

CASE AHP-5764/5786/5921/5897

410544

410546



Int. No. 2078 // A61K

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE INDOL E
INDENO FUNDIDOS", a favor de la firma canadiense AYERST,
McKENNA & HARRISON LIMITED, residente en 1025 Laurentien
Boulevard, Saint-Laurent, Provincia de Quebec, Canadá

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

- Este invento se refiere a un procedimiento para preparar derivados de indol e indeno fundidos, que tienen útiles propiedades farmacológicas. Más particularmente, se refiere a derivados de piranoindol, oxazinoindol e indenopirano, lo mismo que a sus análogos
5. tío, a métodos para prepararlos y a intermediarios usados para su preparación. Los derivados que se preparan por este procedimiento son agentes antidepresores útiles, de bajo nivel de toxicidad. Además, algunos
10. tienen actividad antiulcerosa.



Muy poca atención se ha dedicado a los derivados de pirano[3,4-b]indol, 1,4-oxazino[4,3-a]indol e indeno[2,1-c] pirano y a sus análogos tio antes de esta exposición. En unos pocos informes que existen, como

5. los informes de H. Plieninger, Chem. Ber., 83, 271 (1950); S. Sakurai and T. Ito, Nippon Kagaku Zasshi, 78, 1665 (1957), [Chem. Abstr., 54, 1588f (1960)]; J.A. Elvridge and F.S. Spring, J. Chem. Soc., 2935 (1949); W.R. Smith and R. Y. Moir, Can. J. Chem., 30 411 (1952); y N. Campbell, et al., J. Chem. Soc., 993 (1963), estos derivados se tratan más bien a modo de curiosidades químicas. En estos casos, los derivados de la práctica anterior se distinguen fácilmente de los compuestos de este invento por la insaturación asociada a la porción piránica de su sistema cíclico.
- 10.
- 15.

- Por otra parte, preparaciones informadas antes de compuestos que tienen uno de los sistemas cíclicos mencionados no guardan relación ninguna con los procedimientos que aquí se exponen. Por ejemplo, los procedimientos anteriores conducen al sistema heterocíclico en un estado más alto de oxidación y/o, a diferencia del procedimiento aquí expuesto, no permiten la introducción fácil y directa de una variedad de substituyentes en el anillo provisto de oxígeno o azufre que se está formando. Por ejemplo, véase J.A. Elvridge y F.S. Spring, citados antes, o M.C. Freed et col., J. Med. Chem., 7, 628 (1964).
- 20.
- 25.

En efecto, la reacción de un indol o indeno fundido que lleve un substituyente etanólico o etantió-



410544

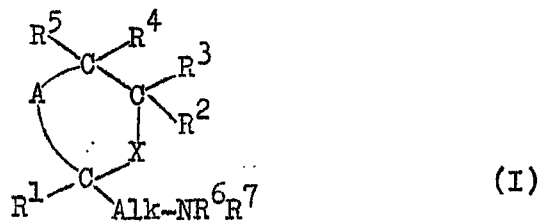
lico con una cetona, para formar un heterociclo tricíclico, resulta que no tiene precedente. De hecho, hay que remontarse al lejano campo de la química de los furopiranos antes de hallar un procedimiento que tenga alguna semejanza; así, por ejemplo, la reacción de furan-3-etanol con ciertas cetonas para formar heterociclos bicíclicos, Germ. Offenlog. 2.051.496, publicada el 29 de Abril de 1.971.

5.

10.

Los nuevos y terapóticamente útiles compuestos que se preparan por el procedimiento de este invento están representados por la fórmula I

15.



on la que

20.

R^1 es alquilo inferior;
 R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son iguales o diferentes y se toman del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior;

25.

R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se toman del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior o bien, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un radical amínico heterocíclico, tomado del grupo constituido por 1-pirrolidinilo, piperidino, morfolino, piperacino, 4-(alquilo inferior)-1-piperacinilo y 4-[hidroxi-alquilo (info-



410544

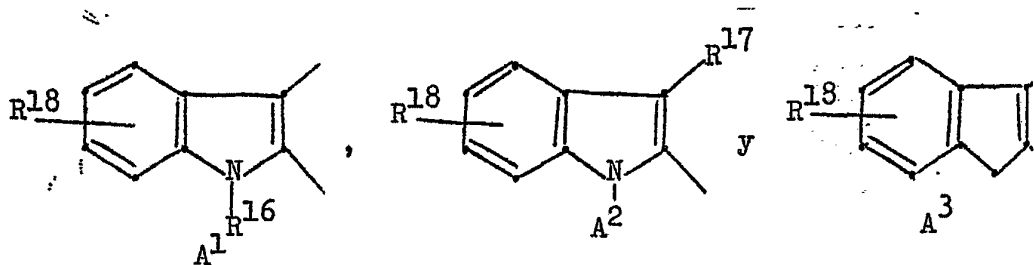
rior)]-1-piperacínilo;

5. Alk es un alquilonno tomado del grupo constituido por CR^8R^9 , $CR^8R^9CR^{10}R^{11}$, $CR^8R^9CR^{10}R^{11}CR^{12}R^{13}$ y $CR^8R^9CR^{10}R^{11}CR^{12}R^{13}CR^{14}R^{15}$ (donde R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son hidrógeno o alquilo inferior);

X es oxi o tio; y

A es un radical divalente tomado del grupo constituido por

10.



(donde R^{16} es hidrógeno o alquilo inferior, R^{17} es alquilo inferior y R^{18} es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior o halo)

20.

y las respectivas sales de adición de ácido.

Según un aspecto esencial del procedimiento de este invento, los nuevos compuestos de la fórmula I se preparan por tratamiento de un compuesto de la fórmula II

25.



en la que

B es un radical monovalente, tomado del grupo constituido por



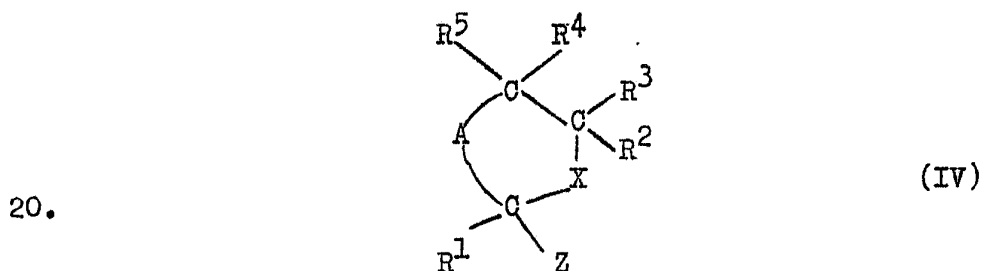
410544

o alquilo inferior y Alk¹ tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes;

5. e) Alk²-L, donde Alk² es un alquileno tomado del grupo constituido por CR⁸R⁹CHR¹⁰, CR⁸R⁹CR¹⁰R¹¹CHR¹² y CR⁸R⁹CR¹⁰R¹¹CR¹²R¹³CHR¹⁴ (donde R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ tienen la misma definición que se les ha asignado antes y L es halo);

10. f) Alk NR⁶COR²¹, donde Alk y R⁶ tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes y R²¹ es hidrógeno o alquilo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono y

15. g) Alk-NO₂, donde Alk tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes, en presencia de un catalizador ácido, para obtener un compuesto de la fórmula IV



on la que

25. A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X y Z tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes, seguido, cuando dicho compuesto de la fórmula IV es distinto del citado compuesto de la fórmula I, por transformación de dicho compuesto de la fórmula IV en un compuesto de la fórmula I mediante aplicación de métodos corrientes

410544



tos de eficacia conocida para dicha transformación en el caso de otros compuestos.

En consecuencia, cuando Z es el grupo Alk-NR⁶R⁷, el compuesto de la fórmula I se obtiene directa-

5. mente; y cuando Z es distinto de Alk-NR⁶R⁷, como se ha señalado antes, los nuevos compuestos de la fórmula I se preparan mediante transformación de dichos compuestos de la fórmula IV por métodos corrientes, de los que se describen con detalle más adelante algunos de los más convenientes y prácticos.
- 10.

La expresión "alquilo inferior", tal como aquí se usa, se aplica a los radicales alquílicos de cadena lineal que contienen de 1 a 6 átomos de carbono y a los radicales alquílicos de cadena ramificada que contienen de 3 a 4 átomos de carbono o incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, etcétera;

15.

La expresión "alcoxilo inferior", tal como aquí se usa, se aplica a los radicales alcoxicos, tanto lineales como ramificados, que contienen de 1 a 4 átomos de carbono e incluye metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, etcétera.

20.

- La expresión "alcanoiloxilo inferior", tal como aquí se usa, se aplica a los radicales alcanoiloxílicos, tanto de cadena lineal como ramificada, que contienen de 2 a 6 átomos de carbono e incluye acetoxilo, propioniloxilo, hexanoiloxilo, etcétera.
- 25.

La expresión "halo", tal como aquí se usa, se aplica a los halógenos e incluye flúor, cloro, bro-



mo y yodo.

710544

Los compuestos de la fórmula I son aptos para formar sales de adición de ácido con ácidos farmacéuticamente aceptables. Estas sales de adición de ácido se incluyen en el ámbito de este invento.

5. Las sales de adición de ácido se preparan haciendo reaccionar la respectiva forma de base del compuesto de la fórmula I con uno o dos equivalentes en esencia (según el número de nitrógenos básicos en el compuesto), o de preferencia con un exceso, del ácido apropiado en un disolvente orgánico (por ejemplo, éter o una mezcla de etanol y éter). Estas sales, cuando se administran a los mamíferos, tienen las mismas actividades farmacológicas que las bases respectivas. Para muchos fines es preferible administrar las sales más bien que los compuestos en forma de base. Entre las sales de adición de ácido aptas para este fin figuran sales como el sulfato, el fosfato, el lactato, el tartrato, el maleato, el citrato, el bromhidrato y el clorhidrato.
10. Tanto los compuestos en forma de base como las sales tienen la ventaja destacada de poseer un nivel de toxicidad relativamente bajo.
15. También se incluyen en este invento los isómeros estereoquímicos de los compuestos de la fórmula I que resultan de centros asimétricos contenidos en ellos. Estas formas isoméricas pueden prepararse por diversos métodos y se purifican con facilidad mediante cristalización o cromatografía.
20. Se incluyen también los isómeros ópticos

25. Se incluyen también los isómeros ópticos

410544



individuales, los cuales pueden separarse mediante cristalización fraccionada de las sales diastereoisoméricas formadas de ellos, por ejemplo con ácido D- o L-tartárico o ácido D-(+)-alfa-bromocanfo-sulfónico.

5.

La útil actividad antidepresora de los compuestos I y sus sales de adición de ácido con ácidos farmacéuticamente aceptables puede demostrarse en pruebas farmacológicas establecidas, como, por ejemplo, las pruebas descritas por F. Hafliger y V. Burckhart en "Psycoopharmacological Agents", M. Gordon, Ed., Academic Press, Nueva York y Londres, 1964, páginas 75-83.

10.

Más específicamente, como se señala en la última referencia, las propiedades antidepresoras de un compuesto pueden demostrarse por su capacidad de antagonizar los efectos depresores de la reserpina. Además, está bien documentado que la reserpina en los animales produce una depresión modélica, la cual puede usarse para averiguar propiedades antidepresoras. En consecuencia, los compuestos de este invento antagonizan los efectos de la reserpina en los ratones a dosis que abarcan de 1 a 100 mg/kg aproximadamente.

20.

Varios de los compuestos preferidos, por ejemplo:

25.

el oxalato de 1-[2-(dimetilamino)-etil]-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol (Ejemplo 54),
el oxalato de 1-metil-1-[3-(metilamino)-propil]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]-indol (Ejemplo 55),
el clorhidrato de 1-[2-(dimetilamino)-etil]-9-etil-



410544

1-metil-1,3,4,9-tetrahidrotiopirano[3,4-b]indol
(Ejemplo 137),

5. el clorhidrato de 1,10-dimetil-1-[3-(metilamino)-propil]-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol (Ejemplo 173),

el clorhidrato de 1-(3-aminopropil)-1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol (Ejemplo 174) y el clorhidrato de N,N,1-trimetil-,13,4,9-tetrahidroindeno[2,1-c]tiopiran-1-etilamina (Ejemplo 220),

10. antagonizan los efectos de la reserpina en los ratones a dosis que abarcan de 1 a 15 mg/kg aproximadamente.

Cuando los compuestos de este invento se usan como antidepresores en los mamíferos de sangre caliente (por ejemplo, en las ratas y los ratones), se los puede usar solos o en combinación con vehículos farmacológicamente aceptables, cuya proporción se determina según la solubilidad y la naturaleza química del compuesto, la vía elegida para la administración y la práctica biológica corriente. Por ejemplo, se los puede administrar por vía oral en forma sólida que contenga tales excipientes, como almidón, lactosa, ciertos tipos de arcilla, etcétera. También se los puede administrar por vía oral en forma de soluciones o se los puede inyectar por vía parenteral. Para la administración parenteral,

15. 20. se los puede usar en forma de una solución estéril que contenga otros solutos (por ejemplo, bastante solución salina o glucosa para hacer isotónica la solución).

25. La dosis de estos agentes terapéuticos variará según la forma de administración y el compuesto

410544



- particular que se elija. Además, variará según el huésped particular en tratamiento. Por lo general, el tratamiento se inicia con pequeñas dosis, fundamentalmente menores que la dosis óptima del compuesto. Luego se aumenta la dosis en pequeños incrementos, hasta alcanzar el efecto óptimo en las circunstancias dadas. Generalmente, los compuestos de este invento se administran de la manera más deseable en un nivel de concentración que proporcione en general resultados eficaces sin causar ningún efecto secundarios pernicioso o deletéreo, y de preferencia a un nivel que se halle en la escala de 0,1 mg aproximadamente a 50 mg aproximadamente por kg y por día, aunque, como se ha indicado, pueden efectuarse variaciones. No obstante, un nivel de dosificación que se halle en la escala de 0,5 mg aproximadamente a 25 mg aproximadamente por kg y por día es lo más deseable para emplear con el fin de lograr resultados eficaces.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los ejemplos de la fórmula I en los que A es A_1 o A_2 tienen otra útil propiedad farmacológica, a saber, la de ser agentes antiulcerosos útiles. Más particularmente, dichos compuestos de este invento manifiestan actividad antiulcerosa en las pruebas farmacológicas corrientes; por ejemplo, en la prueba descrita por D.A. Brodie y L.S. Valitski, Proc. Soc. Exptl. Biol. Mod., 113, (1963), basada en la prevención de úlceras inducidas por stress.
- 20.
- 25.

Cuando estos compuestos de la fórmula I se emplean como agentes antiulcerosos, se los puede for-



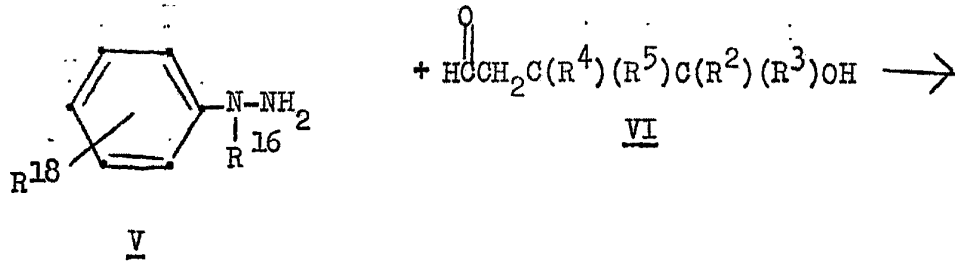
340517

mular y administrar de la misma manera que se ha descrito antes para su uso como agentes antidepresores.

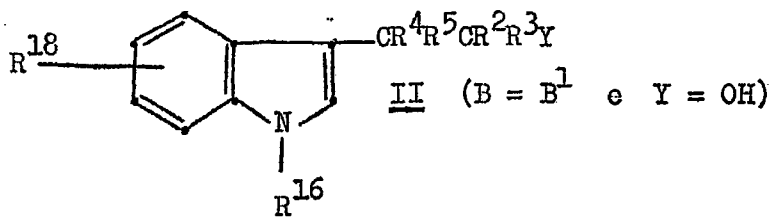
5. El material de partida de la fórmula B-CR⁴R⁵CR²R³Y (II), definida antes, que se necesita para la práctica de los procedimientos aquí expuestos es conocido o bien se prepara con facilidad por uno de los métodos siguientes, según sea la definición de B:

10. Cuando B es B¹, los materiales de partida necesarios de la fórmula II en que Y es hidroxilo, o bien son conocidos, como, por ejemplo, el triptofol, descrito por H.R. Snyder y F.J. Pilgrim, J. Am. Chem. Soc. 70, 3770 (1948), o bien pueden obtenerse por el procedimiento siguiente:

15.



20.



25.

Con preferencia a este procedimiento, se hacen reaccionar entre si fenilhidracinas de la fórmula V y el hidroxialdehido de la fórmula VI según las condi-

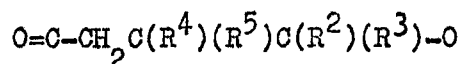


- ciones de la "Síntesis del indol de Fischer" (por ejemplo, véase P.L. Julian, E.N. Myer y H.C. Printy, "Heterocyclic Compounds", R.C. Elderfield, Ed., Vol. 3, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1952, páginas 8 a 11)
5. para formar el material de partida deseado (II, B = B¹ e Y = OH).

- Las fenilhidracinas de la fórmula V son conocidas o pueden prepararse por métodos conocidos. Un método conveniente implica la diazoación de la anilina apropiadamente substituída, para obtener el derivado diazoico respectivo. Este último compuesto se reduce luego con cloruro estannoso o sulfito sódico para formar la respectiva fenilhidracina (véase L.F. Fieser y M. Fieser, "Advanced Organic Chemistry", Reinhold Publishing Corporation, New York, 1961, pág.734).
- 10.
- 15.

- Los hidroxialdehidos de la fórmula VI son conocidos (véase, por ejemplo, "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", S. Coffey, Ed., Vol. I d, segunda edición, Elsevier Publishing Co, Amsterdam, 1965, páginas 44-49) o pueden prepararse por métodos conocidos.
- 20.

Un método conveniente implica la reducción de una lactona apropiada, de la fórmula



25. con bis-(3-metil-2-butil)-borano (H.C. Brown and D.B. Bigley, J. Am. Chem. Soc., 83, 486 -1961-), hidruro de diisobutil-aluminio (L.I. Zakharkin y I.M. Khorlina, Tetrahedron Letters, 619 -1962-) o hidruro sódico de aluminio (L.I. Zakharkin y col., Tetrahedron Letters,

410544



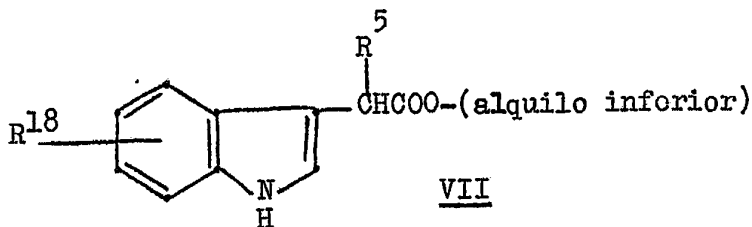
2087 -1963-). Las lactonas apropiadas que se utilizan en esta concentración, o bien se hallan disponibles en el comercio (por ejemplo, la delta-valerolactona y la alfa-metil-butirolactona) o bien están descritas, con

- 5. una diversidad de métodos para prepararla, en los manuales de química orgánica, como los textos "Methoden der Organischen Chemie", Houben-Weyl, E. Muller, Ed., vol. VI/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963, páginas 561-852, o L.F. Fieser y M. Fieser, "Advanced Organic Chemistry", citado antes.
- 10.

