterior que los compues
 10 tos de esta invención evitan la conducta estereotipada
 inducida con apomorfinina e inducida con amfetamina en --
 las ratas a dosis (DE₅₀) inferiores a aquellas que se -
 requieren para la clorpromazina. Un compuesto preferido
 de esta invención es el 3-(dimetilamino)-6,8-difluoro-
 15 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol debido a las dosis significa
 tivamente inferiores (DE₅₀) requeridas, comparado con -
 la clorpromazina para evitar la conducta estereotipada
 inducida con apomorfinina e inducida con d-amfetamina, en
 las ratas.

20 Los compuestos de esta invención que tienen -
 la fórmula estructural I, se preparan mediante diversos
 procedimientos descritos en la presente a continuación,
 en donde R y Q_n tienen los significados definidos en la
 presente con anterioridad.

25 En un primer procedimiento, los compuestos de

405865

14



esta invención se preparan haciendo reaccionar una Q'_n-
fenilhidrazina (II), en donde Q'_n es 2-fluoro, 4-fluoro,
3,4-difluoro, y 2,4-difluoro, con una 4-(NRCH₃)-ciclohe-
xanona (III) en presencia de un ácido apropiado. La reac-
5 ción tiene lugar vía la 4-(NRCH₃)-ciclohexanona Q'_n-fe-
nilhidrazona intermediaria (IV), la cual en presencia -
de un ácido en exceso se cicliza al producto final, o -
la cual, si se desea, puede aislarse si se emplean con-
diciones de reacción más moderadas, esto es, si se em-
10 plean una cantidad equivalente a, o preferiblemente me-
nor que, la cantidad de la Q'_n-fenilhidrazina y la reac-
ción se conduce a temperatura ambiente. Los ácidos ade-
cuados que pueden emplearse son ácidos inorgánicos,
v.gr. ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, ácidos mi-
15 nerales v.gr. ácido sulfúrico y ácido fosfórico, ácidos
orgánicos, v.gr. ácido acético y ácido metansulfónico y
ácidos de Lewis, v.gr. trifluoro de boro y cloruro de
zinc. Cuando no se desee el aislamiento de la hidrazona
intermediaria (IV) se emplea un exceso del ácido apro-
20 piado en la reacción, preferiblemente por lo menos, un
exceso molar por mol de Q'_n-fenilhidrazina. La reacción
se lleva a cabo convenientemente calentando los reacti-
vos en ácido acético o en una solución alcohólica del
ácido v.gr. ácido clorhídrico etanólico, preferiblemen-
25 te a temperatura de reflujo. El tiempo requerido para -

12.8.72

14 AGO



405865

completar la reacción, variará dependiendo de las condiciones empleadas. Se ha encontrado que es generalmente satisfactorio un tiempo de reacción de aproximadamente una a aproximadamente cuatro horas. Las ciclohexanonas -
5 (III) y las hidrazinas (II) intermediarias son compuestos conocidos.

En un segundo procedimiento, los compuestos de esta invención se preparan haciendo reaccionar una amina de la fórmula HNRCH_3 (V) con un 3-Y-Q_n-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol (VI), en donde Y es cualquier grupo desplazable adecuado, bien conocido en el arte, tal como un halógeno, particularmente cloruro, bromuro o yoduro, o un grupo sulfonyloxi orgánico representado por Z-SO₂-O, en donde Z es un radical orgánico tal como alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo o fenilalquilo inferior, en donde el fenilo está opcionalmente substituído, v.gr. por uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, halógeno y nitro, en donde, en cada caso el alquilo inferior tiene de uno a seis átomos de carbono. Un grupo Y particularmente preferido es p-toluensulfonyloxi. La reacción se lleva a cabo ventajosamente si es deseable, en un solvente adecuado a temperaturas elevadas, que varían preferiblemente de aproximadamente 60°C. a aproximadamente 200°C. durante aproximadamente una hora a aproximadamente
25 te veinticuatro horas. La presión del sistema puede va-

12.8.72



74 100

405865

riarse sobre una amplia escala de la presión atmosférica normal a aproximadamente cuarenta y dos kg/cm^2 . En términos generales los reactivos se cargan a un recipiente de reacción a presión y se calientan bajo presión autógena.

5 Un método preferido, de conformidad con este segundo procedimiento, es calentar un 3-(Z-SO₂O)-Q_n-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol (VIA) con una amina (V) en un recipiente de reacción a presión, a una temperatura de 90°C. a 150°C. durante aproximadamente veinte horas.