Alternativamente, los materiales de partida de la fórmula II en los que B es B¹, R², R³, R⁴ y R¹⁶ son hidrógeno e Y es hidroxilo pueden prepararse por reducción con hidruro de litio-aluminio (N.G. Gaylord,

- 15. "Reducción with Complex Metal Hydrides", Interscience Publishers, Inc., Nueva York, 1956, páginas 322-370) de compuestos de la fórmula VI descritos por T.Y. Shen, patente norteamericana nº 3 161 654, 15 de Diciembre de 1964:

20.



25.

donde

R⁵ y R¹⁸ tienen la misma definición que en el primer caso.

Los materiales de partida de la fórmula II

410544



- en los que B es B¹, Y es mercapto y R², R³, R⁴, R⁵, R¹⁶ y R¹⁸ tienen la misma definición que en el primer caso se obtienen por el procedimiento siguiente: El compuesto apropiado de la fórmula II (Y = OH), descrito antes,
5. se trata con tribromuro de fósforo en un disolvente inerte (por ejemplo, éter, tetracloruro de carbono, dicloruro de metileno o tolueno), para obtener el respectivo derivado de 3-(2-bromoetil)-indol. Este último compuesto se convierte luego en el material de partida
10. descado de la fórmula II (Y = SH) o de la fórmula II (Y = -S-SO₃Na o -S-SO₃K) en que B = B¹ por un procedimiento semejante al descrito por N.N. Suvorov y V.N. Buyanov, Khim. Farm. Zh., I, 4 (1967), [Chem. Abstr. 67, 73474a (1967)], para convertir 3-(2-bromoetil)-indol en indol-
15. 3-etantíol (II; B = B¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹⁶ y R¹⁹ = H o Y = SH). En consecuencia, el derivado de 3-(2-bromoetil)-indol apropiado se trata con tiosulfato sódico o potásico para lograr el respectivo derivado de beta-(3-indolil)-etil-tiosulfato sódico o potásico, respectivamente, o sea los materiales de partida descados de
20. la fórmula II (Y = -S-SO₃Na o -S-SO₃K) en que B = B¹. El tratamiento del último derivado con álcali fuerte (por ejemplo, hidróxido sódico o potásico) transforma el derivado en el respectivo derivado disulfuro de
25. bis-[omega-(3-indolil)-otilo]. La reducción de este último compuesto con hidruro de litio-aluminio da los compuestos descados de la fórmula II.

Alternativamente, el derivado tiosulfato anterior se trata con ácido (por ejemplo, soluciones



470543

acuosas diluidas de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico) para obtener directamente el último compuesto de la fórmula II.

- Cabe señalar que el procedimiento anterior
5. no es enteramente práctico para la preparación de los compuestos de la fórmula II en que Y es mercapto y $-S-SO_3Na$ o $-S-SO_3K$, mientras que R^{18} es hidroxilo o alcoilo inferior. Por este motivo, los materiales de partida preferidos de la fórmula II para la preparación definitiva de los compuestos de la fórmula I en los que R^{18} es hidroxilo o alcoilo inferior e Y es tio, $-S-SO_3Na$ o $-S-SO_3K$ son los respectivos compuestos de la fórmula II en que R^{18} es bencilo, que se preparan fácilmente por el procedimiento aquí expuesto,
 10. Cuando estos últimos compuestos se utilizan como materiales de partida de esta manera, se los somete primeramente al procedimiento (II + III \rightarrow IV), descrito más adelante. A continuación, se elimina el grupo bencilo por hidrogenación en presencia de un catalizador (por ejemplo, carbón paladiado al 10%), para obtener el respectivo compuesto de la fórmula I en que R^{18} es hidroxilo. Este último puede, si se desea, ser convertido en el respectivo compuesto de la fórmula I en que R^{18} es alcoilo inferior por medios tradicionales; por ejemplo, mediante tratamiento con el anhídrido alcánico inferior apropiado, preferentemente en presencia de piridina. Asimismo, cabe señalar que se prefiere el uso semejante de los materiales de partida de la fórmula II en que Y es hidroxilo y R^{18} es bencilo
 - 15.
 - 20.
 - 25.

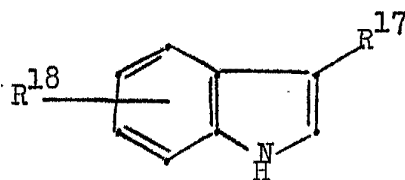
490543



loxilo para obtener el respectivo compuesto de la fórmula I en que R^{18} es hidroxilo o alcoxiloxilo inferior.

En segundo lugar, cuando se desea tener un material de partida necesario de la fórmula II en que $B = B^2$, este material de partida se consigue fácilmente a partir de un precursor respectivo de indol de la fórmula VIII en que R^{17} y R^{18} tienen la misma definición que en el primer caso.

10.



VIII

15.

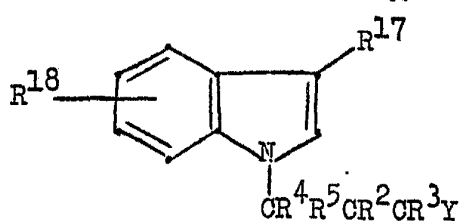
Los precursores de la fórmula VIII son bien conocidos (por ejemplo, el escatol y el 3-otilindol) o pueden prepararse a partir de indol o de derivados indólicos conocidos (por ejemplo, véase P.L. Julian y col., "Heterocyclic Compounds", R.C. Elderfield, Ed, vol. 3, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, 1952, pág. 1), según el método de R. Robinson y col., descrito en la patente norteamericana nº 2 407 452, publicada el 10 de Septiembre de 1946.

25.

El precursor de indol (VIII) se convierte luego en el material de partida deseado de la fórmula II en que $B = B^2$ y $R^2, R^3, R^4, R^5, R^{17}$ y R^{18} tienen la misma definición que en el primer caso, mientras que Y es hidroxilo, mercapto, $-S-SO_3Na$ o $-S-SO_3K$.



410544



II (B = B²)

5.

Esta conversión puede llevarse a cabo por varios métodos. Un método general implica hacer reaccionar el derivado lítico apropiado del precursor de

10.

indol (VIII) con óxido de etileno o un óxido de etileno apropiado substituído por alquilo inferior, para obtener el respectivo compuesto deseado de la fórmula II en que Y es hidroxilo. El compuesto deseado se obtiene también tratando el precursor de indol (VIII)

15.

apropiado con el derivado apropiado de óxido de etileno, según el procedimiento de M. Julia y col., Bull. Soc. Chim. Fr., 2291 (1966).

20.

Los óxidos de etileno substituídos por alquilo inferior se preparan por métodos conocidos; por ejemplo, véase V. Franzen y H.E., Driesen, Chem. Ber., 96, 1881 (1963).

25.

Un método alternativo para la preparación del material de partida necesario de la fórmula II (B = B²) en que R² y R³ son hidrógeno implica tratar el precursor de indol (VIII) con un éster alquílico inferior de ácido alfa-haloacético, de la fórmula LCR⁴R⁵COO-(alquilo inferior), donde L es halo y R⁴ y R⁵ tienen la misma definición que en el primer caso, en presencia de un aceptor de protones apropiado y utili-

410544



- zando de preferencia para la reacción un disolvente inerte. Los ésteros alquílicos inferiores de ácido alfa-haloacético son bien conocidos; por ejemplo, véase "Rodd's Chemistry of the Carbon Compounds", S. Coffey, Ed., vol. 1c, 2ª. edición, Elsevier Publishing Co., Amsterdam 1965, páginas 201-205. Los aceptores de protones apropiados incluyen el hidruro sódico, los carbonatos de metal alcalino y la trietilamina. Los disolventes inertes apropiados incluyen el tetrahidrofurano, el benceno, el tolueno y la dimetilformamida.

- Las condiciones preferidas para la N-alquilación incluyen el uso de hidruro sódico como aceptor de protones y la N,N-dimetilformamida o el tetrahidrofurano como disolvente inerte. Aunque la temperatura óptima y el tiempo de reacción variarán según los reactivos que se empleen, la reacción se realiza generalmente al punto de ebullición de la mezcla reaccional, por un período de 30 minutos a 48 horas.

- El derivado de éster alquílico inferior de ácido indol-1-acético obtenido mediante la reacción anterior de N-alquilación se hidroliza seguidamente, de preferencia con una solución de hidróxido potásico en metanol-agua, para obtener el respectivo derivado de ácido indol-1-acético, el cual, al ser reducido con hidruro de litio-aluminio, proporciona el material de partida deseado de la fórmula II ($B = B^2$) en que R^2 y R^3 son hidrógeno e Y es hidroxilo.

En otra alternativa, el último derivado de ácido indol-1-acético puede también hacerse reaccionar

410544



con dos equivalentes de un reactivo de Grignard de alquilo inferior (por ejemplo, bromuro de metil-magnesio), para obtener, después de hidrólisis del derivado de magnesio-halógeno, el compuesto respectivo deseado de la

- 5. fórmula II ($R^2 = R^3 =$ alquilo inferior e $Y =$ hidroxilo); véase L.F. Fieser y M. Fieser, "Advanced Organic Chemistry", Reinhold Publishing Corp., Nueva York, 1961, pág. 272.

- 10. Cuando se desean los materiales de partida respectivos de la fórmula II ($B = B^2$) en que X^1 es mercapto, $-S-SO_3Na$ o $-S-SO_3K$, se emplea un procedimiento semejante al descrito por N.N. Suvorov y V.N. Buyanov, citados antes. Más particularmente, el material de partida en cuestión de la fórmula II ($B = B^2$) en que Y es hidroxilo se trata con tribromuro de fósforo en un disolvente inerte (por ejemplo, éter o tetracloruro de carbono), seguido por tratamiento del producto con tiosulfato sódico o potásico, para formar el respectivo derivado de beta-(1-indolil)-etil-tiosulfato sódico o potásico, respectivamente, o sea el material de partida deseado de la fórmula II ($Y = -S-SO_3Na$ o $-S-SO_3K$) en que $B = B^2$. El tratamiento de este último producto con álcali fuerte (por ejemplo, hidróxido sódico o potásico) da el respectivo derivado disulfuro de bis-[omega-(indolil)-etilo]. Por último, la reducción de este último compuesto con hidruro de litio-aluminio da el material de partida deseado de la fórmula II en que Y es mercapto.

Alternativamente, el derivado tiosulfato an-

410044



terior se trata con ácido (por ejemplo, soluciones acuosas diluidas de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico) para obtener directamente el último compuesto de la fórmula II.

5. En otra alternativa, los últimos materiales de partida de la fórmula II ($B = B^2$) en que R^2 y R^3 son hidrógeno e Y es mercapto se preparan exodando el compuesto respectivo de la fórmula II en que Y es hidroxilo, descrito antes, con N,N-diciclohexil-carbodiimida y sulfóxido de dimetilo, en presencia de un ácido apropiado (por ejemplo, ácido trifluoroacético); véase K.E. Pfitzner y J.G. Moffat, J. Amer. Chem. Soc., 87, 5670 (1965), para obtener el derivado aldehídico correspondiente. El mismo derivado aldehídico se obtiene también por
10. N-alquilación del precursor de indol VIII apropiado con un derivado apropiado de alfa-halo-acetaldehído (véase "Rodd's Chemistry of the Carbon Compounds", citado antes, vol. Ic, pág. 24-26), según las condiciones descritas antes para la N-alquilación con ésteres alquílicos inferiores de ácido alfa-haloacético.
15. Este último derivado aldehídico se convierte en su respectivo derivado gem-ditiol con sulfuro de hidrógeno, que se reduce con hidruro de litio-aluminio según el método de T.L. Cairns y col., J. Amer. Chem. Soc., 74, 3982 (1952), para obtener el material de partida deseado de la fórmula II en que B es B^2 , R^2 y R^3 son hidrógeno e Y es mercapto.
- 20.
- 25.

Cabe señalar también aquí que los procedimientos anteriores pueden no resultar enteramente prácticos



- para la preparación de los compuestos de la fórmula II en los que Y es hidroxilo, mercapto, $-S-SO_3Na$ o $-S-SO_3K$ y R^{19} es hidroxilo o alcanciloxilo inferior. Por este motivo, los precursores de indol (VIII) preforidos para la
5. preparación definitiva de los compuestos de la fórmula I en que R^{18} es hidroxilo o alcanciloxilo inferior son los de la fórmula VIII en que R^{18} es benciloxilo; es decir, un hidroxilo con un grupo bencilico protector u otro grupo protector adecuado (véase J.F.W. MaOmic, "Advances in Organic Chemistry", vol. 3, R.A. Raphael y col., ed. Interscience Publishers, Nueva York, 1963, pág. 191-294). Después de las transformaciones apropiadas que se describen más abajo, se desdobra el grupo benciloxílico por hidrogenación en presencia de un catalizador
10. (por ejemplo, carbón paladiado al 10%) inmediatamente antes de obtener el compuesto respectivo descado de la fórmula I en que R^{18} es hidroxilo. Este último compuesto puede ser convertido, si se desea, en el respectivo compuesto de la fórmula I en que R^{18} es alcanciloxilo
15. inferior por medios tradicionales; por ejemplo, mediante tratamiento con el anhídrido alcánico inferior apropiado, de preferencia en presencia de piridina.
- 20.

En tercer lugar, los materiales de partida necesarios de la fórmula II en que $B = B^3$ son conocidos o se preparan con facilidad. Más específicamente, el material de partida de la fórmula II inden-3-etanol

25. es bien conocido y su síntesis por una variedad de métodos ha sido ya informada; por ejemplo, véase G.R. Clemo y col., J. Chem. Soc., 863 (1951) y F.H. Howoll



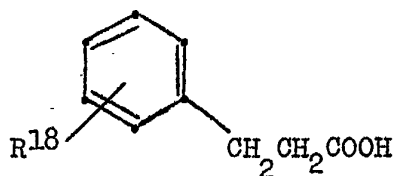
41004

y D.A.H. Taylor, J. Chem. Soc., 3011 (1957). Para la preparación de este material de partida, así como de otros materiales de partida necesarios de la fórmula II ($B = B^3$) en que Y es hidroxilo, son convenientes los dos procedimientos generales que siguen.

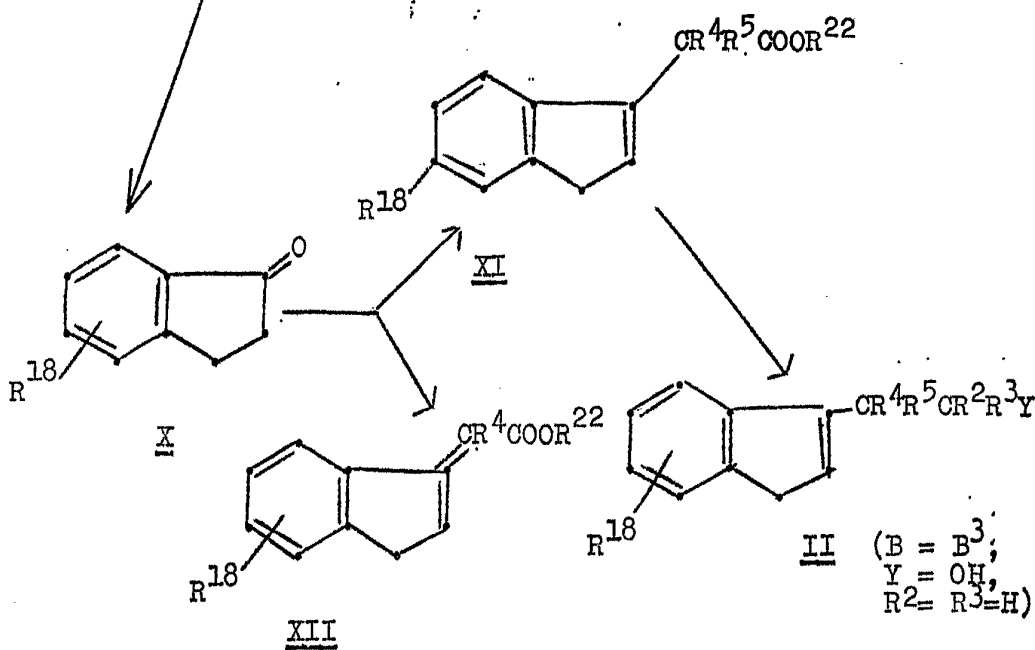
5.

El primer procedimiento para este material de partida necesario de la fórmula II se ilustra así:

10.



15.



20.

25.

Con preferencia a este primer procedimiento, la ciclización del derivado apropiado de ácido fenilpropiónico (IX) (véase "Chemistry of Carbon Compounds",

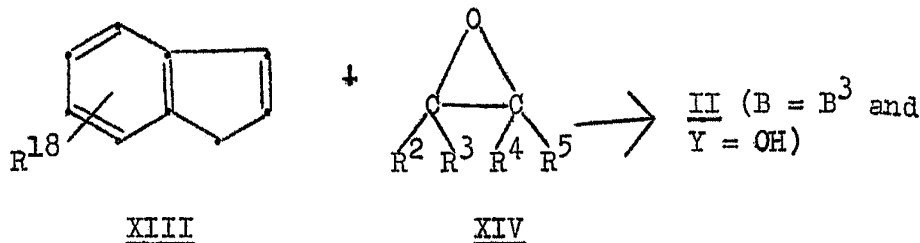
410544



- vol. III A, E.H. Rodd, ed., Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1954, pág. 593-598) se realiza por tratamiento con un ácido (por ejemplo, ácido fluorhídrico anhidro) según las condiciones descritas por J.A. Elvidge y R.G. Foster, J. Chem. Soc., 590 (1963), para obtener
5. la respectiva indanona de la fórmula X. Este último compuesto se trata con el reactivo de Reformatskii, apropiado de la fórmula $LCR^4R^5COOR^{22}$ en que L es bromo o cloro, R^{22} es alquilo inferior y R^4 y R^5 tienen la
10. misma definición que se les ha atribuido antes, seguido por deshidratación del producto (véase "Organic Reactions", vol. 1, R. Adams y col., edit., John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, 1942, pág. I y K. Brewster y col., J. Chem Soc., 941 (1972), para obtener el éster
15. "endo" XI o una mezcla de él con el éster "exo" XII en el caso de que R^5 sea hidrógeno. El éster XI o la mezcla de los últimos ésteres se reduce luego por medio de hidruro de litio-aluminio, y el compuesto deseado de la fórmula II ($B = B^3$, $Y = OH$ y R^2 y $R^3 = H$)
20. se separa del producto de la reacción por medios convencionales, como cromatografía o recristalización.

El segundo procedimiento para el material de partida necesario de la fórmula II de que aquí se trata se ilustra así:

25.





- Con preferencia a este segundo procedimiento, el derivado indénico apropiado de la fórmula XIII ("Chemistry of the Carbon Compounds", vol. III B, citado antes, 1956, pág. 1256-1261, A. Panetta y S.C. Bunce, J. Org. Chem., 4859 (1961) y M.L. Tamayo y N.D. Robles, Anales Real Soc. Espan. Fis y Quim., 52B, 117 -1956- [Chem. Abst., 50, 14676 -1956-]) se convierte en su respectivo derivado lítico por tratamiento con butil-litio en tetrahidrofurano. El derivado lítico respectivo se trata luego con óxido de etileno o un óxido de etileno de la fórmula XIV substituído por alquilo inferior, para conseguir el material de partida deseado de la fórmula II en que Y es hidroxilo. Los materiales de partida deseados pueden obtenerse también tratando el derivado indénico apropiado de la fórmula XIII con el derivado apropiado de óxido de etileno (XIV) según el procedimiento de M. Julia y col., Bull. Soc. Chim. Fr., 2291 (1966), para hacer reaccionar óxido de etileno con indol.
20. Los óxidos de etileno substituídos por alquilo inferior se preparan por métodos conocidos; por ejemplo, véase V. Franzen y H.E. Drieson, Chcm. Ber., 96, 1881 (1963).
25. Los materiales de partida de la fórmula II en que Y es mercapto, $-S-SO_3Na$ o $-S-SO_3K$ y B es B^3 se obtienen por el procedimiento siguiente: El compuesto apropiado de la fórmula II (B = B^3 o Y = OH), descrito antes, se trata con tribromuro de fósforo en un disol-

410544



- vente inerte (por ejemplo, éter o tetracloruro de carbono) para obtener el respectivo derivado de 3-(2-bromoetil)-indeno. En el caso de que Y sea hidroxilo y R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^{18} sean hidrógeno, el respectivo derivado de 3-(2-bromoetil)-indeno obtenido es el propio 3-(2-bromoetil)-indeno, descrito también por R. Clomo y col., 863 (1951). El derivado de 3-(2-bromoetil)-indeno así obtenido se convierte luego en el material de partida restante deseado de la fórmula II por un procedimiento semejante al descrito por N.N.Suvorov y V.N. Buyanov, Khim.,-Farm. Zh., I (1967), [Chem. Abstr. 67, 73474a (1967)], para convertir 3-(2-bromoetil)-indol en indol-3-etantiol. En consecuencia, el derivado apropiado de 3-(2-bromoetil)-indeno se trata con tiosulfato sódico y potásico, para obtener el respectivo derivado de beta-(3-indenil)-etil-tiosulfato sódico o potásico, respectivamente, o sea los materiales deseados de la fórmula II en los que B es B^3 e Y es $-S-SO_3Na$ o $-S-SO_3K$. El tratamiento consecutivo de este último derivado con álcali fuerte (por ejemplo, hidróxido sódico o potásico) transforma el derivado en el respectivo derivado disulfuro de bis-[omega-(3-indenil)-etilo]. La reducción de este último compuesto con hidruro de litio-aluminio da el compuesto respectivo deseado de la fórmula II ($B = B^3$ e $Y = SH$).
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

En alternativa, el derivado tiosulfato anterior se trata con ácido (por ejemplo, soluciones acuosas diluídas de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico) para obtener directamente el úl-

410544



timo compuesto de la fórmula II.

- Asimismo cabe señalar que el procedimiento anterior puede no resultar enteramente práctico para la preparación de los compuestos de la fórmula II en que Y es mercapto y R^{18} es hidroxilo o alcanciloxilo inferior.
5. Por este motivo, los materiales de partida preferidos de la fórmula II para la preparación definitiva de los compuestos de la fórmula I en que R^{18} es hidroxilo o alcanciloxilo inferior y X es tio son los respectivos compuestos de la fórmula II en que R^{18} es benciloxilo, o sea un hidroxilo con un grupo bencilico protector u otro grupo protector apropiado (véase J.F. McOmie, citado antes).
- 10.

- Quando los últimos compuestos se usan como
15. materiales de partida de esta manera, se los somete primoramente al procedimiento (II + III \rightarrow IV), descrito más abajo. A continuación se desdobla el grupo benciloxílico por hidrogenación en presencia de un catalizador (por ejemplo, carbón paladiado al 10%) inmediatamente antes de obtener el compuesto deseado
20. de la fórmula I en que R^{18} es hidroxilo. Este último se convierte, si se desea, en el respectivo compuesto de la fórmula I en que R^{18} es alcanciloxilo inferior por medios tradicionales; por ejemplo, mediante tratamiento
25. con el anhídrido alcancico inferior apropiado, preferentemente en presencia de piridina.

Asimismo cabe señalar que se prefiere también el uso semejante de los materiales de partida de la fórmula II ($B = B^3$) en que Y es hidroxilo y R^{18} es



benciloxilo para obtener el compuesto respectivo de la fórmula I en que R^{18} es hidroxilo o alcanoiloxilo inferior.

5. Al realizar la condensación (II + III \rightarrow IV) es generalmente ventajoso utilizar cantidades esencialmente equimolares del material de partida de la fórmula II y el compuesto aminocetónico de la fórmula III en presencia de un catalizador ácido.

10. De ordinario se emplea un disolvente como medio de reacción para la condensación. Los disolventes apropiados incluyen los hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno o tolueno), los éteres y los éteres cíclicos (por ejemplo, éter dietílico, dioxano o tetrahidrofurano), los hidrocarburos halogenados (por ejemplo, dicloruro de metileno o tetracloruro de carbono), etcétera. El benceno y el tolueno son especialmente convenientes y prácticos para este uso. Puede usarse para esta condensación una variedad de catalizadores ácidos apropiados; por ejemplo, el tipo de catalizador utilizado en una reacción de Friedel-Crafts, o sea ácido p-toluensulfónico, cloruro de aluminio, pentóxido de fósforo, trifluoruro de boro, cloruro de zinc, ácido clorhídrico, ácido perclórico, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, etcétera. El ácido p-toluensulfónico, el cloruro de aluminio, el trifluoruro de boro y el pentóxido de fósforo se incluyen entre los catalizadores ácidos preferidos. La cantidad de catalizador ácido utilizada no es especialmente crítica y puede abarcar de 0,01 equivalentes molares a 100 equivalentes
- 15.
- 20.
- 25.

410544



- tos molares; no obstante, se prefiere por lo general una escala de 0,1 a 10 equivalentes molares. Asimismo cabe señalar que cuando los reactivos II y/o III contienen nitrógenos básicos (distintos del nitrógeno indólico), la cantidad de catalizador ácido empleada debe hallarse en exceso sobre la necesaria para neutralizar dichos nitrógenos. El tiempo de la reacción puede abarcar de 10 minutos a 60 horas y la escala preferida es de 1/2 hora a 24 horas. La temperatura de la reacción puede hallarse entre -20°C y el punto de ebullición de la mezcla reaccional. La escala preferida de temperatura es la de 20 a 160°C.
- 5.
- 10.

- Seguidamente se expone una descripción más detallada de la definición de los compuestos anteriores de la fórmula IV y una descripción de su transformación ulterior en los derivados de indol e indeno fundidos de la fórmula I y sus respectivos tioendógos. Por conveniencia, estas descripciones están clasificadas en secciones según el grupo elegido para Z en el intermediario de la fórmula IV.
- 15.
- 20.

a) Preparación de los compuestos de la fórmula IV

(Z = Alk-NR⁶R⁷ = compuestos de la fórmula I)

- Los materiales de partida descritos antes de la fórmula II en que B, R², R³, R⁴, R⁵ e Y están definidos como en el primer caso se condensan en presencia de un catalizador ácido con una aminocetona de la fórmula R¹CO-Alk-NR⁶R⁷ (donde R¹, Alk, R⁶ y R⁷ tienen la misma definición que en el primer caso) para obtener directamente los compuestos de la fórmula I
- 25.

410544



de este invento.

Las aminocetonas necesarias para esta reacción son conocidas (por ejemplo, la 1-dimetilamino-3-butanona y la 1-metilamino-3-pentanona; véase F.F.

5. Blicke, citado antes) o pueden prepararse por procedimientos conocidos; por ejemplo, véase "Methoden der Organischen Chemie", citado antes, vol. XI/I, 1957, pág. 58-62, 285-289 y 508-509.

10. Al realizar esta condensación resulta, por lo general ventajoso utilizar cantidades fundamentalmente equimolares del material de partida de la fórmula II y de la aminocetona, en presencia de un catalizador ácido. En esta condensación particular, la cantidad que se debe emplear de dicho catalizador ácido
15. se halla generalmente entre más o menos 1,01 y 100 equivalentes molares respecto a la cantidad de aminocetona reactiva, y se prefiere una escala de 1,05 a 10 equivalentes molares. Debe señalarse que el límite inferior de la cantidad de catalizador ácido empleada depende
20. del número de nitrógenos básicos existentes en la aminocetona; por ejemplo, si R^6 y R^7 de la aminocetona, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un radical piperacínico (o sea si se hallan presentes dos nitrógenos básicos), debe usarse
25. un mínimo de 2,01 equivalentes molares de catalizador ácido. Optativamente, pueden emplearse las sales de adición de ácido de dichas aminocetonas; por ejemplo, el clorhidrato o la sal sulfato. En este caso la cantidad de catalizador ácido puede ser de 0,01 a 100



- equivalentes molares, y preferentemente de 0,1 a 10 equivalentes molares. El trifluoruro de boro es un catalizador ácido preferido para esta condensación. La reacción puede efectuarse convenientemente y con ventaja sin disolvente, aunque puede usarse un disolvente de punto de ebullición alto (por ejemplo, tolueno, o-xileno o éter isobutílico). Cuando se omite el disolvente, resulta deseable calentar los reactivos hasta una fusión y agitar esta fusión en una atmósfera inerte (por ejemplo, de nitrógeno o helio). El tiempo de reacción y la temperatura dependen de los reactivos particulares empleados y pueden variarse.
- 5.
- 10.

El tiempo de reacción más conveniente es el de media hora a 48 horas, y preferentemente de media hora a 4 horas; y la temperatura de reacción de 20 a 200°C, preferentemente 60 a 140°C. La reacción se realiza preferentemente en cada caso individual a la temperatura más baja con la cual la reacción se desarrolla lisa y llanamente con un mínimo de descomposición.

15.

20. En el caso de que el material sea uno de la fórmula II en que Y es $-S-SO_3Na$ o $-S-SO_3K$, resulta preferible tener a lo menos un equivalente de agua en la mezcla reaccional. Esta agua puede añadirse directamente a la reacción o puede estar incluida como parte del catalizador ácido. Ejemplos del último caso son cuando se emplea como catalizador ácido el ácido p-toluensulfónico que contiene agua de cristalización o el ácido clorhídrico concentrado.
- 25.

710544



b) Preparación y transformación de intermediarios de
la fórmula IV ($Z = \text{COOR}^{19}$ y $\text{Alk}^1\text{-COOR}^{19}$)

5. Los intermediarios de la fórmula IV ($Z =$
 COOR^{19} y $\text{Alk}^1\text{-COOR}^{19}$, donde R^{19} es hidrógeno o alquilo
inferior y Alk^1 tiene la misma definición que en el
primer caso) se obtienen fácilmente por medio de la
condensación ($\text{II} + \text{III} \rightarrow \text{IV}$), utilizando cetoácidos o
10. cetoésteres de la fórmula III, $\text{R}^1\text{CO-Z}$ (donde R^1 tiene
la misma definición que en el primer caso y Z es COOR^{19}
o $\text{Alk}^1 - \text{COOR}^{19}$, según se ha definido antes), junto con
el material de partida de la fórmula II.

15. En este procedimiento se obtienen rendimien-
tos de producto generalmente comparables cuando se usa
el cetoácido o cuando se usa el respectivo cetoéster.
No obstante, en el caso de que se desee preparar un com-
puesto de la fórmula IV en que Z sea $\text{Alk}^1\text{COOR}^{19}$ (donde
 Alk^1 es CR^8R^9 y R^{19} es hidrógeno), o sea un intermediario
ácido de la fórmula IV, es preferible condensar primera-
mente el beta-cetoéster apropiado de la fórmula III más
20. bien que el respectivo beta-cetoácido, y luego hidrolizar
el producto estérico resultante, para obtener el
compuesto ácido deseado.

25. Además, en la práctica general de este inven-
to suele resultar más conveniente preparar los compues-
tos ácidos de la fórmula IV por el uso del cetoéster en
lugar del cetoácido en este procedimiento y luego
hidrolizar el producto estérico resultante para formar
el ácido deseado; el motivo es simplemente que los ceto-
ésteres son, por lo general, de aseguibilidad más fácil

410544



tanto en el aspecto comercial como en el sintético.

5. Los compuestos de la fórmula IV en que Z es COOR¹⁹ o Alk¹COOR¹⁹ (donde Alk¹ tiene la misma definición que en el primer caso y R¹⁹ es alquilo inferior), o sea los intermediarios estéricos de la fórmula IV, se convierten con facilidad en sus respectivos ácidos de la fórmula IV por tratamiento con un agente hidrolizante (por ejemplo, un álcali apropiado, lo que incluye el hidróxido potásico o el carbonato sódico), en metanol acuoso o etanol acuoso, o mediante tratamiento con yoduro de litio en un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo, colidina); véase L.F. Fieser y M. Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, 1967, pág. 615-617.
- 10.
- 15.

20. Los alfa-, beta-, gamma- y delta-cetoácidos y -cetoésteres de la fórmula II son conocidos (por ejemplo, el piruvato de etilo, el ácido levulínico, el alfa,alfa-dimetilacetoacetato de etilo y el ácido beta,beta-dimetil-levulínico) o pueden prepararse por métodos conocidos, descritos en los textos generales de química orgánica. Por ejemplo, una sinopsis comprensiva de las propiedades y la preparación de dichos alfa-, beta-, gamma- y delta-cetoácidos y -cetoésteres puede hallarse en "Rodd's Chemistry of the Carbon Compounds", citado antes, vol. Id, pág. 226-274.
- 25.

Estos ácidos y ésteres intermediarios de la fórmula IV se transforman luego en compuestos de la fórmula I en los que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y X tienen



5. la misma definición que en el primer caso y $-Alk-NR^6R^7$ es un amino-alquilo (inferior) en el que Alk es CH_2 o Alk^1-CH_2 (donde Alk^1 tiene la misma definición que en el primer caso y R^6 y R^7 tienen la misma definición que en el primer caso). Esta transformación se realiza por amidación, reducción y, si se desea y es preciso, N-alquilación del nitrógeno indólico para los compuestos de la fórmula I en que A es A^1 .

10. En el caso de emplearse el intermediario ácido de la fórmula IV, se somete dicho ácido a amidación por tratamiento con un cloroformiato de alquilo inferior (de preferencia, cloroformiato de etilo), en presencia de trietilamina, lo que da el respectivo anhídrido mixto, el cual se convierte por tratamiento con la amina apropiada de la fórmula HNR^6R^7 en que R^6 y R^7 tienen la misma definición que en el primer caso (por ejemplo, amoníaco, metilamina o dimetilamina), para obtener la amida respectiva de la fórmula IV en que Z es $CONR^6R^7$ o $Alk^1CONR^6R^7$ (donde Alk^1 , R^6 y R^7 tienen el mismo significado que en el primer caso).

15.

20.

25. En alternativa, estas últimas amidas se obtienen también por tratamiento de los intermediarios estéricos de la fórmula IV, descritos antes, con la amina apropiada, según métodos de amidación conocidos; por ejemplo, véase A.L.F. Bochwitz en "The Chemistry of Amides", J. Zilicky, ed., Interscience Publishers, Nueva York, 1970, pág. 96-105.

Las amidas así obtenidas se tratan luego

410544



- con un agente reductor (por ejemplo, un hidruro metálico complejo apropiado) para obtener los compuestos descados de la fórmula I. Ejemplos de hidruros metálicos complejos apropiados son el hidruro de litio-aluminio, hidruro de litio-aluminio/cloruro de aluminio, hidruro de aluminio, cloruro de aluminio, diborano y borohidruro sódico/cloruro de aluminio. Se prefiere el hidruro de litio-aluminio.
- 5.
10. Dos aspectos de esta última reducción de las amidas son dignos de nota. El primer aspecto se refiere a la reducción de dichas amidas de la fórmula IV en que Z es CONR^6R^7 o $\text{Alk}^1\text{-CONR}^6\text{R}^7$ (donde Alk^1 tiene la misma definición que en el primer caso, R^6 es hidrógeno y R^7 es alquilo inferior), o sea amidas secundarias, convirtiéndolas en sus respectivos compuestos de la fórmula I, o sea en aminas secundarias. En este caso figura entre los procedimientos preferidos una modificación del proceso anterior de la manera siguiente: el ácido o éster intermediario de la fórmula IV citado antes se hace reaccionar con una amina de la fórmula HNR^6R^7 (donde R^6 es bencilo y R^7 es alquilo inferior) correspondiente al R^7 de la amina deseada. Esta etapa se realiza según el procedimiento de amidación descrito antes. La amida resultante se reduce luego con un hidruro metálico complejo según los métodos anteriores.
- 15.
- 20.
- 25.
- A continuación se desdobla el grupo bencílico por hidrogenólisis en presencia de un catalizador (de preferencia, carbón, paladiado al 10%), para obtener los compuestos amínicos secundarios de la fórmula I descados.

410544



El segundo aspecto se refiere a una modificación más general para la reducción de dichas aminas de la fórmula IV en que Z es CONR^6R^7 o $\text{Alk}^1\text{-CONR}^6\text{R}^7$ (donde Alk^1R^6 y R^7 tienen la misma definición que en el primer caso).

5. Esta modificación es aplicable a la reducción de las amidas terciarias, secundarias y primarias y es una modificación preferida para la reducción de las dos últimas. Al llevar a la práctica esta modificación, la citada amida de la fórmula IV se trata con fluoroborato de trietiloxonio (véase R.F. Borch, Tetrahedron Letters, nº 1, 61 -1968-) o con sulfato de dimetilo (véase H. Brederick y col., Chem. Ber., 98, 2754 -1965-), en un disolvente inerte (por ejemplo, ácloruro de metileno), con lo cual se obtiene el respectivo fluoroborato de iminoéter o la respectiva sal sulfato de metilo, respectivamente. La reducción ulterior de la sal así obtenida con un hidruro metálico complejo según el método que se ha descrito antes para reducir las amidas da los compuestos deseados de la fórmula I. Alternativamente, dicho fluoroborato o sal sulfato de metilo, derivados de una amida secundaria o primaria, pueden descomponerse por tratamiento con base (por ejemplo, con solución de hidróxido sódico al 10% o trietilamina), para obtener el respectivo derivado iminoctéreo, el cual se reduce luego de la misma manera al compuesto deseado de la fórmula I.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Alternativamente, el compuesto de la fórmula I del grupo anterior en que A es A^1 (donde R^1R^6 es



- alquilo inferior) se prepara sometiendo el ácido o éster intermediario de la fórmula IV ($A = A^1$ en la que $R^{16} = H$) a N-alquilación por tratamiento con un exceso molar del agente alquilante apropiado (por ejemplo, un haluro de alquilo inferior) en un disolvente inerte y en presencia de un aceptor de protones. Los disolventes inertes apropiados incluyen el tetrahidrofurano, el benceno, el tolueno y la dimetilformamida.
5. Los aceptores de protones apropiados incluyen el hidruro sódico, el carbonato de metal alcalino y la trietilamina. Las condiciones preferidas para efectuar esta N-alquilación incluyen el uso de hidruro sódico como aceptor de protones y de tetrahidrofurano como disolvente inerte. Aunque la temperatura óptima y el tiempo de reacción variarán según los reactivos que se empleen, la reacción se realiza por lo general al punto de ebullición de la mezcla reaccional y por un período de 30 minutos a 48 horas.
- 10.
- 15.

- De esta manera se obtienen los respectivos derivados N-alquilados de los derivados ácidos y estéricos anteriores de la fórmula IV ($A = A^1$ en la que $R^{16} = H$). Luego se someten estos derivados a las etapas de amidación y reducción según las condiciones que se han descrito antes en esta sección, para formar los compuestos descritos de la fórmula I en que A es A^1 en la que R^{16} es alquilo inferior.
- 20.
- 25.