10 El 3-(Z-SO₂)-Q_n-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol (VIA) intermediario, se prepara a partir del 3-(OH)-Q_n-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol correspondiente (VII) mediante reacción con cloruro de sulfonilo de la fórmula Z-SO₂Cl, utilizando procedimientos bien conocidos, v.gr. en presencia de un receptor de ácido tal como piridina. El 3-(OH)-Q_n-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol intermediario (VII) se obtiene a partir del éster benzoiloxi correspondiente que tiene la fórmula 3-(O-COC₆H₅)-Q_n-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol (VIII) mediante procedimientos normales, v.gr. hidrólisis alcalina. El éster benzoiloxi intermediario (VIII), se prepara haciendo reaccionar una Q_n-fenilhidrazina apropiada (II) con 4-benzoiloxiciclohexanona, un compuesto conocido, utilizando un procedimiento descrito en la presente con anterioridad para el primer procedimiento. El 25 3-Y-Q_n-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol intermediario (VI), en



405865

donde Y es halogenuro, se prepara a partir del 3-(OH)-Q_n-
 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol (VII) correspondiente utili-
 zando procedimientos normales, v.gr. mediante substitu-
 ción del grupo 3-hidroxi con halogenuro utilizando un --
 5 agente de halogenación adecuado, v.gr. en el caso de clo-
 ruro, el cloruro de tienilo.

En un tercer procedimiento, los compuestos de
 esta invención se preparan mediante la reducción de una
 formamida, que tiene la fórmula 3- $\overline{N}(\text{CHO})\overline{R}$ -Q_n-1,2,3,4-
 10 tetrahidrocarbazol (IX). La reducción se lleva a cabo en
 un solvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o éter
 dietílico, empleando un agente reductor apropiado, v.gr.
 un agente reductor de hidruro tal como hidruro de litio
 aluminio (LiAlH₄), burano (BH₃) o hidruro de litio tri-
 15 (2-metoxietoxi) aluminio $\overline{LiAlH}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3$. La reac-
 ción se lleva a cabo en términos generales a temperatu-
 ras que varían de aproximadamente 20°C. a aproximadamen-
 te 60°C., con el tiempo de reacción variando de aproxima-
 damente una a veinte horas. La reducción se lleva a cabo
 20 convenientemente tratando la formamida (IX) en tetrahi-
 drofurano con el hidruro apropiado a temperatura de re-
 flujo durante aproximadamente una a cuatro horas.

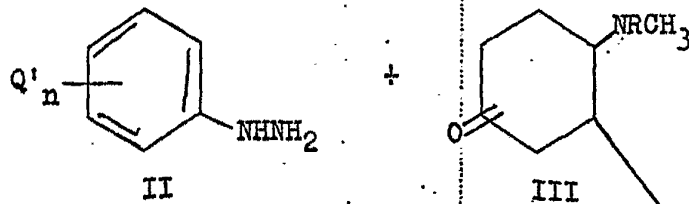
El 3- $\overline{N}(\text{CHO})\overline{R}$ -Q_n-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol
 (IX) intermediario, se prepara haciendo reaccionar una -
 25 Q'_n-fenilhidrazina (II) con una 4- $\overline{N}(\text{CHO})\overline{R}$ -ciclohexano-



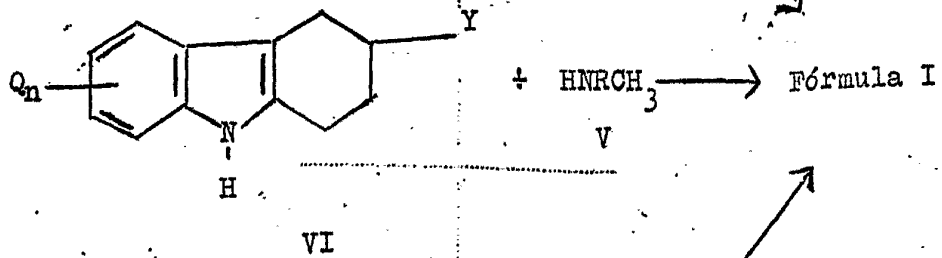
na (X), utilizando un procedimiento descrito en la presente con anterioridad para el primer procedimiento. La 4- Δ (CHO)R-ciclohexanona (X), se prepara mediante la oxidación de una N-(4-formiloxi-ciclohexil)-NR-formamida (XI) en acetona con ácido crómico-ácido sulfúrico en agua (reactivo de Jones). La formamida (XI) se prepara haciendo reaccionar un 4-(NHR)-ciclohexanol (XII) con ácido fórmico en un solvente adecuado tal como tolueno. Los ciclohexanoles (XII) con compuestos conocidos.