Aunque la secuencia anterior de etapas para la conversión de los intermediarios ácidos y estéricos de la fórmula IV ($B = B^1$ en la que $R^{16} = H$) en los

410544



- compuestos respectivos de la fórmula I es conveniente y eficaz, un cambio en el orden de las etapas, en virtud del cual las amidas de la fórmula IV ($B = B^1$ en la que $R^{16} = H$) se tratan con un haluro orgánico apropiado según las condiciones de N-alquilación descritas antes, seguido por reducción con un hidruro metálico complejo, tal como se ha descrito antes, proporciona también los compuestos anteriores deseados de la fórmula I en que A es A^1 en la que R^{16} es alquilo inferior.
- 5.
10. Cuando se apliquen las etapas mencionadas antes a la preparación de compuestos de la fórmula I en que R^{18} sea hidroxilo o alcanciloxilo inferior, resulta preferible usar intermediarios respectivos en los que R^{18} sea benciloxilo, seguido por las transformaciones apropiadas, tal como se ha señalado antes, para obtener los compuestos deseados de la fórmula I.
15. c) Preparación y transformación de intermediarios de la fórmula IV ($Z = \text{CONR}^6\text{R}^7$ y $\text{Alk}^1\text{-CONR}^6\text{R}^7$)
20. Los intermediarios de la fórmula IV en que Z es CONR^6R^7 y $\text{Alk}^1\text{-CONR}^6\text{R}^7$ (donde R^6 , R^7 y Alk^1 tienen la misma definición que en el primer caso), descritos en la sección anterior, se obtienen también directamente utilizando los materiales de partida apropiados de la fórmula II y alfa-, beta-, gamma- o delta-cetoamidas de la fórmula $\text{R}^1\text{-C}^{\text{O}}\text{-Z}$ en las que R^1 tiene la misma definición que antes y Z es CONR^6R^7 o $\text{Alk}^1\text{-CONR}^6\text{R}^7$ (donde Alk^1 , R^6 y R^7 tienen la misma definición que antes). Las cetoamidas necesarias para esta condensación, o bien son conocidas (como, por ejemplo, la piruvamida
- 25.



410544

o la alfa, alfa-dimetilacetoacetamida), o bien pueden prepararse por métodos conocidos (por ejemplo, véase "Rodd's Chemistry of the Carbon Compounds", citado antes, vol. 1a, pág. 226-274.

5. Luego se transforman estas amidas de la fórmula IV, por el procedimiento de reducción descrito antes, en los compuestos de la fórmula I en que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y X tienen la misma definición que en el primer caso y -Alk-NR⁶R⁷ es amino-alquilo (inferior)
10. (donde Alk es CH₂) o Alk¹-CH₂ (donde Alk¹ tiene la misma definición que en el primer caso) y R⁶ y R⁷ tienen la misma definición que en el primer caso.
- d) Preparación y transformación de intermediarios de la fórmula IV (Z = CH₂OCOR²⁰ y Alk¹-CH₂OCOR²⁰)
15. Los intermediarios de la fórmula II en los que Z es CH₂OCOR²⁰ y Alk¹-CH₂OCOR²⁰ (donde Alk¹ y R²⁰ tienen la misma definición que en el primer caso) se obtienen cuando se condensa un material de partida de la fórmula II con un éster de ácido alcanoico inferior y alcohol cetónico de la fórmula R¹COCH₂OCOR²⁰ o R¹CO-Alk¹-CH₂OCOR²⁰ (donde R¹, Alk¹ y R²⁰ tienen la misma definición que en el primer caso) en presencia de un catalizador ácido apropiado y según las condiciones descritas antes para la condensación (II + III → IV). Los
20. ésteres alquílicos inferiores de alcohol cetónico, o bien son conocidos (como, por ejemplo, el acotato de acetonoilo o la 5-acetoxi-pentan-2-ona), o bien pueden prepararse por métodos conocidos (por ejemplo, véase "Rodd's Chemistry of the Carbon Compounds", citado an-
- 25.

410544



tes, vol. Id, pág. 49-54).

- Estos intermediarios de la fórmula IV pueden utilizarse luego para la preparación de compuestos de la fórmula I conformes a este invento, de la manera siguiente:
5. Se hidroliza el intermediario por tratamiento con un agente hidrolizante (como una solución alcohólica acuosa de un álcali apropiado, como el hidróxido sódico, en metanol acuoso), para obtener el alcohol primario respectivo. Cabe señalar que estos últimos alcoholes primarios se obtienen también por tratamiento de los ácidos y ésteres intermediarios de la fórmula IV descritos aquí en la sección b) con un agente reductor, utilizando un hidruro metálico complejo apropiado, tal como aquí se ha descrito. El alcohol primario se trata luego
 10. con un agente oxidante para obtener el aldehído respectivo. Aunque se conoce una variedad de métodos para la oxidación de un alcohol primario con objeto de convertirlo en su aldehído respectivo (véase, por ejemplo "Rodd's Chemistry of the Carbon Compounds", citado antes, vol. Ic, pág. 4-10), el método de K.E. Pfitzner y J.G. Moffat, J.Am.Chem.Soc., 87, 5670 (1965), que utiliza N,N-diciclohexilcarboimida y sulfóxido de dimetilo en presencia de un ácido apropiado (como el ácido trifluoroacético) es a la vez eficaz y conveniente en
 15. este caso. Luego se hace reaccionar el aldehído con una amina de la fórmula NNR^6R^7 (donde R^6 y R^7 tienen la misma definición que en el primer caso) según el método de K.N. Campbell y col., J. Amer. Chem. Soc., 70, 3868 (1948), en el caso de que la amina utiliza-
 - 20.
 - 25.



- da sea el amoníaco o una amina primaria, o según el método de N.J. Leonard y J.V. Paukstelis, *J.Org. Chem.*, 28, 1397 (1963), cuando la amina sea una amina secundaria, para obtener la correspondiente base Schiff o sal de imonio, respectivamente. El producto así obtenido se reduce con borohidruro sódico (véase E. Schenker, *Angew. Chem.*, 73, 81 -1961-), para formar los compuestos de la fórmula I en que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y X tienen la misma definición que en el primer caso, 1Alk-NR⁶R⁷ es un amino-alquilo (inferior) en que Alk es CH₂ o Alk¹-CH₂ (donde Alk¹ tiene la misma definición que en el primer caso) y R⁶ y R⁷ tienen la misma definición que en el primer caso.
- Alternativamente, estos últimos compuestos de la fórmula I se obtienen por tratamiento del respectivo alcohol primario anterior con un agente apropiado halogenante, mesilante o tosilante, para obtener un intermediario reactivo como el correspondiente haluro, mesilato o tosilato, respectivamente, el cual puede hacerse reaccionar luego con dos o más equivalentes molares de una amina de la fórmula HNR⁶R⁷ (donde R⁶ y R⁷ tienen la misma definición que en el primer caso). De preferencia esta reacción se efectúa en un disolvente inerte apropiado (por ejemplo, tetrahidrofurano), a temperatura de 40 a 100°C o a la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional, por un período de 8 a 24 horas. En el aspecto de las alquilaciones de aminas de la fórmula HNR⁶R⁷ en que R⁶ es hidrógeno y R⁷ es alquilo inferior tal como aquí se describe, resulta por lo gene-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

410544



ral más ventajoso en cuanto a rendimiento efectuar la alquilación con el respectivo derivado N-bencílico de dicha amina, o sea una amina de la fórmula HNR^6R^7 en que R^6 sea bencilo y R^7 sea alquilo inferior. Luego,

5. una vez realiza toda la transformación apropiada, puede eliminarse el grupo N-bencílico por hidrogenólisis con un catalizador (de preferencia, carbón paladiado al 10%), para obtener los compuestos deseados de la fórmula I.
10. En alternativa, el aldehído anterior se trata con un agente oxidante apropiado, para formar los respectivos intermediarios ácidos de la fórmula IV descritos en la sección b). Aunque para este fin puede usarse una variedad de agente oxidantes apropiados (por ejemplo, óxido argéntico, permanganato alcalino o peróxido de hidrógeno), se prefiere el uso del óxido argéntico según el método de M. Delépine y P. Bonnet, *Compt. rend.*, 149, 39 (1909).
15. En otra alternativa, al aldehído anterior se convierte en su oxima, la cual, por reducción con un hidruro metálico complejo, da la respectiva amina primaria de la fórmula I en que A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y X tienen la misma definición que en el primer caso, mientras que $-\text{Alk}-\text{NR}^6\text{R}^7$ es un amino-alquilo(inferior) donde Alk es CH_2 o Alk^1-CH_2 (donde Alk^1 tiene la misma definición que en el primer caso) y R^6 y R^7 son hidrógeno.
20. A su vez, estos últimos compuestos de la fórmula I pueden N-alquilarse todavía en el nitrógeno de
- 25.



410544

- la amina primaria con el haluro apropiado de alquilo inferior, para formar los respectivos compuestos de la fórmula I en los que Y es $-\text{Alk}-\text{NR}^6\text{R}^7$ en que Alk es CH_2 o Alk^1-CH_2 (donde Alk^1 tiene la misma definición que en el primer caso), mientras que R^6 es hidrógeno o alquilo inferior y R^7 es alquilo inferior (o sea aminas secundarias o terciarias). En este caso, según el derivado particular que se desee, la N-alquilación puede efectuarse con uno o dos moles del haluro de alquilo, para obtener
5. respectivamente la amina secundaria o la terciaria. Por otra parte, la N-alquilación puede realizarse en dos etapas, introduciendo cada vez un grupo alquílico diferente, para obtener la amina terciaria respectiva en la que R^6 y R^7 son alquilos inferiores diferentes.
- 10.
15. Cuando se desea preparar los compuestos amínicos terciarios anteriores en que R^6 o R^7 son uno u otro o ambos metilo, un método de alquilación alternativo consiste en hacer reaccionar la respectiva amina primaria o secundaria apropiada con una mezcla acuosa de un exceso importante de formaldehído y ácido fórmico, en las
20. condiciones de la reacción de Eschweiler-Clarke (véase M.L. Moore, Organic Reactions, 5, 301 -1949-), con lo cual se produce N-metilación.
- Otro método de N-alquilación que puede aplicarse a las aminas primarias y secundarias anteriores
25. implica la acilación con un anhídrido alcanoico inferior o un haluro de ácido y la reducción consecutiva de la amida resultante.
- Además, las aminas primarias anteriores pue-



den usarse para preparar compuestos respectivos de la fórmula I en los que R^6 y R^7 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un radical amínico heterocíclico tal como se ha definido en el primer caso.

5. Cuando se usan de esta manera, las aminas primarias se someten a los métodos de N-alquilación conocidos, como el tratamiento con un agente alquilante divalente (por ejemplo, véase "Method J", descrito por R.B. Moffet, J. Org. Chem., 14, 862 -1949-), con los alfa,omega-dibromuros apropiados, como, por ejemplo, dibromuro de tetrametileno, dibromuro de pentametileno, éter bis-(2-cloroetílico) o bis-(2-cloroetil)-bencilamina, seguido por hidrogenación en presencia de carbón paladiado al 10% para desdoblar el grupo bencílico protector, una bis-(2-cloroetil)-alquilamina inferior o una bis-(2-cloroetil)-N-[hidroxi-alquilo(inferior)]-amina, para obtener el compuesto deseado correspondiente de la fórmula I en que R^6 y R^7 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un radical amínico heterocíclico, o sea un radical de pirrolidino, piperidino, morfolino, piperacino, 4-alquilo (inferior)-1-piperacínilo o 4-[hidroxi-alquilo(inferior)]-1-piperacínilo, respectivamente.
- e) Preparación y transformación de intermediarios de la fórmula IV ($Z = \text{Alk}^2\text{-L}$)
- 25.

Los intermediarios de la fórmula IV en los que Z es $\text{Alk}^2\text{-L}$ (donde Alk^2 y L tienen la misma definición que en el primer caso) se obtienen cuando se condensa un material de partida de la fórmula II con una

410544



- beta-, gamma- o delta-halocetona de la fórmula $R^1CO-Alk^2-L$ (donde R^1 , Alk^2 y L tienen la misma definición que en el primer caso) en presencia de un catalizador ácido apropiado y según las condiciones descritas antes para la condensación ($II + III \rightarrow IV$). Las halocetonas, o bien son conocidas (como la 4-clorobutan-2-ona), o bien pueden prepararse por métodos conocidos (por ejemplo, véase "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", citado antes, vol. Ic, pág. 70-71, y "Methoden der Organischen Chemie", Houben-Weyl, E. Muller, ed., vol. V/3, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962, pág. 511-1076).
- 5.
- 10.

- Luego se tratan estos intermediarios de la fórmula IV con un exceso molar doble de una amina de la fórmula HNR^6R^7 (donde R^6 y R^7 tienen la misma definición que en el primer caso), para formar los compuestos de la fórmula I en que A , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y X tienen el mismo significado que en el primer caso y $-Alk-NR^6R^7$ es un amino-alquilo (inferior) en el que Alk es Alk^2 tal como se le define en el primer caso y R^6 y R^7 tienen la misma definición que antes. De preferencia, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte apropiado (por ejemplo, tetrahidrofurano), al punto de ebullición de la mezcla reaccional y por un período de 8 a 24 horas.
- 15.
- 20.
25. f) Preparación y transformación de intermediarios de la fórmula IV ($Z = AlkNR^6COR^{21}$)

Los intermediarios de la fórmula IV en los que Z es $AlkNR^6COR^{21}$ (donde Alk , R^6 y R^{21} tienen la misma definición que en el primer caso) se obtienen

410544



fácilmente por medio de la condensación (II + III → IV) utilizando cetoaminas de la fórmula $R^1-O-C(=O)-Alk-NR^6-CO-R^2$ (donde R^1 , Alk, R^6 y R^2 tienen la misma definición que en el primer caso), junto con el material de partida de la fórmula II apropiado.

5.

Las cetoamidas aquí utilizadas, o bien son conocidas, como la formamidoacetona [A. Treibs y W. Sutter, *Chem. Ber.*, 84, 96 (1951); véase también R.H. Wiley y O.H. Borum, *J. Amer. Chem. Soc.*, 70, 2005

10.

(1948)], o bien pueden prepararse por procedimientos conocidos (por ejemplo, véase "Methoden der Organischen Chemie", citado antes, vol. XI/1, 1957, especialmente en pág. 58-62, 285-289 y 508-509; y F.F. Blicke, *Organic Reactions*, 1, 303 -1942-).

15.

Luego, el tratamiento con un hidruro metálico complejo transforma estos intermediarios de la fórmula IV en los compuestos de la fórmula I en que A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y X tienen el mismo significado que se les ha atribuido en el primer caso, mientras que $-Alk-NR^6R^7$ es un amino-alquilo (inferior) en el que Alk y R^6 tienen la misma definición que en el primer caso y R^7 es alquilo inferior.

20.

g) Preparación y transformación de intermediarios de la fórmula IV (Z = Alk - NO₂)

25.

Los intermediarios de la fórmula IV en los que Z es Alk-NO₂ con Alk definido como en el primer caso se obtienen por la condensación (II + III → IV) cuando se emplean en ella los materiales de partida de la fórmula II y alfa-, beta-, gamma- y delta-nitrocetonas

410544



apropiadas de la fórmula $R^1 - \text{O} - \text{Alk} - \text{NO}_2$ en las que R^1 y Alk tienen la misma definición que en el primer caso, en presencia de un catalizador ácido apropiado. En este caso, se prefiero como catalizador ácido el ácido trifluoroacético.

5.

Las nitrocetonas así usadas, como la 1-nitro-2-propanona (N. Levy y C.W. Scaife, J. Chem. Soc., 1100 -1946-) y la 5-nitro-2-hexanona (H. Schochter y col., J. Amer. Chem. Soc. 74, 3664 -1952-), o bien pueden prepararse por métodos conocidos (por ejemplo, véase Levy and Scaife, citados antes; Schochter y col., citados antes; "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", citados antes, vol. 1c, pág. 71-72; y "Methoden der Organischen Chemie", citados antes, vol. X/1, 1971, pág. 203).

10.

15.

A continuación estos intermediarios de la fórmula IV se reducen con un hidruro metálico complejo (de preferencia, hidruro de litio-aluminio) para obtener los compuestos de la fórmula I en los que A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X y Alk tienen la misma definición que en el primer caso, mientras que R^6 y R^7 son hidrógeno.

20.

Si se desea, estos últimos compuestos pueden N-alquilarse por los métodos descritos en la sección d), para obtener los compuestos de la fórmula I en que A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X y Alk tienen la misma definición que en el primer caso y R^6 y R^7 tienen también la misma definición que en el primer caso.

25.

Por último, es intención abarcar todos los

410544



cambios y modificaciones de la modalidad del invento elegida aquí con finalidad expositiva que se hallen dentro del ámbito y del espíritu de este invento. Tales cambios y modificaciones incluyen las variaciones que dependen de interconversiones bien conocidas de aminas, amidas, ácidos y ésteres o de alternación del orden de las etapas en los procesos que aquí se revelan.

5.

Los ejemplos que siguen aportan más ilustración sobre este invento.

10.

Ejemplo 1

Acido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acético (IV; A = A¹ en la que R¹⁶ y R¹⁸ = H, R¹ = CH₃, R², R³, R⁴, y R⁵ = H, X = O y Z = CH₂COOH).

Se añade acetoacetato de etilo (23,4 g., 0,18 moles) a una solución del material de partida de la fórmula II, triptofol (10,0 g., 0,06 moles), en 200 cc de benceno, Después de 10 minutos de reposo, se agregan ácido p-toluensulfónico (1,3 g) y alrededor de 5 g de silicato alúmino-alcalino hidratado (tamiz molecular nº 4). Se somete la mezcla a reflujo por treinta minutos, se añaden 600 mg más de ácido p-toluensulfónico y se prosigue el reflujo por 2¹/₂ horas. Se recogen los tamices moleculares y se lava la solución bencénica sucesivamente con bicarbonato al 5% y con agua, se la seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida, hasta sequedad, lo que da un aceite. Se somete éste a cromatografía en gel de sílice y la elución con éter al 5% en benceno da el éster etílico de ácido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acético, en forma de

15.

20.

25.

410544



un aceite; $\gamma_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1 715 cm^{-1} .

- La hidrólisis de este éster para obtener el compuesto del título se realiza así: Se disuelve el éster en 230 cc de metanol. Se añaden a la solución 10 g de KOH en 30 cc de H_2O y se la deja reposar a la temperatura del ambiente por una noche. Se evapora el metanol, se añade agua y se lava con benceno la solución. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 6 N y se la extrae con benceno. Se lava con agua esta fase orgánica, se la seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad, lo que da un aceite, el cual, cristalizado en benceno que contenga una pizca de éter de petróleo, proporciona el compuesto del título, de punto de fusión 150-152°C, $\gamma_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3 325 y 1 705 cm^{-1} .
5. Una cantidad equivalente del acetoacetato de metilo puede reemplazar el acetoacetato de etilo en el procedimiento de este Ejemplo. En tal caso se obtiene como éster el éster metílico de ácido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-acético, de punto de fusión 87-90°C después de recristalización en benceno-hexano.
10. Una cantidad equivalente de acetoacetato de propilo puede reemplazar el acetoacetato de etilo en el procedimiento de este Ejemplo. En tal caso se obtiene como éster el éster propílico de ácido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acético.
15. Una cantidad equivalente de N-metiltriptofol puede reemplazar el triptofol en el procedimiento de este Ejemplo. En tal caso se obtiene ácido 1,9-
- 20.
- 25.



dimetil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acético, de punto de fusión 105-108°C, después de recristalización en benceno. Este producto es idéntico al producto del mismo nombre descrito en el Ejemplo 65.

5. La misma substitución con N-etiltriptofol da ácido 9-etil-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acético, idéntico al producto del mismo nombre descrito en el Ejemplo 65.

Ejemplo 2

10. Acido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-propiónico (IV; A = A¹ en la que R¹⁶ y R¹⁸ = H, R¹ = CH₃, R², R³, R⁴, y R⁵ = H, X = O y Z = CH₂CH₂COOH)

15. Se agita magnéticamente a la temperatura del ambiente por 15 minutos y luego a 70°C por 1 1/2 horas una mezcla del material de partida de la fórmula II, triptofol (500 mg), ácido levulínico (580 mg), 75 cc de benceno, 1,7 g de pentóxido de fósforo y alrededor de 0,5 g de tierra de diatomáceas (Celite). Se filtra la mezcla reaccional y se lava el filtrado tres veces con NaOC 5 N.
20. La fase acuosa, combinada, se lava dos veces con éter y luego se acidifica con ácido clorhídrico al 50%, frío. Se extrae la fase acuosa con cloroformo, se seca el extracto clorofórmico (Na₂SO₄) y se evapora hasta sequedad. Cristalizando el residuo en acetato de etilo/éter de petróleo, se obtiene el compuesto del título, de punto de fusión 104-110°C, nmr (CDCl₃) \int 1.47 (3H), 21.8 (4H), 2.74 (2H), 3.96 (2H), 7.18 (4H), 7.85 (1H), 9.60 (1.H).
25. El compuesto del título se obtiene también

410544

siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero reemplazando el acetoacetato de etilo por una cantidad equivalente de levulinato de etilo. En este caso se obtiene como éster antes de la hidrólisis éster etílico de ácido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-propiónico, de punto de fusión 116-118°C, $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1716 cm^{-1} , después de cristalización en benceno/éter de petróleo.

5.

Ejemplo 3

10. Acido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidrotiopirano[3,4-b]indol-1-acético (IV; A = A¹ en la que R¹⁶ y R¹⁸ = H, R¹ = CH₃, R², R³, R⁴ y R⁵ = H, X = S y Z = CH₂COOH)

15. So mezcla indol-3-etantiol(1,5 g) y acetoacetato de metilo con 50 cc de benceno y se calienta la solución por 30 minutos (temperatura del baño: 70-80°C). Se añade ácido p-toluensulfónico (0,15 g) y se somete la mezcla reaccional a reflujo y agitación por 12 horas. El agua formada en la mezcla reaccional durante este período se recoge por medio de un separador de agua. Después de enfriar la solución bencénica, se la lava con solución al 10% de bicarbonato sódico, con agua y con salmuera saturada y se la seca sobre sulfato sódico. La evaporación de la solución bencénica da el éster metílico de ácido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidrotiopirano[3,4-b]indol-1-acético, en forma de un semisólido; $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1715 cm^{-1} .
- 20.
- 25.

Se trata luego este éster con KOH acuoso-alcohólico de la manera que se ha descrito para los

410544



- ésteres en los Ejemplos 1 y 2, con lo cual se obtiene el compuesto del título, de punto de fusión 147 - 149°C., nmr (CDCl₃) δ 1.86 (s, 3H), 3.06 y 8.12 (6H), 7.35 (multiplete, 4H), 8.71 (1H), 10.31 (1H), después de recristalización en benceno/hexano.
5. Los procedimientos de los Ejemplos 1 o 3 se siguen para preparar otros compuestos de la fórmula IV en los que A = A¹; R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y X tienen la misma definición que en el primer caso y Z es COOR¹⁹ o Alk¹-COOR¹⁹ donde R¹⁹ y Alk¹ tienen la misma definición que en el primer caso. Ejemplos de tales compuestos de la fórmula IV son los que se reseñan en las tablas I y II. En cada uno de estos ejemplos se usa una cantidad equivalente del material de partida de la fórmula II allí reseñado, en lugar del material de partida de la fórmula II descrito en los procedimientos de los Ejemplos 1 y 3. Adviértase que en cada uno de estos Ejemplos el éster obtenido antes de la hidrólisis es un compuesto estéreo correspondiente de la fórmula IV.
10. Del mismo modo, el procedimiento del Ejemplo 2 se usa para preparar los productos reseñados en las tablas I y II. En este caso se usa una cantidad equivalente del material de partida de la fórmula II allí reseñado en lugar del material de partida de la fórmula II descrito en el Ejemplo 2 y se usa una cantidad equivalente del cetoácido respectivo de la fórmula III en lugar del cetoéster de la fórmula III allí reseñado.
- 15.
- 20.
- 25.
-

410544



Tabla I

EJEMPLO	Material de partida de la fórmula II (B = B ¹ y R ¹⁶ = H)						Cetoéster de la fórmula III R ¹ -C-ALK ¹ -COOR ¹⁹			Producto: [(prefijo reseñado en la lista)-1,3,4,9-Tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-(sufijo reseñado en la lista)]
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹⁸	X	R ¹	ALK ¹ -CO	R ¹⁹	Prefijo//Sufijo
4	H	H	H	H	H	0	CH ₃	CO	C ₂ H ₅	ácido -metil//carboxílico (véase Ejemplo 132)
5	H	H	H	H	H	0	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 1-etil//acético, de punto de fusión 137-140°C
6	H	H	H	H	H	0	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 1-propil//acético, de punto de fusión 148-151°C
7	H	H	H	H	H	0	i-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 1-isopropil//acético, de punto de fusión 150-152°C
8	CH ₃	H	H	H	H	0	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 3-metil-1-propil//acético; punto de fusión 75-80°C (isómero A), punto de fusión 146-148°C (isómero B)
9	H	H	H	H	H	0	CH ₃	CH(CH ₃)CO	C ₂ H ₅	ácido alfa,1-dimetil//acético; punto de fusión 154-156°C (isómero A), punto de fusión 163-165°C (isómero B).
10	H	H	H	H	H	0	t-C ₄ H ₉	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 1-tercibutil//acético, de punto de fusión 210-212°C.
11	H	H	H	H	H	0	n-C ₄ H ₉	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 1-butil//acético, de punto de fusión 124-127°C

410544



Tabla I (Continuación)

EJEMPLO	Material de partida de la fórmula II (B = B ¹ y R ¹⁶ = H)				Cetoéster de la fórmula III R ¹ -C- ^O Alk ¹ -COOR ¹⁹			Producto: [(prefijo reseñado en la lista)-1,3,4,9-Tetrahidropirano [3,4-b]indol-1-(sufijo reseñado en la lista)]	
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹⁸	X R ¹	Alk ¹ -CO	R ¹⁹	Prefijo//Sufijo
12	H	H	H	H	7-CH ₃	O n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 8-metil-1-propil//acético, de punto de fusión 127-128°C
13	H	H	H	H	5-Br	O C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 6-bromo-1-etil//acético, de punto de fusión 182-184°C
14	H	H	H	H	5-OCH ₃	O CH ₃	CH ₂ CO	CH ₃	ácido 6-metoxi-1-metil//acético, de punto de fusión 142-143°C
15	H	H	H	H	5-OCOCH ₃	O CH ₃	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 6-acetoxi-1-metil//acético, de punto de fusión 142-143°C
16	H	H	H	H	5-benciloxi	O CH ₃	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 6-benciloxi-1-metil//acético, de punto de fusión 163,5°C
17	H	H	H	H	4-CH ₃	O n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 5-metil-1-propil//acético, de punto de fusión 177-178°C
18	H	H	H	H	6-CH ₃	O n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 7-metil-1-propil//acético, de punto de fusión 157-158°C
19	H	H	H	H	5-NO ₂	O n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 6-nitro-1-propil//acético, de punto de fusión 119-120°C

410544



Tabla I (Continuación)

EJEMPLO	Material de partida de la fórmula II (B = B ¹ y R ¹⁶ = H)						Cetoéster de la fórmula III $R^1-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-\text{Alk}^1-\text{COOR}^{19}$			Producto: [(prefijo rescañado en la lista)-1,3,4,9-Tetrahidropirano[3,4-bisindol-1-(sufijo rescañado en la lista)]]
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹⁸	X	R ¹	Alk ¹ -CO	R ¹⁹	
20	H	H	CH ₃	CH ₃	H	O	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 4,4-dimetil-1-propil//acético, de punto de fusión 184-185°C
22	H	H	H	H	4-CH ₃	O	CH ₃	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 1,5-dimetil//acético, de punto de fusión 150-152°C
22	H	H	H	H	4-Cl	O	CH ₃	CH ₂ CO	CH ₃	ácido 5-cloro-1-metil//acético, de punto de fusión 183-184°C
23	H	H	H	H	H	O	CH ₃	(CH ₂) ₃ CO	C ₂ H ₅	ácido 1-metil//butírico, de punto de fusión 132-135°C

410544



Tabla II

EJEMPLO	Material de partida de la fórmula II (B = B ¹ y R ¹⁶ = H)						Cetoéster de la fórmula III $R^1-C(=O)-Alk^1-COOR^{19}$			Producto: [(prefijo rescañado en la lista)-1,3,4,9-Tetrahidropirano [3,4-b]indol-1-(sufijo rescañado en la lista)]
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹⁸	X	R ¹	Alk ¹ -CO	R ¹⁹	Prefijo//Sufijo
24	H	H	H	H	H	0	CH ₃	CO	C ₂ H ₅	ácido 1-metil-//carboxílico
25	H	H	H	H	H	0	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 1-etil-//acético, de punto de fusión 138°C
26	H	H	H	H	H	0	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 1-propil-//acético, de punto de fusión 127-129°C
27	H	H	H	H	H	0	i-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 1-isopropil-//acético
28	CH ₃	H	H	H	H	0	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 3-metil-1-propil-//acético
29	H	H	H	H	H	0	CH ₃	CH(CH ₃)CO	C ₂ H ₅	ácido alfa,1-dimetil-//acético
30	H	H	H	H	H	0	t-C ₄ H ₉	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 1-terciobutil-//acético
31	H	H	H	H	H	0	n-C ₄ H ₉	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 1-butil-//acético
32	H	H	H	H	7-CH ₃	0	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 8-metil-1-propil-//acético
33	H	H	H	H	5-Br	0	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 6-bromo-1-etil-//acético
34	H	H	H	H	5-OCH ₃	0	CH ₃	CH ₂ CO	CH ₃	ácido 6-metoxi-1-metil-//acético
35	H	H	H	H	5-OCOCH ₃	0	CH ₃	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 6-acetoxi-1-metil-//acético



Tabla II (Continuación)

Material de partida de la fórmula II (B = B ¹ y R ¹⁶ = H)						Cetoéster de la fórmula III R ¹ -C(=O)-Alk ¹ -COOR ¹⁹				Productos: [(prefijo reseñado en la lista)-1,3,4,9-Tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-(sufijo reseñado en la lista)]
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹⁸	X	R ¹	Alk ¹ -CO	R ¹⁹	Prefijo//Sufijo
36	H	H	H	H	5-benciloxi	O	CH ₃	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 5-benciloxi-1-metil//acético
37	H	H	H	H	4-CH ₃	O	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 5-metil-1-propil//acético
38	H	H	H	H	6-CH ₃	O	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 7-metil-1-propil//acético
39	H	H	H	H	5-NO ₂	O	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 6-nitro-1-propil//acético
40	H	H	H	H	H	O	CH ₃	(CH ₂) ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 1-metil//propiónico
41	H	H	H	H	4-CH ₃	O	CH ₃	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 1,5-dimetil//acético
42	H	H	H	H	4-Cl	O	CH ₃	CH ₂ CO	CH ₃	ácido 5-cloro-1-metil//acético

Ejemplo 43

N,N,1-trimetil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acetamida (IV, A = A¹ en la que R¹⁶ y R¹⁸ = H; R¹ = CH₃; R², R³, R⁴ y R⁵ = H; X = O; y Z = CH₂CON(CH₃)₂)

A una solución agitada de ácido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acético (15 g, 0,061 moles), preparado tal como se ha descrito en el

410544



- Ejemplo 1, en tetrahidrofurano seco (300 cc), enfirada hasta -5°C , se añade trietilamina (18,5 g, 0,183 moles) seguida por cloroformiato de etilo (16,6 g, 0,153 moles). Se agita la mezcla a -5°C por 2 horas y luego
5. se instila esta mezcla, que ahora contiene el anhídrido mixto del material de partida anterior, en una solución acuosa al 40%, enfriada, de la amina dimetilamina (225 cc). La mezcla resultante se agita a la temperatura del ambiente por media hora. Se evapora la mayor
10. parte del tetrahidrofurano y se distribuye el residuo entre cloroformo y agua. Se lava la fase orgánica con agua, se la seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice. La elución con acetato de
15. etilo al 20% en benceno, seguida por cristalización del eluato en acetato de etilo, proporciona el compuesto del título, de punto de fusión $149-151^{\circ}\text{C}$. γ CHCl_3 max
 $3375, 1634 \text{ cm}^{-1}$.

- De la misma manera, pero reemplazando la solución acuosa al 40% de dimetilamina por una cantidad equivalente de hidróxido amónico (concentrado), metilamina (solución acuosa al 30%), n-hexilamina (solución acuosa al 20%), dietilamina (solución acuosa al 30%), isopropilamina (solución acuosa al 40%), etilamina
20. (solución acuosa al 70%), pirrolidina (solución acuosa al 50%), piperidina, morfolina o N-metilpiperacina, se obtienen, respectivamente:
- 25.

1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acetamida, de punto de fusión $158-160^{\circ}\text{C}$,



- N,1-dimetil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acetamida, de punto de fusión 138-140°C,
N-hexil-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acetamida,
5. N,N-dietil-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acetamida, de punto de fusión 99°C, $\gamma_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3 350, 1620 cm^{-1} ,
N-isopropil-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acetamida, de punto de fusión 151-153°C,
10. N-etil-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acetamida, de punto de fusión 152-153°C,
1-[(1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-il)acetil]-pirrolidina, de punto de fusión 119-120°C,
1-[(1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-il)-acetil]-piperidina, de punto de fusión 148-149°C,
15. 1-[(1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-il)-acetil]-morfolina, de punto de fusión 141-142°C y
1-metil-4[(1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-il)-acetil]piperacina,
20. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 43, pero utilizando como material de partida una cantidad equivalente de uno de los compuestos ácidos de la fórmula IV descritos en los Ejemplos 2 a 42, en vez del ácido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]indol-1-acético, y utilizando una cantidad equivalente de una amina apropiada (como el amoníaco o una amina primaria o secundaria como las descritas en el Ejemplo 43), se obtiene el respectivo compuesto amídico de la fórmula IV. Ejemplos de tales amidas están reseñados como productos en las tablas III y IV junto con el material de
- 25.



partida apropiado y la amina utilizada para la preparaci3n de la amida. En cada caso el material de partida se indica por medio del ejemplo en que ha sido preparado.

5.

Tabla III

EJEMPLO	Nº del Ejemplo en que se prepara el material de partida	Amina	Producto: [(Prefijo re- señado abajo)-1,3,4,9- tetrahidropirano[3,4- b]-indol-1-(sufijo re- señado abajo)]
			Prefijo//Sufijo
10.			
	44	CH_3NH_2	N,1-dimetil//propionamida, de punto de fusi3n 149-150°C
	45	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	N,N,1-trimetil//propionamida,
15.	46	NH_3	1-metil//carboxamida, de punto de fusi3n 188-189°C
	47	$\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$	N-etil-1-metil//carboxamida
	48	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	N,N-dimetil-1-propil//acetamida, de punto de fusi3n 159-162°C
20.	49	pirrolidina	1-[(1-metil//propionil]-pirrolidina

410544



Tabla IV

EJEMPLO	Nº del Ejemplo en que se prepara el material de partida	Amina	Producto: [(Prefijo re- señado abajo)-1,3,4,9- tetrahidropirano[3,4- b]-indol-1-(sufijo re- señado abajo)]	
			Prefijo//Sufijo	
5. 10.	50	3	CH_3NH_2	N,1-dimetil//acetamida
	51	3	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	N,N,1-trimetil//ace- tamida, de punto de fusión 182°C.
	52	24	NH_3	1-metil//carboxamida
	53	26	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	N,N-dimetil-1-propil //acetamida

Ejemplo 54

15.

1-[2-(dimetilamino)etil]-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol [1; A = A¹ en la que R¹⁶ y R¹⁸ = H; R¹ = CH₃; R², R³, R⁴ y R⁵ = H; X = O; y AlkNR⁶R⁷ = CH₂CH₂N(CH₃)₂]

20.

Se añade a gotas una solución de N,N,1-trimetil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acetamida (5,0 g, 0,018 moles), preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 43, a una mezcla enfriada y bien agitada de hidruro de litio-aluminio (1,4 g, 0,036 moles) en 200 cc de éter. Se prosigue la agitación por una hora a la temperatura del ambiente y luego se calienta la mezcla en reflujo por dos horas.

25.

Después de enfriar en un baño de agua y hielo, se añaden a gotas 6,2 cc de agua para destruir el



exceso de hidruro. A continuación se agregan 100 cc más de agua y se decanta la fase etérea. Se extrae

la fase acuosa una vez con benceno y las fases orgánicas, combinadas, se lavan con agua, se secan sobre

- 5. sulfato sódico y se evaporan hasta sequedad, lo que da 5 g de aceite, que cristaliza con el reposo. El producto cristalizado se recrystaliza en éter, lo que proporciona el compuesto puro del título, de punto de fusión 133-135°C., nmr(CDCl₃) δ 1.53 (s, 3H), 2.07 (2H), 9.74 (1H), 10.55 (6H).

La respectiva sal de adición de ácido oxálico (oxalato), oxalato de 1-[(2-dimetilamino)etil]-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol, tiene punto de fusión de 181-183°C después de cristalización en metanol/éter.

15.

De la misma manera, pero reemplazando el hidruro de litio-aluminio por una cantidad equivalente de hidruro de litio-aluminio/cloruro de aluminio, hidruro de aluminio/cloruro de aluminio, diborano y borohidruro sódico/cloruro de aluminio, se obtiene también el compuesto del título.

20.

De la misma manera, pero reemplazando la N,N,1-trimetil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acetamida por una cantidad equivalente de las amidas siguientes (descritas en el Ejemplo 43):

25.

1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acetamida,

N,1-dimetil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acetamida,

410544



- N-hexil-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acetamida,
N,N-dietyl-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acetamida,
5. N-isopropil-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acetamida,
N-etil-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acetamida,
10. 1-[(1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-il)acetil]-pirrolidina,
1-[(1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-il)-acetil]-piperidina,
1-[(1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-il)-acetil]-morfolina y
15. 1-metil-4-[(1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-il)-acetil]piperacina,
se obtienen:
1-(2-aminoetil-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol, de punto de fusión 80-84°C., CHCl_3 max 3 3455,
20. 3280cm⁻¹,
1-metil-1-[2-(metilamino)etil]-1,3,4,9-tetrahidropirano(3,4-b]indol, de punto de fusión 160-163°C (punto de fusión de la sal respectiva de adición de ácido oxálico: 140-144°C),
25. 1-[2-(hexilamino)etil]-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol,
1-[2-(dietylamino)etil]-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol, de punto de fusión 74-76°C (punto de fusión de la sal respectiva de adición de ácido maleico: 98-100°C),

410544



- 1-[2-(isopropilamino)etil]-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol,
- 1-[2-(etilamino)]-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano
]3,4-b]indol,
5. 1-metil-1-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol, nmr (CDCl_3) δ 1.62 (3H), 2.00 (m, 4H), 4.05 (m, 2H), (punto de fusión de la sal respectiva de adición de ácido maleico, o sea del maleato: 192-192°C),
10. 1-metil-1-(2-piperidinoetil)-1,3,4,9-tetrahidropirano [3,4-b]indol, de punto de fusión 146-148°C (punto de fusión de la sal respectiva de adición de ácido maleico: 147-149°C),
15. 1-metil-1-(2-morfolinoetil)-1,3,4,9-tetrahidropirano- [3,4-b]indol nmr ($\text{DMSO}-d_5$) δ 1.50 (3H), 6.07 (2H), 6.87 - 7.65 (m, 4H), 10.86 (1H), (punto de fusión de la sal respectiva de adición de ácido maleico: 192-193°C) y
20. 1-metil-1-[2-(4-metil-1-piperacínil)etil]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol nmr (CDCl_3) δ 1.47 (3H), 2.58 (3H), 3.87 (t, 2H), (punto de fusión de la sal respectiva de adición de ácido maleico, o sea del dimaleato: 208-210°C), respectivamente.
25. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 54, pero utilizando como material de partida una cantidad equivalente de uno de los compuestos amídicos de la fórmula IV descritos en los Ejemplos 44 a 53, en vez de la N,N,1-trimetil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-

410544



acetamida, se obtienen los compuestos respectivos de la fórmula I. Ejemplos de tales compuestos de la fórmula I están reseñados como productos en las tablas V y VI junto con el material de partida apropiado, las amidas de la fórmula IV. En cada caso el material de partida se indica por medio del ejemplo en que ha sido preparado.