10 El siguiente diagrama ilustra los tres métodos de síntesis anteriores:

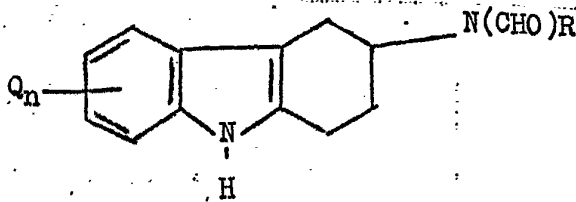
Procedimiento (1)



Procedimiento (2)



Procedimiento (3)



405 865

14 AGO 1972

En virtud de poseer un átomo de carbono asimétrico esto es, el átomo de carbono en la posición 3, del anillo de 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol, los compuestos de esta invención que tienen la fórmula I, pueden existir
5 como isómeros ópticos, esto es en dos formas estereoisoméricas (enantiómeros) cuyas estructuras moleculares son imágenes de espejo entre si. Por lo tanto, dentro del alcance de esta invención se encuentran los isómeros dextrogirotorios y los isómeros levogiratorios, a continuación en la presente los isómeros d- y l-, y las mezclas
10 d,l (mezclas racémicas) de los mismos, de los compuestos de la fórmula I. La mezcla racémica de cualquier compuesto particular dentro del alcance de la fórmula I, obtenida directamente mediante los procedimientos sintéticos
15 descritos en la presente con anterioridad, se separa en el isómero dextrógiro y al isómero levógiro, utilizando procedimientos de resolución normales. De esta manera, la mezcla racémica se convierte a una mezcla de dos sales ácidas de adición distereoméricas mediante reacción
20 utilizando procedimientos normales con un ácido ópticamente activo adecuado, v.gr. ácido d-tartárico, ácido l-málico, ácido l-mandélico, ácido d-alcanfor-10-sulfónico, ácido dibenzoil-1-tartárico y similares, y las dos sales diastereoméricas resultantes en la mezcla, las cuales
25 no son ya idénticas o imágenes de espejo y por lo --

405865

tanto poseen diferentes propiedades físicas, se separan mediante procedimientos físicos convencionales tales como cristalización. Las dos sales diastereoméricas separadas así obtenidas pueden después convertirse mediante --
5 procedimientos normales, v.gr. mediante tratamiento con una base, al isómero dextrógiro y al isómero levógiro correspondiente.

Los productos finales de 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol novedosos de esta invención son los compuestos de
10 la fórmula I, y las sales ácidas de adición de los mismos. Los compuestos de la fórmula I, en forma de base libre, se convierten a la forma de sal ácida de adición mediante interacción de la base con un ácido. Inversamente, las bases libres pueden regenerarse de la forma de sal --
15 ácida de adición en una manera convencional, esto es mediante el tratamiento de las sales con bases acuosas -- fuertes, por ejemplo hidróxidos de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino y bicarbonatos de metal alcalino. Las bases así regeneradas pueden después interaccionarse
20 con el mismo ácido o uno diferente, para originar nuevamente la misma sal ácida de adición o una diferente. De esta manera, las bases novedosas y la totalidad de sus sales ácidas de adición son fácilmente interconvertibles.

Se apreciará de esta manera, que la fórmula I,
25 no únicamente representa la configuración estructural de



405865

las bases de la fórmula I, sino que es también representa
tiva de la entidad estructural que es común a la totali-
dad de los compuestos de la fórmula I, ya sea en la for-
ma de las bases libres o en la forma de las sales ácidas
5 de adición de las bases. Se ha encontrado que en virtud
de esta entidad estructural común, las bases y sus sales
ácidas de adición, tienen actividad farmacodinámica inhe-
rente de un tipo más completamente descrito en la presen-
te a continuación. Esta actividad farmacodinámica inhe-
10 rente puede disfrutarse en forma útil para propósitos far-
macéuticos, empleando las bases libres por sí mismas o -
las sales ácidas de adición formadas a partir de ácidos
farmacéuticamente aceptables, esto es ácidos cuyos anio-
nes sean inócuos al organismo animal en dosis efectivas -
15 de las sales de manera que las propiedades benéficas in-
herentes a la entidad estructural común representada por
las bases libres no están viciadas por los efectos late-
rales atribuibles a los aniones.