Tabla V

10.	EJEMPLO	Nº del ejemplo en que se prepara el material de partida	Producto: (Prefijo reseñado abajo)- 1,3,4,9-tetrahidrofurano [3,4-b]indol
15.	55	44	1-metil-1-[3-(metilamino)-propil]- nmr (CDCl ₃) δ 1.48 (3H), 1.87 (4H), 2.47 (3H), la sal respectiva de adición de ácido tiene el punto de fusión de 110°C.
20.	56	45	1-metil-1-[3-(dimetilamino)-propil]-, de punto de fusión 114-116°C; la sal respectiva de adición de ácido oxálico tiene el punto de fusión 168-172°C
25.	57	46	1-(aminometil)-1-metil-, $\sqrt{\text{CHCl}_3}$ 3465, 3400, 3180, 2930, max la sal respectiva de adición de ácido clorhídrico (clorhidrato) tiene el punto de fusión 251-252°C
25.	58	47	1-[(etilamino)-metil]-1-metil-, nmr (DMSO-d ₆) δ 1.18 (3H), 1.62 (3H), 2.80 (2H); la sal respectiva de adición de ácido clorhídrico tiene el punto de fusión de 242-243°C
25.	59	48	1-[2-dimetilamino)-etil]-1-propil-, nmr (CDCl ₃) 0.84 (4,3H), 1.21 (3,6H), 2.79 (4, 5 = 5.5 cps, la sal respectiva de adición de ácido maleico tiene el punto de fusión de 152-154°C
25.	60	49	1-metil-1-[3-(1-pirrolidinil)-propil]-, de punto de fusión 124-127°C



410544

TABLA VI

EJEMPLO	Nº del ejemplo en que se prepara el material de partida	Producto: (Prefijo reseñado abajo)-1,3,4,9-tetrahidrofurano [3,4-b]indol
5. 61	50	1-metil-1-[2-(metilamino)etil]-
62	51	1-[2-(dimetilamino)etil]-1-metil-, de punto de fusión 119-121°C
63	52	1-(aminometil)-1-metil-
10. 64	54	1-[2-(dimetilamino)etil]-1-propil-

EJEMPLO 65

15. Acido 1,9-dimetil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acético (IV; A = A¹ en la que R¹⁶ = CH₃; R¹⁸ = H; R¹ = CH₃; R², R³, R⁴ y R⁵ = H; X = O; y Z = CH₂COOH)

20. A una suspensión agitada de hidruro sódico (4,4 g de dispersión al 55%) en 200 cc de tetrahidrofurano se añade a gotas ácido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acético (10 g, 0,04 moles), preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, en 150 cc de tetrahidrofurano. Se calienta esta mezcla a 50°C y con agitación durante dos horas, se añade a gotas yoduro de metilo (14,2 g, 0,1 mol) y se prosiguen el calentamiento y la agitación por dos horas más.

25. Después del enfriamiento, se añade agua hasta que la solución esté límpida. Se evapora el tetrahidrofurano bajo presión reducida y se distribuye el resi-

410544



5. due entre agua y benceno. Se lava la fase acuosa una vez con benceno, se la acidifica con ácido clorhídrico y se la extrae con benceno (3 x). Se lava con agua la fase orgánica, se la seca sobre sulfato sódico y se la trata con carbón. Luego se evapora la fase orgánica. El residuo, cristalizado en benceno y luego en éter/éter de petróleo, proporciona el compuesto del título, de punto de fusión 105 - 108°C., nmr (CDCl₃) δ 1.73 (s, 3H), 2.83 (t, J = 5.5, 2H), 3.0 (2H), 3.58 (3H), 4.08 (t, J = 5.5, 2H), 7.34 (4H), 9.47 (1H).

10. De la misma manera, pero reemplazando el yoduro de metilo con una cantidad equivalente de yoduro de etilo o de yoduro de propilo, se obtienen el análogo N-etílico del compuesto del título, ácido 9-etil-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acético, de punto de fusión 134-136°C, y el análogo N-propílico del compuesto del título, ácido 1-metil-1-propil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acético, de punto de fusión 120-122°C, respectivamente.

20. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 65, pero utilizando como material de partida una cantidad equivalente de los compuestos ácidos apropiados de la fórmula IV (A = A¹), por ejemplo los descritos en los Ejemplos 1 a 42, y utilizando una cantidad equivalente de un haluro orgánico apropiado, se obtienen los respectivos compuestos de ácido N-alquilados de la fórmula IV. Ejemplos de estos últimos compuestos están reseñados como productos en las Tablas VII y VIII, junto con el material de partida apropiado de la fórmula IV y el haluro orgánico utilizado para su preparación. En cada
- 25.

410544



caso el material de partida se indica por medio del ejemplo en que ha sido preparado.

Tabla VII

Ejemplo	Nº del ejemplo en que se prepara el material de partida	Haluro orgánico	Producto: [(Prefijo reseñado abajo)-1,3,4,9-tetrahidropiranol(3,4-b)-indol-(sufijo reseñado abajo)]
			Prefijo//Sufijo
10.	66	2	CH ₃ l ácido 1,9-dimetil//propiónico, de punto de fusión 129-130°C
	67	21	CH ₃ l ácido 1,5,9-trimetil//acético, de punto de fusión 132-134°C
15.	68	16	C ₂ H ₅ Br ácido 6-benciloxi-9-etil-1-metil//acético; nmr (CDCl ₃) δ 1.73 (s, 3H), 5.12 (s, 2H)
	69	22	CH ₃ l ácido 5-cloro-1,9-dimetil//acético, de punto de fusión 105-110°C
	70	16	CH ₃ l ácido 6-benciloxi-1,9-dimetil//acético, de punto de fusión 167-168°C
20.	71	14	CH ₃ Cl ácido 1,9-dimetil-6-metoxi//acético, de punto de fusión 129-132°C



410544

Tabla VIII

Ejem- plo	Nº del ejemplo en que se prepara el material de par- tida	Haluro or- gánico	Producto: [(Prefijo rese- ñado abajo)-1,3,4,9-te- trahidropirano[3,4-b]- -indol-(sufijo reseñado abajo)]
5. 72	3	CH ₃ I	ácido 1,9-dimetil//acé- tico, de punto de fusión 145-146°C
73	3	C ₂ H ₅ Br	ácido 9-etil-1-metil// acético
10. 74	40	n-C ₃ H ₇ I	ácido 1-metil-9-propil// propiónico
75	40	CH ₃ I	ácido 1,9-dimetil//pro- piónico
76	34	CH ₃ Cl	ácido 1,9-dimetil-6-me- toxi//acético

15.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 65, pero utilizando como material de partida una cantidad equivalente de los compuestos estéreos de la fórmula IV (A = A¹ en la que R¹⁶ = H) obtenidos antes de la hidrólisis en los Ejemplos 1 y 3 a 42, inclusive, en lugar del ácido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b] indol-1-acético, y utilizando una cantidad equivalente del haluro orgánico apropiado, se obtiene el respectivo compuesto estéreo N-alkilado de la fórmula IV (A = A¹ en la que R¹⁶ = alquilo inferior).

20.

25.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 43, pero utilizando como material de partida una cantidad equivalente de uno de los compuestos de ácido N-alkilados de la fórmula IV descritos en los Ejemplos 65 a



- 75, inclusive en lugar del ácido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acético, y utilizando una cantidad equivalente de una amina apropiada (como el amoníaco o una amina primaria o secundaria) descrita en el Ejemplo 43, se obtiene el respectivo compuesto amídico de la fórmula IV en que A es A¹ en la que R¹⁶ es alquilo inferior. Ejemplos de tales amidas se reseñan como productos en las Tablas IX, X, XI y XII junto con el material de partida apropiado, indicado por medio del ejemplo en que se le prepara, y las aminas utilizadas para la preparación de la amida.

Tabla IX

Ejemplo	Nº del ejemplo en que se prepara el material de partida	Amina	Producto: [(Prefijo reseñado abajo)-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-(sufijo reseñado abajo)] Prefijo//Sufijo
15.	77	(CH ₃) ₂ NH	N,N,1,9-tetrametil//acetamida, $\sqrt{\text{CHCl}_3}$ 1620,1070 cm ⁻¹ max
20.	78	CH ₃ NH ₂	N,1,9-trimetil//acetamida, de punto de fusión 136-138°C
	79	NH ₃	1,9-dimetil//acetamida, de punto de fusión 105-106°C
	80	(C ₂ H ₅) ₂ NH	N,N-dietyl-1,9-dimetil//acetamida, $\sqrt{\text{CHCl}_3}$ 1625cm ⁻¹ max
25.	81	(CH ₃) ₂ NH	9-etil-N,N,1-trimetil//acetamida, $\sqrt{\text{CHCl}_3}$ 1620cm ⁻¹ max
	82	CH ₃ NH ₂	N,1-dimetil-9-etil//acetamida, de punto de fusión 108-109°C

410544



Tabla IX (Continuación)

Ejemplo	Nº del ejemplo en que se prepara el material de partida	Amina	Producto: [(Prefijo reseñado abajo)-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-(sufijo reseñado abajo)]
			Prefijo//Sufijo
5.	83	65 (análogo N-etílico)	NH ₃ 9-etil-1-metil//acetamida, de punto de fusión 130-133°C
	84	65 (análogo N-propílico)	(CH ₃) ₂ NH 9-propil-N,N,1-trimetil//acetamida, de punto de fusión 84-87°C
10.	85	66	(CH ₃) ₂ NH N,N,1,9-tetrametil//propionamida, ν CHCl ₃ 1620 cm ⁻¹ max
	86	66	CH ₃ NH ₂ N,1,9-trimetil//propionamida, de punto de fusión 148-150°C
15.	87	67	(CH ₃) ₂ NH N,N,1,5,9-pentametil//acetamida, nmr (CDCl ₃) δ 1.75 (s, 3H); 2.66 (s, 3H); 2.96 (s, 3H); 3.08 (s, 3H); (s, 3H)
	88	68	(CH ₃) ₂ NH 6-benciloxi-9-etil-N,N,1-trimetil//acetamida, ν CHCl ₃ 1650 cm ⁻¹ max
20.	89	69	(CH ₃) ₂ NH 5-cloro-N,N,1,9-tetrametil//acetamida, nmr (CDCl ₃) δ 1.72 (s, 3H); 2.93 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 3.77 (s, 3H)
	90	70	(CH ₃) ₂ NH 6-benciloxi-N,N,1,9-tetrametil//acetamida, nmr (CDCl ₃) δ 1.73 (s, 3H); 2.95 (s, 3H); 3.05 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 5.12 (s, 2H)
25.	91	71	CH ₃ NH ₂ 6-metoxi-N,N,1,9-tetrametil//acetamida, de punto de fusión 118-120°C



410544

Tabla X

Ejemplo	Nº del ejemplo en que se prepara el material de partida	Amina	Producto: [(Prefijo reseñado abajo)-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1- -(sufijo reseñado abajo)]	
Prefijo//Sufijo				
5.	92	65 (compuesto del título)	pirolidina	1-[(1,9-dimetil//acetil]-pirrolidina nmr (CDCl ₃) δ 1.77 (3H), 2.82 (2H), 3.78 (3H)
10.	93	"	piperidina	1-[(1,9-dimetil//acetil]-piperidina, ✓ CHCl ₃ 1635 cm ⁻¹
	94	"	morfolina	1-[(1,9-dimetil//acetil]-morfolina, nmr (CDCl ₃) δ 1.73 (3H), 3.03 (2H), 3.70 (3H)
15.	95	"	N-metil-piperacina	1-metil-[(1,9-dimetil//acetil]-piperacina, ✓ CHCl ₃ 1640 cm ⁻¹ max
	96	"	N-piperacino-etanol	1-(2-hidroxi-etil)-4-[(1,9-dimetil//acetil]-piperacina, ✓ film 1625 cm ⁻¹ . max

20.

Tabla XI

Ejemplo	Nº del ejemplo en que se prepara el material de partida	Amina	Producto: [(Prefijo reseñado abajo)-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4,-b]indol-1- -(sufijo reseñado abajo)]	
Prefijo//Sufijo				
25.	97	72	(CH ₃) ₂ NH	N,N,1,9-tetrametil//acetamida, ✓ 1625 cm ⁻¹
	98	72	CH ₃ NH ₂	N,1,9-trimetil//acetamida, de punto de fusión 127-128°C
	99	73	(CH ₃) ₂ NH	9-etil-N,N,1-trimetil//acetamida,



Tabla XI (continuación)

Ejemplo	Nº del ejemplo en que se prepara el material de partida	Amina	Producto: [(Prefijo reseñado abajo)-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1- -(sufijo reseñado abajo)]
			Prefijo//Sufijo
5. 100	74	$(C_2H_5)_2NH$	N,N-dietil-1-metil-9-propil//propionamida,
101	75	CH_3NH_2	N,1,9-trimetil//propionamida,
10. 102	76	$(CH_3)_2NH$	6-metoxi-N,N,1,9-totrametil//acetamida

Tabla XII

Ejemplo	Nº del ejemplo en que se prepara el material de partida	Amina	Producto: [(Prefijo reseñado abajo)-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-(sufijo reseñado abajo)]
			Prefijo//Sufijo
15. 103	72	piperidina	1-[(1,9-dimetil//acetil]-piperidina
20. 104	74	pirolidina	1-[(1-metil-9-propil//propionil]-pirrolidina.

Ejemplo 105

25. 1,9-dimetil-1-[2-(dimetilamino)-etil]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]-indol [1; A = A¹ en que R¹⁶ = CH₃ y R¹⁸ = H; R¹ = CH₃, R², R³, R⁴ y R⁵ = H, X = O y ALKNR⁶R⁷ = CH₂CH₂N(CH₃)₂]

A una mezcla agitada mecánicamente de hidruo-



ro de litio-aluminio (5 g) en tetrahidrofurano seco (THF) (100 cc) se añade a gotas una solución de N,N,1,9-tetrametil-1,3,4,9-tetrahidropirano/3,4-b/indol-1-acetamida (12,0 g), descrita en el Ejemplo 77 en tetrahidrofurano seco (100 cc). Se calienta la mezcla en reflujo por 20 horas, bajo nitrógeno, se añade agua/THF (1:1, 50 cc) para destruir el hidruro en exceso, se filtra la mezcla en Celite, se la diluye con agua (300 cc) y se la extrae 3 veces con éter. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico, se la filtra y se la evapora hasta sequedad bajo presión reducida, lo que da el compuesto del título; nmr (CDCl₃) δ 1.66 (3H), 2.70 (6H), 3.83 (3H).

La sal respectiva de adición de ácido clorhídrico, clorhidrato de 1,9-dimetil-1-2-(dimetilamino)etil-1,3,4,9-tetrahidropirano/3,4-b/indol, tiene punto de fusión de 229-230°C después de cristalización en dicloruro de metileno/benceno.

El compuesto del título se resuelve, mediante el uso de ácido di-p-tolucil-tartárico dextrógiro y levógiro, en el isómero óptico, (-)-1,9-dimetil-1-2-(dimetilamino)etil-1,3,4,9-tetrahidropirano/3,4-b/indol, [α]_D^{CHCl₃} = -41,5°, y su respectivo antípoda (+), que tiene [α]_D^{CHCl₃} = 34,6°.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 105, pero utilizando como material de partida una cantidad equivalente de uno de los compuestos amídicos N-alquilados de la fórmula IV descritos en los Ejemplos 77 a 104, en lugar de la N,N,1,9-tetrametil-1,3,4,9-tetrahidro/3,4-b/indol-1-acetamida, se obtiene el respectivo compuesto amínico N-alquilado de la fórmula I. Ejem-

410544



plos de tales compuestos están reseñados como productos en las Tablas XIII y XIV junto con el material de partida apropiado. En cada caso el material de partida se indica por el ejemplo en que ha sido preparado.

5.

Tabla XIII

Ejemplo	Nº del ejemplo en que se prepara el material de partida	Producto: (Prefijo reseñado abajo) -1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]-indol	
10.	106	78	1,9-dimetil-1-[2-(metilamino)-etil]- nmr (CDCl ₃) δ 1.10 (1H), 1.66 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); la sal respectiva de adición de ácido bromhídrico tiene el punto de fusión de 223-225°C
15.	107	79	1-(2-aminoetil)-1,9-dimetil) CHCl ₃ 3369, 1570 cm ⁻¹ max
	108	80	1-[2-(dimetilamino)-etil]-9-etil-1-metil-, nmr (CDCl ₃) δ 1.39 (3H), 1.70 (3H), 2.73 (m, 12H), la sal respectiva de adición de ácido clorhídrico tiene el punto de fusión de 202-205°C
20.	109	81	1-[2-(dimetilamino)-etil]-9-etil-1-metil-, nmr (CDCl ₃) δ 1.39 (3H), 1.70 (3H), 2.73 (m, 12H), la sal respectiva de adición de ácido clorhídrico tiene el punto de fusión de 202-205°C
25.	110	82	9-etil-1-metil-1-[2-(metilamino)-etil]-, nmr (CDCl ₃) δ 1.6 (3H), 2.30
	111	83	1-(2-aminoetil)-9-etil-1-metil-, nmr (CDCl ₃) δ 1.02 (+, 3H), 1.62 (s, 3H)

410544



Tabla XIII (continuación)

Ejemplo	Nº del ejemplo en que se prepara el material de partida	Producto: (Prefijo reseñado abajo)-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]-indol
5.	111a	84 1-[2-(dimetilamino)-etil]-1-metil-9-propil-, nmr (CDCl ₃) δ 1.00 (+ 3H), 1.65 (s, 3H), la sal respectiva de adición de ácido maleico tiene el punto de fusión de 125-126°C
10.	112	85 1,9-dimetil-1-[3-(dimetilamino)-propil]-, nmr (CDCl ₃) δ 1.60 (3H), 2.68 (6H), la sal respectiva de adición de ácido maleico tiene el punto de fusión de 115-118°C
15.	113	86 1,9-dimetil-1-[3-(metilamino)-propil]-, nmr (CDCl ₃) δ 1.6 (3H), 2.9 (3H), 3.6 (3H), la sal respectiva de adición de ácido clorhídrico tiene el punto de fusión de 194-196°C
20.	114	87 1-[2-(dimetilamino)-etil]-1,5,9-trimetil-, nmr (CDCl ₃) 1.63 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.67 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), la sal maleato tiene el punto de fusión de 144-145°C
25.	115	88 6-benciloxi-1-[2-(dimetilamino)-etil-9-etil-1-metil]-, nmr (CDCl ₃) δ 1.38 (+, J=7, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), la sal clorhidrato tiene el punto de fusión de 216-217°C
	116	89 5-cloro-1-[2-(dimetilamino)-etil]-1,9-dimetil-, nmr (CDCl ₃) 1.63 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), la sal maleato tiene el punto de fusión de 148-151°C
	117	90 6-benciloxi-1,9-dimetil-1-[2-(dimetilamino)-etil]-, nmr (CDCl ₃) δ 1.60 (s, 3H), 2.17 (s, 6H) 3.68 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), la sal clorhidrato tiene el punto de fusión de 238-239°C

410544



Tabla XIII (continuación)

Ejemplo	Nº del ejemplo en que se prepara el material de partida	Producto: (Prefijo reseñado abajo)-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b-indol	
5.	118	91	1,9-dimetil-1-[2-(dimetilamino)-etil]-6-metoxi-, nmr (CDCl ₃) δ 2.60 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), la sal respectiva de adición de ácido maleico tiene el punto de fusión de 109-111°C
10.	119	92	1,9-dimetil-1-[2-(1-pirrolidinil)-etil]- nmr (CDCl ₃) δ 1.62 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), punto de fusión de la respectiva sal de adición de ácido clorhídrico: 230-231°C
	120	93	1,9-dimetil-1-(2-piperidinoetil)-, nmr (CDCl ₃) δ 1.61 (s, 3H), 2.32 (m, 6H), punto de fusión de la respectiva sal de ácido clorhídrico: 233-235°C
15.	121	94	1,9-dimetil-1-(2-morfolinoetil)-, nmr (CDCl ₃) δ 1.62 (3H), 2.77 (2H), 3.72 (3H), la sal de adición de ácido clorhídrico tiene el punto de fusión de 230-231°C
20.	122	95	1,9-dimetil-1-[2-(4-metil-1-piperacínil)-etil]-, nmr (CDCl ₃) δ 1.56 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.3 (m, 8H), la sal de adición dimaleato tiene el punto de fusión de 194-195°C
25.	123	96	1,9-dimetil-1- { 2-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperacínil]-etil } -, punto de fusión de la respectiva sal diclorhidrato: 219-220°C.

410544



Tabla XIV

Ejemplo	Nº del ejemplo en que se prepara el material de partida	Producto: (Prefijo reseñado abajo)-1,3,4,9-tetrahidropirano [3,4-b]-indol	
5.	124	97	1,9-dimetil-1-[2-(dimetilamino)-etil]-, nmr (CDCl ₃) δ 3.72 (s, 6H), 6.40 (s, 3H), la sal respectiva de adición de ácido clorhídrico tiene el punto de fusión de 244-246°C
10.	125	98	1,9-dimetil-1[2-(metilamino)-etil]-, nmr (CDCl ₃) δ 1.82 (3H), 3.01 (m, 4H).
	126	99	1-(2-aminoetil)-1,9-dimetil-
	127	100	1,9-dimetil-1-[2-(hexilamino)-etil]-
15.	128	101	1-[2-(dietilamino)-etil]-1,9-dimetil-

Ejemplo 129

20. 1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-carboxamida (IV; A = A¹ en que R¹⁶ y R¹⁸ = H, R¹ = CH₃, R², R³ y R⁵ = H, X = O y Z = CONH₂)

25. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando eterato de trifluoruro de boro como catalizador ácido y una cantidad equivalente de piruvamida en lugar del acetoacetato de etilo, se obtiene 1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-carboxamida, de punto de fusión 188-189°C después de recristalización en benceno/hexano, idéntica al producto del Ejemplo 46.

De la misma manera, pero utilizando una



5. cantidad equivalente del material de partida de la fórmula II apropiado junto con la alfa-, beta-, gamma- o delta-cetoamida apropiada, se obtienen los productos reseñados en las Tablas III y IV. Por ejemplo, utilizando triptofol (II; $B = B^1$ en la que R^{16} y $R^{18} = H$; R^2, R^3, R^4 y $R^5 = H$ e $Y = OH$) y la beta-cetoamida N,N-dimetil-acetoacetamida, en el procedimiento de este ejemplo, se obtiene N,N,1-trimetil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]-indol-1-acetamida, idéntica al producto del Ejemplo 43.
- 10.

Ejemplo 130

1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-carboxialdehído

15. Se somete a reflujo por 1 1/2 horas, en presencia de un colector de agua Dean-Stark, una mezcla del material de partida triptofol (32,2 g, 0,2 moles), acetato de acetoniolo (23,2 g, 0,2 moles) y 3,2 g de ácido p-toluensulfónico en 500 cc de benceno. Se lava la solución bencénica con bicarbonato sódico al 5% y con agua,
20. se la seca y se la evapora, lo que da un aceite. Se somete al aceite a cromatografía en una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente acetato de etilo al 10% en benceno, y se obtiene en forma de un aceite el acetato de 1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-metanol, nmr ($CDCl_3$) 1.52 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 4.35 (2H).
25. Se disuelve este acetato en 250 cc de metanol y se agita la solución a la temperatura del ambiente. A esta solución se añaden a gotas 20 cc de NaOH 10 N. La hidrólisis es inmediata. Se elimina

410544



- bajo presión reducida la mayor parte del metanol y se añade agua. Luego se neutraliza la mezcla y se la extrae con cloroformo. Secando el extracto clorofórmico y evaporándolo, se obtiene el alcohol primario 1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-metanol, de punto de fusión
5. 145-147°C, nmr (CDCl₃) δ 1.43 (s, 3H), 2.68 (t, J = 5.5 cps, 2H), 3.65 (d, J = 6 cps, 2H), 3.86 (t, J = 5.5 cps, 2H), después de cristalización en benceno/éter de petróleo.
- Se añade N,N-diciclohexil-carbodiimida (17,36
10. g, 0,084 moles) a una solución, enfriada y agitada, del alcohol primario anterior (6,09 g, 0,028 moles) en 63 cc de sulfóxido de dimetilo/benceno (2:1) que contiene ácido trifluoroacético (1,12 cc, 0,014 moles) y piridina (2,24 cc, 0,028 moles). Se agita la mezcla reaccional
15. a la temperatura del ambiente y bajo nitrógeno por 5 horas, se la diluye luego con 600 cc de éter y a continuación se añade a gotas una solución de ácido oxálico (7,56 g) en 21 cc de metanol. Al cabo de 30 minutos se añade agua (600 cc) y se recoge el material insoluble.
20. Se lava la fase orgánica con agua (2 x), con bicarbonato sódico acuoso al 5% (2 x) y otra vez con agua (2 x). Después de secar (MgSO₄), se evapora la fase orgánica, lo que da un aceite. Este aceite se purifica por cromatografía en gel de sílice. La elución con éter al 10% en benceno proporciona el compuesto del título en forma de un eluato; nmr (CDCl₃) δ 1.59 (s, 3H), 2.84 (t, J = 5.5 cps, 2H), 4.15 (t, J = 5.5 cps, 2H).
- 25.



410544

Ejemplo 131

5. Se trata con un exceso de dimetilamina, según el método de K.N. Campbell y col., J. Amer. Chem. Soc., 70, 3868 (1948), 1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-carboxialdehido, descrito en el Ejemplo 130, para obtener la respectiva base Schiff. La reducción de este último compuesto con borohidruro sódico según el procedimiento descrito por E. Schenker, Angew, Chem., 73, 81 (1961), da 1-[2-(dimetilamino)-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]-indol, idéntico al producto del Ejemplo 54.
- 10.

15. Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 130 y 131 en continuidad, pero utilizando como material de partida en el Ejemplo 130 una cantidad equivalente del material de partida apropiado de la fórmula II (por ejemplo, los descritos en los Ejemplos 1 a 42, inclusive) y utilizando una cantidad equivalente del éster alquílico inferior apropiado de cetoalcohol de la fórmula III, descrito antes, mientras en el procedimiento del Ejemplo 131 se utiliza una amina apropiada de la fórmula HNR^6R^7 (donde R^6 y R^7 tienen la misma definición que en el primer caso), se obtienen los respectivos compuestos de la fórmula I; verbigracia, los descritos en los Ejemplos 54 (distinto del compuesto del título) a 64, inclusive.
- 20.
- 25.

Ejemplo 132

La oxidación de 1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]-indol-1-carboxialdehido, descrito en el

410544



5. Ejemplo 130, con óxido de plata según el método de Delépine and Bonnet, citados antes, proporciona ácido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-carboxílico, nmr (CDCl₃) δ 1.79 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 9.20 (1H), idéntico al producto obtenido en el Ejemplo 4.

10. Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 130 y 132 en continuidad, pero utilizando como material de partida una cantidad equivalente del material de partida apropiado de la fórmula II (por ejemplo, los descritos en los Ejemplos 1 a 42, inclusive) en lugar del triptofol y utilizando una cantidad equivalente del éste alquílico inferior apropiado de cetoalcohol de la fórmula II en que R¹ tiene

15. la misma definición que en el primer caso y Z es CH₂OCOR²⁰ o Alk¹CH₂OCOR²⁰ (donde R²⁰ y Alk¹ tienen la misma definición que en el primer caso), se obtienen los respectivos compuestos ácidos de la fórmula IV; por ejemplo, los productos respectivos de los Ejemplos 1

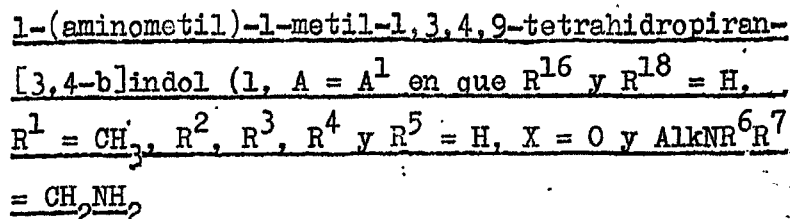
20. a 42, inclusive.

25. Más específicamente, procediendo según los Ejemplos 130 y 132, el uso de triptofol y 6-acetoxi-2-hexanona proporciona ácido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-butírico, idéntico al producto del Ejemplo 23. Del mismo modo, el uso de triptofol y 5-acetoxipenta-2-ona proporciona ácido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-propiónico, idéntico al producto del Ejemplo 2.



410544

Ejemplo 133



5.

Se calienta a 50-60°C durante 5 minutos una solución de 1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-carboxialdehído (547 mg), descrito en el Ejemplo 130, clorhidrato acuoso de hidroxilamina (2,5 cc de 5 N), acetato sódico acuoso (2,5 cc de 5 N) y metanol (5 cc) y luego se la mantiene a 4°C por 16 horas. Se recoge el precipitado y se le recristaliza en etanol/agua, lo que da oxima de 1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-carboxialdehído, de punto de fusión 176-178°C.

10.

15.

20.

25.

Este último compuesto (230 mg), en tetrahidrofurano seco (10 cc), se añade a gotas a una mezcla agitada de hidruro de litio-aluminio (200 mg) en 15 cc de tetrahidrofurano, a temperatura de baño de hielo. Se agita la mezcla por una hora y en este tiempo se la deja volver a la temperatura del ambiente. Se destruye el exceso de hidruro de litio-aluminio por adición cuidadosa de H₂O/THF (1:1). Se recoge en un filtro el material insoluble y se concentra el filtrado. Se recoge el concentrado en éter, se seca la solución etérea (MgSO₄), se filtra y se concentra, lo que da el compuesto del título, idéntico al compuesto del mismo nombre descrito en el Ejemplo 57.

470544



Ejemplo 134

5. 1-metil-1-[3-(1-pirrolidinil)-propil]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol [1; A = A¹ en que R¹⁶ y R¹⁸ = H, R¹ = CH₃, R², R³, R⁴ y R⁵ = H, X = O y Alk = (CH₂)₃-N(CH₂)₄]

10. A una solución de triptofol (15 g, 0,09 moles) en 150 cc de benceno se añade 5-cloro-2-pentano-na (12 g, 0,10 moles). Se calienta la mezcla en presencia de 200 mg de ácido p-toluensulfónico y silicato hidratado de álcali-aluminio (tamiz molecular nº 4). Al cabo de una hora de reflujo se añaden 400 mg más de ácido. Después de un total de 2 horas de reacción, se enfría la mezcla reaccional, se la filtra, se la
15. lava con bicarbonato sódico al 5% con agua y se la seca sobre sulfato sódico. La evaporación bajo presión reducida proporciona un aceite. Este aceite se purifica por cromatografía en gel de sílice. La elución con benceno y la concentración del eluente proporcionan
20. 1-(3-cloropropil)-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b]indol, nmr (CDCl₃) δ 1.33 (3H); 1.93 (4H), 2.75 (2H).

25. Se calienta en reflujo por 16 horas una solución del último compuesto (250 mg, 0,9 milimoles) en 10 cc de tetrahidrofurano y 1,5 cc de pirrolidina. Se concentra la mezcla bajo presión reducida y se distribuye el residuo entre carbonato sódico al 5% y cloroformo. Se lava la fase orgánica con agua, se la seca (Na₂SO₄), se la filtra y se la evapora bajo pre-

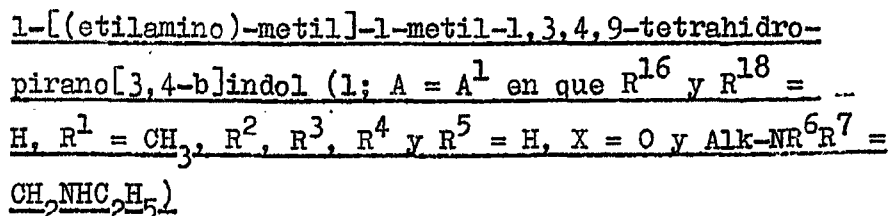
470544



sión reducida, lo que da el compuesto del título, idéntico al producto del Ejemplo 60.

5. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 134, pero utilizando como material de partida una cantidad equivalente del material de partida apropiado de la fórmula II (por ejemplo, los descritos en los Ejemplos 1 a 42, inclusive) en lugar del triptofol y utilizando una cantidad equivalente de la beta-, gamma- o delta-halocetona apropiada de la fórmula III, descritas antes, y la amina apropiada de la fórmula HNR⁶R⁷, descrita antes, se obtienen los respectivos compuestos de la fórmula I; por ejemplo, los descritos en los Ejemplos 54 a 64, inclusive.

15. Ejemplo 135



20. Se agita y calienta en reflujo una mezcla de triptofol (3,86 g; II, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ = H y X¹ = OH) y acetamidoacetona (3,0 g) - véase R.H. Wiley y O.H. Borum, J. Amer. Chem. Soc., 70, 2005 (1948) - en 300 cc de benceno seco. El agua se recoge en un colector de Dean-Stark. Después de eliminar el agua, se añaden 5 gotas de eterato de trifluoruro de boro y se somete la mezcla nuevamente a reflujo por 30 minutos utilizando el separador de agua. Después de agitar a
- 25.

410544



- la temperatura del ambiente por una noche, se evapora la mezcla reaccional hasta sequedad, se disuelve en cloroformo el residuo sólido y se la lava sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso al 10%, con agua y con salmuera. Se seca sobre sulfato de magnesio la solución clorofórmica, se la filtra, se la evapora y se cristaliza el residuo en benceno, lo que da 1-(acetamido metil)-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol, de punto de fusión 100-102°C. Este producto
5. se seca a 27°C bajo presión reducida. Los datos espectroscópicos y analíticos muestran que el compuesto está solvatado con un mol de benceno, que únicamente mediante succión puede eliminarse por completo. Los valores R_f de la amida y el triptofol son iguales.
10. Se disuelve el último producto (2,4 g) en 80 cc de tetrahidrofurano seco y se añade la solución a una suspensión de hidruro de litio-aluminio en 200 cc de tetrahidrofurano.
15. Se agita y calienta en reflujo por dos horas la lechada resultante y luego se la enfría y se le añaden 2,4 g de hidruro de litio-aluminio. A continuación se somete la mezcla a reflujo y agitación por una noche. Luego se descompone la mezcla reaccional con 22,4 cc de agua, añadida a gotas en el curso de 3 horas y mientras se agita y refrigera. Se prosigue la agitación por una hora, se separa el precipitado por filtración y se seca el filtrado ($MgSO_4$). La eliminación del disolvente por evaporación da el compuesto del título, nmr ($DMSO-d_6$) δ 1.18 (t, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.80 (t, 2H),
- 20.
- 25.

410544



idéntico al producto del Ejemplo 58.

5. La sal respectiva de adición de ácido clorhídrico, clorhidrato de 1-[(etilamino)-metil]-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]-indol, tiene el punto de fusión de 242-243°C después de recristalización en isopropanol/éter.

10. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 135, pero utilizando como material de partida una cantidad equivalente del material de partida apropiado de la fórmula II (por ejemplo, los descritos en los Ejemplos 1 a 42) y utilizando una cantidad equivalente de una cetoamida apropiada de la fórmula $R^1 - \overset{O}{\parallel} C - Alk - NR^6COR^{21}$, descrita antes, se obtienen los respectivos compuestos amínicos secundarios de la fórmula I ($A = A^1$).

15.

Ejemplo 135-a

1-metil-1-nitrometil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b] indol (IV; $A = A^1$ en que R^{16} y $R^{18} = H$, $R^1 = CH_3$, R^2 , R^3 , R^4 y $R^5 = H$, $X = O$ y $Z = CH_2NO_2$)

20.

A una solución de 322 mg del compuesto de la fórmula II, triptofol, y 248 mg de la nitrocetona nitro-2-propanona en 100 cc de benceno, se añaden cinco gotas de eterato de trifluoruro de boro y tres gotas de ácido trifluoroacético. Se somete la mezcla reacional a calentamiento en reflujo y agitación bajo un

25.

separador de agua, durante 18 horas. Se enfría la solución bencénica, se la lava con solución de bicarbonato sódico al 10%, con agua y con solución de salmuc-



410544

ra saturada y se la seca sobre sulfato de magnesio. Luego se elimina el disolvente y se somete el residuo a cromatografía en gel de sílice. La elución con cloroformo da el compuesto del título, δ CHCl_3 3450, max 1550cm^{-1} , nmr (CDCl_3) δ 1.68 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 4.10 (t, 2H).

5. La reducción de este último compuesto con hidruro de litio-aluminio en el procedimiento del Ejemplo 54 proporciona 1-(aminometil)-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol, idéntico al producto del Ejemplo 57.

10. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 135a, pero utilizando como material de partida una cantidad equivalente del material de partida apropiado de la fórmula II (por ejemplo, los descritos en los Ejemplos 1 a 42) y utilizando una cantidad equivalente de una nitroacetona apropiada de la fórmula $\text{R}^1 - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{AlkNO}_2$, descrita antes, se obtienen los respectivos compuestos amínicos primarios de la fórmula I.

20.

Ejemplo 135-b

Acido 6-hidroxi-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano-
[3,4-b]-indol-1-acético

25.

Bajo atmósfera de hidrógeno, se agita a la temperatura ambiente una mezcla de ácido 6-benciloxi-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acético (5,3 g, 0,015 moles), preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 16, en 250 cc de etanol anhidro y



1,1 g de carbón paladiado al 10%, hasta que la mezcla reaccional ya no absorbe más hidrógeno. Se elimina entonces el catalizador por filtración en tierra de diatomáceas (Celite) y se concentra el filtrado. Re-

5. cristalizando el residuo en etanol/benceno, se obtiene el compuesto del título, de punto de fusión 170-171°C.