Al emplear esta actividad farmacodinámica de
20 las sales de esta invención, se prefiere por supuesto em-
plear sales farmacéuticamente aceptables. Aunque la inso-
lubilidad en el agua, la toxicidad elevada o la falta de
carácter cristalino pueden hacer a alguna especie de sal
particular inadecuada o menos deseable para emplearse co-
25 mo tal en una aplicación farmacéuticamente dada, las sa-

405 865



les tóxicas o insolubles en agua, pueden convertirse a las bases farmacéuticamente aceptables correspondientes mediante descomposición de la sal con una base acuosa según se explicó antes o, alternativamente, pueden convertirse a cualquier sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable deseada mediante reacciones de descomposición doble que involucran al anión, por ejemplo, mediante procedimientos de intercambio de iones.

Además, aparte de su utilidad en las aplicaciones farmacéuticas, las sales son útiles como derivados de identificación o caracterización de las bases libres, o en procedimientos de purificación o aislamiento. Como la totalidad de las sales ácidas de adición, dichos derivados de sal de purificación o caracterización pueden utilizarse, si se desea, para regenerar las bases libres farmacéuticamente aceptables mediante reacción de las sales con una base acuosa, o alternativamente pueden convertirse a una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable por ejemplo mediante procedimientos de intercambio de iones.

Se apreciará a partir de lo anterior que la totalidad de las sales ácidas de adición de las nuevas bases de esta invención son compuestos útiles y valiosos, independientemente de las consideraciones de solubilidad, toxicidad, forma física, y similares, y están consecuen-

12.8.72



405865

temente, dentro del alcance de la presente invención.

Los aspectos novedosos de los compuestos de esta invención entonces, residen en el concepto de las bases y formas catiónicas de los nuevos 3-(NRCH₃)-Q_n-1,2,3, 4-tetrahidrocarbazoles y no de cualquier porción ácida particular o anión ácido asociado con las formas de sal de estos compuestos; en lugar de esto, las porciones ácidas o aniones que pueden estar asociados en las formas de sal, no son por sí mismas ni novedosas ni críticas y, por lo tanto, pueden ser cualquier sustancia aniónica o similar a una sustancia ácida, capaz de formar sal con las bases. De hecho, en soluciones acuosas, la forma de base o la forma de sal ácida de adición soluble en agua de los compuestos de la invención poseen ambos un ion amonio o catión protonado común.

De esta manera, las sales ácidas de adición -- discutidas anteriormente y reivindicadas en la presente, se preparan a partir de cualquier ácido orgánico, ácido inorgánico (incluyendo los ácidos orgánicos que tienen un grupo inorgánico en los mismos) o ácido organometálico según se ejemplifica por los ácidos orgánicos mono- y policarboxílicos tales como se encuentran por ejemplo en Beilstein's Organische Chemie, 4a. Edición, Volúmenes III, IV, IX, X, XIV, XVII, XIX, XXI, XXII y XXV; ácidos orgánicos mono y polisulfónicos y-sulfínicos, tales como

405 865

14



se encuentran, por ejemplo, en Beilstein Volúmenes VI, XI, XVI y XXIII; ácidos orgánicos fosfónicos y fosfínicos tales como se encuentran, por ejemplo en Beilstein Volúmenes XI y XVI; ácidos orgánicos de arsénico y antimonio -
5 tales como se encuentran, por ejemplo, en Beilstein Volumen XVI; ácidos sulfónicos y sulfínicos orgánicos; heterocíclicos, carboxílicos, tales como se encuentran por ejemplo en Beilstein Volúmenes XVIII, XXII y XXV; resinas de intercambio de iones ácidas; y ácidos inorgánicos
10 de cualquier elemento formador de ácido o combinación de tales elementos, tales como se encuentran en Mellor, Comprehensive Treatise on Inorganic and Theoretical Chemistry, Longman's Green and Co., New York, N.Y., Volúmenes I-XVI. Además, se consideran también otros compuestos -
15 formadores de sal que sean ácidos en sus propiedades químicas pero que no son generalmente considerados como ácidos en el mismo sentido como los ácidos carboxílicos o sulfónicos, entre los numerosos ácidos que pueden utilizarse para preparar sales ácidas de adición de los com-
20 puestos de la invención. De esta manera, existen también comprendidos compuestos fenólicos ácidos, tales como se encuentran, por ejemplo en el Volumen VI de Beilstein, - compuestos ácidos que tienen átomos de hidrógeno ácido o "activados", como por ejemplo el ácido picrolónico, o de
25 rivados de ácido barbitúrico, que tienen un protón ácido,

12.8.72

405 865

14



tales como se encuentran, por ejemplo, en Ccx y otros, Química Medicinal, Vol. IV, John Wiley and Sons, Inc. New York, N.Y. (1959). También comprendidos como agentes formadores de sal se encuentran los así llamados ácidos de Lewis, los cuales carecen de un par de electrones en la "cubierta electrónica" externa y reaccionan con los compuestos básicos que tienen un par de electrones no compatibles para formar sales, por ejemplo trifluoro de boro.

Incluyen ácidos representativos para la formación de las sales ácidas de adición, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido isobutírico, ácido alfa-mercaptopropiónico, ácido málico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido succinámico, ácido glutámico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido pamóico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido sacárico, ácido ascórbico, penicilina, ácido benzoico, ácido 4-metoxibenzoico, ácido ftálico, ácido salicíclico, ácido acetilsalicílico, ácido antranílico, ácido 1-naftalencarboxílico, ácido cinámico, ácido ciclohexancarboxílico, ácido mandólico, ácido trópico, ácido cretónico, ácido acetilendicarboxílico, ácido sórbico, ácido piromúico, ácido cólico, ácido pirencarboxílico, ácido 2-piridincarboxílico, ácido 3-indol-acético, ácido quínico, ácido sulfámico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido isetiónico, ácido bencensulfónico,

12.8.72



ácido p-toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido bu
tilarsónico, ácido dietilfosfínico, ácido p-aminofenilar
sínico, ácido fenilestíbnico, ácido fosfinoso, ácido fe-
nilfosinoso, ácido metanfosfónico, ácido fenilfosfínico,
5 resinas ácidas, ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, -
ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido perclórico, -
ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido -
cianhídrico, ácido fosfotungstico, ácido molibáico, áci-
dofosfomolibáico, ácido pirofosfórico, ácido arsénico, -
10 ácido pícrico, ácido picrolónico, ácido barbitúrico, tri
fluoro de boro y similares.

Las sales ácidas de adición se preparan ya sea
disolviendo la base libre en una solución acuosa que con
tiene el ácido apropiado y aislando la sal mediante eva-
15 poración de la solución o haciendo reaccionar la base li
bre y el ácido en un solvente orgánico, en cuyo caso, la
sal se separa directamente o puede obtenerse mediante --
concentración de la solución.

Los compuestos de esta invención que tienen la
20 fórmula I, pueden prepararse para empleo terapéutico, di
solviendo, bajo condiciones estériles, una sal de los --
compuestos en agua (o una cantidad equivalente de un áci
do no tóxico si se utiliza la base libre) o en un medio
acuoso fisiológicamente compatible tal como solución sa-
25 lina y se almacena en ampollitas para inyección intramus

405 865

14



cular. Alternativamente, pueden incorporarse en una forma de dosis unitaria, como tabletas o cápsulas para administración oral, ya sea sólo o en combinación con auxiliares adecuados tales como carbonato de calcio, almidón, lactosa, talco, estearato de magnesio, goma de acacia y similares. Además, los compuestos pueden formularse para administración oral en alcohol acuoso, glicol o soluciones de aceite o emulsiones de aceite-agua, en la misma forma que se preparan las sustancias medicinales convencionales.

La determinación real de los datos biológicos numéricos decisivos para un compuesto particular, se determina fácilmente mediante procedimientos normales de prueba por técnicos que tengan experiencia ordinaria en los procedimientos de prueba farmacológica, sin la necesidad de ninguna experimentación extensa.

Las estructuras moleculares de los compuestos de esta invención fueron asignadas sobre la base del método de su síntesis y el estudio de sus espectros de resonancia magnética nuclear e infrarrojo, y se confirmó por la correspondencia entre los valores calculados y encontrados para los análisis elementales, para los ejemplos representativos.

Esta invención se ilustra por los siguientes ejemplos:

405 865

EJEMPLO 1

3-(Dimetilamino)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol

Procedimiento 1

Se puso a reflujo durante 4 horas, una mezcla
5 de 19,4 g. de clorhidrato de 4-(dimetilamino)ciclohexano
na y 18,1 g. de clorhidrato de 2,4-difluorofenilhidrazi-
na en 250 ml. de alcohol etílico absoluto, se enfrió a -
temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó
a sequedad y la sal clorhidrato cruda se disolvió en 500
10 ml. de agua, la solución se hizo alcalina y el sólido --
blanco resultante se filtró para dar 11,2 g. de 3-(dime-
tilamino)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol, p.f.
180-183°C. (dicloruro de etileno).

La base libre se convirtió a la sal clorhidra-
15 to, p.f. 268-270°C.

La base libre se suspendió en alcohol isopropí-
lico y se agregó una cantidad equivalente de ácido metan-
sulfónico. La solución se concentró bajo presión reduci-
da, se enfrió y se filtró para dar la sal metansulfonato,
20 p.f. 187-189°C.

La base libre (12,5 g., 0,05 m) y el hidrato de
ácido dibenzoil-1-tartárico (13,8 g., ,05 m) se disolvie-
ron en 300 ml. de alcohol metílico; se agregaron 100 ml.
de agua. Una parte alícuota de esta solución se raspó has-
25 ta que se formaron cristales y la solución principal se

405 865

57 FEB. 1974



sembró con estos cristales y se refrigeró toda la noche. Los cristales resultantes se filtraron y el filtrado se refrigeró durante cuatro días y la cosecha adicional resultante de cristales se filtró. Se combinaron dos cosechas, se suspendieron en 100 ml. de agua y se trataron con 3 ml. de hidróxido de sodio al 35% y se agitaron durante quince minutos. El sólido resultante se filtró y se recristalizó en benceno-hexano para dar 2,4 g. de 1-3-(dimetilamino)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol crudo que fue convertido en el clorhidrato, p.f. 278-279°C. $[\alpha]_D^{25} = -69,8^\circ$ (2% en H₂O). Se convirtió una muestra de la sal clorhidrato a la base libre, 1-3-(dimetilamino)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol, p.f. 142,5-143,5°C.

15 Siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el párrafo previo pero empleando por el hidrato de ácido dibenzoil-1-tartárico el d-isómero correspondiente, se obtuvo el d-3-(dimetilamino)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol, p.f. 143-144°C., $[\alpha]_D^{24} = + 86,3^\circ$ (2% en MeOH).

20 Procedimiento 2 (etapas a a d inclusive)

(a) 3-Benzoiloxi-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol

- Se calentó a reflujo durante cuatro horas, una solución de 50,5 g. de 2,4-difluorofenilhidrazina y 76 g. de 4-benzoiloxiciclohexanona en 400 ml. de alcohol etílico absoluto que contiene un equivalente de ácido clorhídrico. Por

26
31-1-74.

405865

14 168 72



enfriamiento precipitó un sólido y se recogió mediante filtración para producir 48,5 g. de 3-benzoiloxi-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol, p.f. 184-186°C. (alcohol isopropílico).

5 (b) 3-Hidroxi-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol

- Se calentó a reflujo durante tres horas, y después se vertió en agua, una solución de 14,8 g. de 3-benzoiloxi-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol en 100 ml. de alcohol etílico que contiene 3,3 g. de hidróxido de potasio y 10 ml. de agua. El aceite resultante cristalizó por reposo y los cristales se recogieron por filtración para producir 7,9 g. de 3-hidroxi-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol, p.f. 140-142°C.

15 (c) 3-(p-Toluensulfoniloxi)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol. - Se calentó una mezcla de 7,9 g. de 3-hidroxi-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol y 7,45 g. de cloruro de p-toluensulfonilo, en 25 ml. de piridina. El 3-(p-toluensulfoniloxi)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol cristalino que se separó, se recogió por filtración, se lavó con alcohol isopropílico y se utilizó sin purificación adicional.

20 (d) Se calentó en un autoclave a una temperatura que varía entre 120 y 140°C. durante 20 horas, una mezcla del 3-(p-toluensulfoniloxi)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol anterior y 65 ml. de dimetilamina. La amina

12.8.72

14 AGO 1972

405865

en exceso se separó por destilación, el residuo se hizo básico con hidróxido de sodio y la mezcla se extrajo con éter. Los extractos etéreos se sacaron y el éter se evaporó para dar 3 g. de 3-(dimetilamino)-6,8-difluoro-1,2, 3,4-tetrahidrocarbazol, p.f. 180-183°C. (dicloruro de etileno).

Procedimiento 3 (etapas a a d-inclusives)

(a) N-(4-formiloxiciclohexil)-N-metilformamida -

Se calentó a reflujo con agitación durante 16 horas, una mezcla de 133 g. de 4-(metilamino)ciclohexanol, 460 ml. de ácido fórmico y 800 ml. de tolueno, después de lo cual se introdujo un separador de agua de Dean-Stark al aparato y se continuó el reflujo hasta que no se separó ya una capa más pesada (el volumen total separado fue de 390 ml.). Se evaporó el tolueno bajo presión reducida para producir un aceite residual, el cual por destilación bajo presión reducida produjo 150 g. de N-(4-formiloxiciclohexil)-N-metilformamida, p.e. 138-143°C., aproximadamente a 0, 3 mm.

(b) N-Metil-N-(4-oxociclohexil)-formamida - Se trató gota a gota, a 20-25°C., una solución de 150 g. de N-(4-formiloxiciclohexil)-N-metil-formamida en 900 ml. de acetona y 140 ml. de agua, con una solución de 82 g. de trióxido de cromo en 400 ml. de agua y 78 ml. de ácido sulfúrico concentrado. Cuando la adición se completó, la --

405 865



mezcla se agitó a temperatura ambiente durante veinte ho
ras. Se evaporó después la acetona bajo presión reducida
y el residuo resultante se extrajo con cloroformo calien
te. El extracto clorofórmico se secó sobre sulfato de mag
5 nesio y se concentró a un aceite, finalmente bajo presión
reducida para producir después de la destilación bajo --
presión reducida, 78 g. de N-metil-N-(4-oxociclohexil)
formamida, p.e. 115-118°C., aproximadamente a 0,2 mm.

(c) 3-(N-Metilformamido)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetra-
10 hidrocarbazol - Se calentó a reflujo bajo nitrógeno con
agitación durante tres horas, una mezcla de 15,5 g. de N-
metil-N-(4-oxociclohexil)formamida y 12,3 g. de sulfato
de 2,4-difluorofenilhidrazina en 250 ml. de alcohol iso-
propílico que contiene 2,7 ml. de ácido sulfúrico concen
15 trado. La mezcla se enfrió, se hizo básica con una solu-
ción saturada de bicarbonato de sodio, se concentró a se-
quedad, se trató con agua y se extrajo con cloroformo.
El extracto clorofórmico seco se concentró a sequedad pa
ra producir 17 g. de 3-(N-metilformamido)-6,8-difluoro-
20 1,2,3,4- tetrahidrocarbazol, p.f. 209-211°C. (alcohol iso
propílico).

(d) A una solución enfriada de 9 g. de hidruro de
litio aluminio en 100 ml. de tetrahidrofurano, se agregó
una solución de 24 g. de 3-(N-metilformamido)-6,8-difluo
25 ro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol y 300 ml. de tetrahidrofu-



405 865

rano, gota a gota, con agitación. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 horas. El hidruro de litio aluminio en exceso se descompuso mediante la adición de 36 ml. de agua, seguidas por 120 ml. de dicloruro de metileno, y la mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a sequedad para producir 16 g. de 3-(dimetilamino)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol, p.f. 183°C. (acetato de isopropilo).

10

EJEMPLO 2

3-(Metilamino)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol

Se calentó bajo reflujo durante cuatro horas, se enfrió y se filtró, una solución de 3,5 g. de 4-(metilamino)ciclohexanona, 5,1/2 g. de clorhidrato de 2,4-difluorofenilhidrazina y 4 tg. de ácido metansulfónico en 50 ml. de alcohol etílico absoluto. Los sólidos resultantes se lavaron con isopropanol y se trataron con cloroformo, con solución al 10% de hidróxido de potasio. El extracto cloroformico se evaporó a sequedad para dar 3-(metilamino)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol, p.f. 135-138°C., el cual se convirtió a la sal clorhidrato, p.f. >280°C.

15

20

Alternativamente, este compuesto (p.f. 136-138°C.), se preparó calentando 8 g. de 3-(p-toluensulfonilo)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol y 30 g. de matilamina al 40% en 120 ml. de 2-etoxietanol, siguiendo el pro

25



405 865

cedimiento descrito en el ejemplo 1, proceso 2 (d).

EJEMPLO 3

3-(Dimetilamino)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol

Siguiendo el procedimiento dado en el ejemplo 2, y utilizando 8,7 g. de 4-(dimetilamino)ciclohexona y 10 g. de clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina en alcohol etílico, y 50 ml. de ácido clorhídrico etanólico 5 normal, se obtuvo 3-(dimetilamino)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol, el cual por tratamiento en éter con ácido clorhídrico etéreo produjo 10,9 g. de la sal clorhidrato correspondiente, p.f. 264-268°C.

EJEMPLO 4

3-(Dimetilamino)-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol

Siguiendo el procedimiento dado en el ejemplo 2 y utilizando 7,8 g. de 4-(dimetilamino)-ciclohexanona y 9 g. de clorhidrato de 2-fluorofenilhidrazina en 50 ml. de alcohol etílico y 10 ml. de ácido clorhídrico etanólico 5 normal, se obtuvo 3-(dimetilamino)-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol, el cual por tratamiento en éter con ácido clorhídrico etéreo, produjo 6,5 g. de la sal clorhidrato correspondiente, p.f. 298-302°C.

Se suspendió una porción de la base libre en alcohol isopropílico y se agregó una cantidad equivalente de ácido metilensulfónico. La solución se concentró bajo presión reducida, se enfrió y se filtró para dar la



16 AGO 1972

405 865

sal metilensulfonato correspondiente, p.f. 174-176°C.

EJEMPLO 5

3-(Dimetilamino)-6,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol

5 Siguiendo el procedimiento dado en el ejemplo
2 y utilizando 11,6 g. de clorhidrato de 4-(dimetilami-
no)ciclohexanona y 10,7 g. de clorhidrato de 3,4-difluo-
rofenilhidrazina y 150 ml. de alcohol etílico absoluto,
se obtuvieron 12,8 g. de 3-(dimetilamino)-6,7-difluoro-
1,2,3,4-tetrahydrocarbazol, p.f. 160-164°C. el cual se
10 trató en alcohol isopropílico con ácido clorhídrico eta-
nólico para dar la sal clorhidrato correspondiente, p.f.
257-260°C.

La presente solicitud, que corresponde a la
presentada en los Estados Unidos de América, el 16 de
15 Agosto de 1971, bajo el Nº 172.206 (parcial), se acoge
a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto
de la Propiedad Industrial.

11.6.72

14 AG

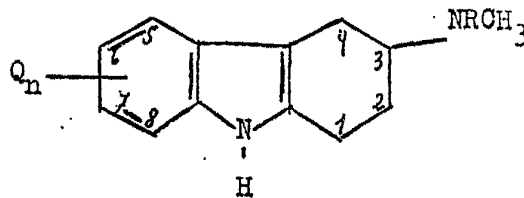


405865

REIVINDICACIONES

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

1.- Un procedimiento para preparar un 3-(NRCH₃)-Q_n-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol que tiene la fórmula I

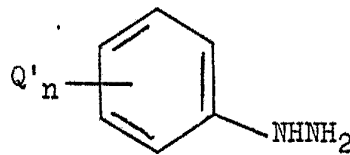


I

en donde R es hidrógeno o metilo; y Q_n es 6-fluoro, 8-fluoro, 6,7-difluoro o 6,8-difluoro; o una sal ácida de adición del mismo, caracterizado por (a) hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula II

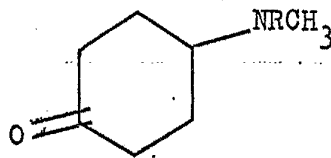
14 AGO 1977

405 865



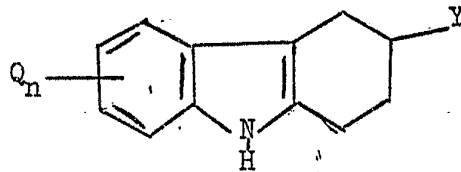
II

en donde Q'_n es 2-fluoro, 4-fluoro, 3,4-difluoro o 2,4-difluoro, con un compuesto que tiene la fórmula III



III

(b) hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula

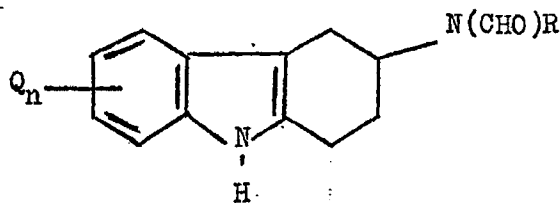


VI

en donde Y es halógeno o $Z-SO_2-O$ y Z es un radical orgánico, con una amina de la fórmula $HNRCH_3$; o (c) se reduce un compuesto que tiene la fórmula IX

Rey

405865



IX

en donde en cada caso R es hidrógeno o metilo y Q_n es 6-fluoro, 8-fluoro, 6,7-difluoro o 6,8-difluoro, y, si se desea, convertir un compuesto básico obtenido a una sal ácida de adición.

5 2.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se prepara 3-(dimetilamino)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydro--carbazol.

10 3.- Un procedimiento para preparar un 3-($NRCH_3$)- Q_n -1,2,3,4-tetrahydrocarbazol.

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

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

Madrid, 14 AGO. 1972

P. A.

Alberio de Elizaburu
Por Poder

12.8.72
ASM

Rey