La sal bencilamínica respectiva se prepara mezclando soluciones etéreas equimolares de bencilamina y del producto anterior. El sólido resultante, recristalizado en acetonitrilo, da sal bencilamínica de ácido 6-hidroxi-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acético, de punto de fusión 191-193°C. El acetato respectivo se prepara dejando reposar por 24 horas una mezcla del compuesto del título y un exceso de cinco veces la cantidad molar de anhídrido acético en solución piridínica. La dilución de la mezcla con agua, la extracción con éter y la recristalización del extracto residual en éter de petróleo/benceno dan ácido 6-acetoxi-1-metil-1,3,4,9-tetrahidro[3,4-b]indol-1-acético, idéntico al producto del Ejemplo 15.

10.

15.

20.

Siguiendo el procedimiento de este ejemplo, pero reemplazando el ácido 6-benciloxi-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acético por una cantidad equivalente de clorhidrato de 6-benciloxi-1-[2-(dimetilamino)-etil]-9-etil-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol, descrito en el Ejemplo 115, se obtiene clorhidrato de 1-[2-(dimetilamino)-etil]-9-etil-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-6-

25.

410544



- ol, de punto de fusión 213-214°C; la base libre respectiva de este último compuesto tiene nmr (CDCl₃) δ 1.36 (t, J = 7, 3H), 1.6 (s, 3H), 2.18 (s, 6H). Igualmente, la sustitución por clorhidrato de 6-benciloxi-1,9-dimetil-1-[2-(dimetilamino)-etil]-1,3,4,9-tetrahidropirano [3,4-b]indol, descrito en el Ejemplo 117, da clorhidrato de 1,9-dimetil-1-[2-(dimetilamino)-etil]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-6-ol, de punto de fusión 242-244°C, cuya base libre respectiva tiene nmr (CDCl₃) δ 1.6 (s, 3H), 2.2 (s, 6H), 3.7 (s, 3H).

Ejemplo 136

15. 1-(2-aminoetil)-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano-
[3,4-b]indol (1; A = A¹ en que R¹⁶ y R¹⁸ = H,
R¹ = CH₃, R², R³, R⁴ y R⁵ = H, X = O y Alk-NR^{6,7}
= CH NH₂)

20. Se disuelve en cloruro de metileno seco (400 cc) 1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acetamida (20,0 g, 0,817 moles), descrita en el Ejemplo 43, y se añade a la solución, en una sola porción, fluoroborato de trietiloxonio recién preparado (17,00 g, 0,894 moles). Se agita la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente por 2 horas, se lava la solución de cloruro de metileno con carbonato potásico acuoso
25. al 30%, frío, y a continuación con salmuera y se concentra bajo presión reducida la fase orgánica secada. Se disuelve el residuo en éter (150 cc) y se filtra la solución. La cristalización se desarrolla a la temperatura del ambiente y proporciona 1-metil-1,3,4,

410544



9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-acetimidato de etilo, de punto de fusión 139,5-141°C.

5. Se disuelve este último compuesto (4,79 g, 0,0176 moles) en tetrahidrofurano seco (100 cc) y se añade la solución a gotas a una suspensión, agitada y enfriada con hielo, de hidruro de litio-aluminio (1,75 g, 0,046 moles) en tetrahidrofurano (50 cc). Se agita la mezcla reaccional por una noche a la temperatura del ambiente y luego se le añade a gotas hidróxido sódico diluido, para descomponer el exceso de hidruro. Se recoge por filtración el precipitado y se concentra el filtrado bajo presión reducida, lo que proporciona un residuo, que se extrae con cloruro de metileno. Luego se lavan con salmuera y se secan ($MgSO_4$) las fases orgánicas. La concentración del disolvente y la cristalización en éter proporciona el compuesto del título, de punto de fusión 80-84°C, $\chi_{max}^{CHCl_3}$ 3455, 3280 cm^{-1} , idéntico al compuesto del mismo nombre descrito en el Ejemplo 54.
- 10.
- 15.
- 20.

Ejemplo 137

25. 1-[2-(dimetilamino)-etil]-9-etil-1-metil-1,3,4,9-tetrahidrotiopirano[3,4-b]indol [1; A = A¹ en que R¹⁶ = C₂H₅ y R¹⁸ = H, R¹ = CH₃, R², R³, R⁴ y R⁵ = H, X = S y Alk-NR⁶R⁷ = CH₂CH₂N(CH₃)₂]

Se disuelve en 15 cc de dimetilformamida y 15 cc de benceno el compuesto de la fórmula I 1-[2-(dimetilamino)-etil]-1-metil-1,3,4,9-tetrahidrotiopirano[3,4-b]indol (822 mg), descrito en el Ejemplo



410544

62. Para eliminar todos los vestigios posibles de agua, se destila una porción del benceno. Después de enfriar hasta 0°, se añaden 140 mg de hidruro sódico (suspensión al 54% en aceite mineral) y se agita la mezcla por 15 minutos. La alquilación se lleva a cabo por adición de 350 mg de bromuro de etilo y agitando la mezcla reaccional a 0° por 20 minutos. La suspensión resultante se vierte en hielo triturado y se extrae con cloroformo y la fase orgánica se lava repetidamente con agua y se evapora. La cromatografía del residuo en gel de sílice (20 g) utilizando cloroformo/metanol (0-10%) proporciona el compuesto del título, que después de cristalización en éter/hexano tiene un punto de fusión de 86-88°C, $\chi_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 2820, 2765, 1600, 1568, 1537 cm^{-1} , nmr (CDCl_3) δ 2.20 (s, 6H), 2.30 (m, 4H).
5. 10. 15.

- La sal respectiva de adición de ácido clorhídrico al compuesto del título, clorhidrato de 1-[2-(dimetilamino)etil]-9-etil-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol, tiene un punto de fusión de 220-222°C.
- 20.

- Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 137 y utilizando un compuesto apropiado de la fórmula I ($A = A^1$ en la que R^{16} es hidrógeno), por ejemplo los descritos en los Ejemplos 54 a 64, junto con el haluro orgánico apropiado, se obtienen otros compuestos de la fórmula I ($A = A^1$ en la que R^{16} es alquilo inferior).
- 25.

Por ejemplo, el uso del mismo compuesto de la fórmula I descrito en el Ejemplo 137 con una canti-



- dad equivalente de bromuro de metilo, en lugar de bromuro de etilo, en el procedimiento del Ejemplo 137 da 1,9-dimetil-1-[2-(dimetilamino)-etil]-1,3,4,9-tetrahidrotiopirano[3,4-b]indol, nmr (CDCl₃) δ 3.72 (s, 6H), 6.40 (s, 3H), idéntico al producto del Ejemplo 124. La sal respectiva de adición de ácido clorhídrico a este último compuesto, clorhidrato de 1,9-dimetil-1-[2-(dimetilamino)-etil]-1,3,4,9-tetrahidrotiopirano[3,4-b]indol, tiene el punto de fusión de 244-246°C.
10. Igualmente, el uso del mismo compuesto de la fórmula I descrito en el Ejemplo 137 con una cantidad equivalente de bromuro de propilo, en lugar de bromuro de etilo, da 1-[2-(dimetilamino)-etil]-1-metil-9-propil-1,3,4,9-tetrahidrotiopirano[3,4-b]indol, nmr (CDCl₃) δ 1.03 (t, 3H), 1.83 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 4.14 (m, 2H), 7.22 (m, 4H). La respectiva sal de adición de ácido clorhídrico tiene el punto de fusión de 243-245°C.

Ejemplo 138

20. 1-[(2-dimetilamino)-etil]-1-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol

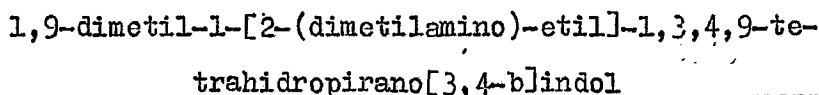
25. A una solución de ácido p-toluensulfónico (2,28 g) en tolueno (40 cc) se añaden el material de partida de la fórmula II triptofol (1,61 g) y la aminocetona 4-(dimetilamino)-2-butanona (1,27 g). Se evapora la mezcla bajo presión reducida y se agita el residuo bajo nitrógeno y a 130°C (temperatura del baño) por 45 minutos. Se enfría la mezcla, se le añaden

410544



de agua (20 cc) y se extrae la mezcla con tolueno. El extracto toluénico se lava con ácido sulfúrico al 5% (5 cc) y con agua (5 cc). Se combina la fase acuosa, que contiene un aceite oscuro y pesado, con las lavas acuosas, se añade NH_4OH concentrado (10 cc) y se extrae la mezcla con tolueno (10 cc y 2 x 5 cc). La solución toluénica, combinada, se lava con agua (2 x 5 cc), se seca (Na_2SO_4), se trata con carbón y se evapora bajo presión reducida. Recristalizando el residuo en éter, se obtiene el compuesto del título, puro e idéntico al producto del mismo nombre descrito en el Ejemplo 54.

Ejemplo 139



A una mezcla del material de partida de la fórmula II N-metiltryptofol (0,50 g) y la aminocetona 4-dimetilamino-2-butanona (0,363 g) se añade ácido p-toluensulfónico (0,650 g) en porciones y se agita la mezcla bajo nitrógeno y a 130°C por 1 1/2 horas. Después de enfriar, se añade agua (10 cc) y se extrae la mezcla con tolueno (2 x 5 cc). La solución toluénica, combinada, se vuelve a lavar con agua y se desecha. Se alcaliniza con hidróxido amónico concentrado (10 cc) la fase acuosa, que contiene un aceite pardo y pesado, y se la extrae con benceno (3 x 10 cc). El extracto bencénico, combinado, se lava con agua (2 x 10 cc), se seca (Na_2SO_4), se trata con carbón y se evapora bajo presión reducida, lo que da el

410544



compuesto del título, idéntico al producto del mismo nombre descrito en el Ejemplo 105.

Ejemplo 140

5. 1,9-dimetil-1-[2-(dimetilamino)-etil]-1,3,4,9-tetrahidrotiopirano[3,4-b]indol

10. Se agita bajo nitrógeno y a 125°C, durante media hora, una mezcla del material de partida de la fórmula II 1-metilindol-3-etantio1 (0,75 g), clorhidrato de 4-dimetilamino-2-butanona (0,72 g), tolueno (alrededor de 1 cc) y ácido p-toluensulfónico (1,00 g). Después de enfriar, se añade agua (20 cc) y ácido clorhídrico concentrado (0,5 cc) y luego se extrae la mezcla con tolueno (3 x 10 cc). La solución toluénica, combinada, se vuelve a levar con agua y la fase acuosa, que contiene un aceite pardo, se alcaliniza con NH₄OH concentrado y se extrae con tolueno (3 x 15 cc).
15. La solución toluénica, combinada, se lava con agua, se seca (Na₂SO₄), se trata con carbón y se evapora bajo
20. presión reducida, lo que da el compuesto del título, idéntico al producto del mismo nombre descrito en el Ejemplo 124.

Ejemplo 141

25. 1-[2-(dimetilamino)-etil]-9-etil-1-metil-1,3,4,9-tetrahidrotiopirano[3,4-b]indol

A una solución agitada de monohidrato de ácido p-toluensulfónico (57,0 g) en tolueno (400 cc) se

410544



- añade, a 80°C y bajo nitrógeno, la aminocetona 4-(dimetilamino)-2-butanona (13,8 g). Luego se añade en porciones en un período de 5 minutos el material de partida de la fórmula II tiosulfato sódico de 1-etilindol-3-etilo (30,7 g), preparado a partir de 1-etilindol-3-etanol por el procedimiento de Suvorov y Buyanov, citados antes. Se mantiene la mezcla a 80°C por 1 1/4 horas, con agitación, y luego se enfría y se diluye con hidróxido sódico al 20% (66 cc), seguido por agua (100 cc), y se extrae con tolueno. Se lava con ácido sulfúrico al 20% (5 x 30 cc) y con agua (5 x 30 cc) el extracto toluénico, se combinan las fases acuosas y, junto con el sólido precipitado de ellas, se alcalinizan con hidróxido sódico al 20% y se extraen con tolueno (4 x 50 cc). La solución toluénica combinada se lava con agua, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. Recristalizando el residuo en éter/hexano se obtiene el compuesto del título, idéntico al producto del Ejemplo 137. La sal respectiva de adición de ácido clorhídrico al compuesto del título tiene el punto de fusión de 225-227°C después de recristalización en isopropanol.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- De la misma manera, pero utilizando una cantidad equivalente de tiosulfato potásico de 1-etilindol-3-etilo, se obtiene también el compuesto del título.
- 25.

Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 138, 139, 140 o 141 y utilizando un material de partida apropiado de la fórmula II junto con la aminocetona apropiada, se obtienen otros compuestos de la fórmula

410544



I; por ejemplo, los descritos en los Ejemplos 54 a 64 y 106 a 128.

Ejemplo 142

5.

3-metilindol-1-etanol

Procedimiento A:

10. Se diluye con 1000 cc de tetrahydrofurano (THF) seco n-butil-litio comercial en hexano (3,05 moles). A esta solución, enfriada (-10 a 0°C), se añade a gotas el precursor de indol de la fórmula VIII escatol (393 g, 3,0 moles) en 1000 cc de tetrahydrofurano seco. Se agita la mezcla reaccional a la misma baja temperatura por una hora y luego se le añaden 15. 300 cc de óxido de etileno en 300 cc de tetrahydrofurano seco. Se deja subir la temperatura hasta la del ambiente y a continuación se agita la mezcla reaccional por una noche. Se evapora luego el tetrahydrofurano, se disuelve el residuo en cloruro de metileno y se lava con ácido clorhídrico concentrado. A continuación se lava la solución de cloruro de metileno 20. con bicarbonato sódico al 10% y con agua y se la seca (MgSO₄). Evaporando el disolvente y destilando el producto a presión reducida, se obtiene el compuesto del título, de punto de ebullición 124°C/0,25 mm.

25.

Procedimiento B:

Se añade a gotas el precursor de indol de la fórmula VIII escatol (35 g, 0,276 moles) en 300 cc de dimetilformamida (DMF) a una mezcla agitada de



hidruro sódico (14, 0 g, dispersión en aceite al 55%) en 325 cc de dimetilformamida. Se calienta la mezcla a 40°C por 2 horas y, después de enfriarla en un baño de hielo y agua, se añade a gotas bromoacetato de etilo (116,5 g, 0,7 moles) mientras se mantiene la temperatura por debajo de 20°C. Después de la adición, se continúa agitando por cinco minutos y luego se añade agua con precaución para destruir cualquier exceso de hidruro. Se distribuye la mezcla reaccional entre agua y éter, se lava con agua la fase etérea, se la seca ($MgSO_4$) y se la evapora bajo presión reducida.

El residuo, éster etílico de ácido 3-metil-indol-1-acético, se disuelve en 900 cc de metanol y luego se añade hidróxido potásico (90 g) en 400 cc de metanol/ H_2O 1:1. Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente por 1 1/2 horas, se evapora el metanol bajo presión reducida, se diluye el residuo con agua (800 cc) y se extrae (3 x) con éter. La acidificación con ácido clorhídrico 6 N de la fase acuosa da ácido 3-metil-indol-1-acético, de punto de fusión 174-176°C.

Este último compuesto (47,5 g, 0,25 moles), en 1000 cc de éter, se añade despacio a una mezcla agitada de hidruro de litio-aluminio (12,5 g, 0,32 moles) en 700 cc de éter. La reacción se mantiene por debajo de 15°C utilizando un baño de hielo y agua. Se agita la mezcla reaccional por 15 minutos después de la adición, se destruye con agua el exceso de hidruro y se recoge el precipitado. A continuación se lava con

410544



- agua el filtrado etéreo, se la seca sobre sulfato só-dico y se evapora bajo presión reducida, lo que da un aceite. La cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo al 15% en benceno como eluente da el
5. compuesto del título, idéntico al producto del proce-dimiento A.
- Siguiendo el procedimiento A del Ejemplo 142 pueden prepararse, mediante la apropiada elección del indol de la fórmula VIII y el derivado de óxido de etileno, otros intermediarios de indol-1-etanol de
10. la fórmula II (B ; B²); por ejemplo, los reseñados en los Ejemplos 146 y 148. Así, reemplazando el escatol y el óxido de etileno por cantidades equivalentes de 3,7-dimetil-indol (R. Robinson y col., citado antes)
15. y 3,3-dimetil-1,2-epoxibutano (V. Franzen y H.-E. Driesen, citados antes), respectivamente, se obtiene una mezcla de beta-isopropil-alfa,3,7-trimetil-indol-1-etanol y alfa-isopropil-beta,3,7-trimetil-indol-1-etanol. Estas mezclas de isómeros posicionales pue-
20. den separarse mediante destilación fraccionada, recris-talización fraccionada o cromatografía. Igualmente, la substitución del escatol por 3-isopropilindol (R. Robinson y col., citado antes) en el procedimiento A del Ejemplo 142 da 3-isopropilindol-1-etanol.
25. Siguiendo el procedimiento B del Ejemplo 142 pueden prepararse otros intermediarios de indol-1-etanol de la fórmula II en que R² y R³ son hidróge-no mediante la elección apropiada del indoñ de la fór-mula VIII y el éster alquílico inferior de ácido alfa-

410544



- haloacético de la fórmula LCR^4R^5COO- (alquilo inferior) (donde L es halógeno y R^4 y R^5 son hidrógeno o alquilo inferior). Por ejemplo, reemplazando el escatol y el bromoacetato de etilo por cantidades equivalentes de
5. 3-etilindol (R. Robinson y col., citado antes) y 2,3-epoxibutano (F.G. Bordwell y P.S. Landis, J. Amer. Chem. Soc., 79, 1593 -1957-), respectivamente, se obtiene alfa,beta-dimetil-3-etil-indol-1-etanol. Igualmente, la substitución de escatol por 3-butilindol
10. (R. Robinson y col., citado antes) en el procedimiento B del Ejemplo 142 proporciona 3-butilindol-1-etanol.

Ejemplo 143

3-metilindol-1-etanol

15.

Procedimiento A:

- Se añade N,N-diciclohexilcarbodiimida (9,0 g) a una solución, enfriada y agitada, de 3-metilindol-1-etanol (3,0 g) en 30 cc de sulfoxido de dimetilo/benceno (2:1) que contiene ácido trifluoroacético (0,6 cc)
20. y piridina (1,12 cc). Se agita la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente y bajo nitrógeno por 5 horas y luego se la diluye con 300 cc de éter, seguido por la instilación de una solución de ácido oxálico (3,78 g) en 11 cc de metanol. Al cabo de 30 minutos se añade agua (300 cc) y se recoge el material
25. insoluble. Se lava la fase orgánica con agua (2 x), con bicarbonato sódico acuoso al 5% (2 x) y otra vez con agua (2 x). Después de secar ($MgSO_4$), se evapora

470544



- la fase orgánica, lo que da 3-metilindol-1-acetaldehído. Este último compuesto se convierte luego en su respectivo gem-ditioal con sulfuro de hidrógeno y se reduce con hidruro de litio-aluminio según el método de T.L. Cairns et al., J. Amer. Chem. Soc., 74, 3982 (1952), para obtener el compuesto del título, CHCl_3 2570 cm^{-1} .
max

Procedimiento B:

10. A una solución agitada de 7,2 g de 3-metilindol-1-etanol (descrito en el Ejemplo 142) en 500 cc de éter seco (baño de hielo) se añaden despacio 1,2 cc de tribromuro de fósforo en 100 cc de éter seco. Se separa un complejo oleoso de color rojo obscuro. Se agita la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente por 36 a 48 horas y luego se la descompone con hielo y agua. La fase etérea separada se lava rápidamente con una solución al 10% de bicarbonato sódico y otra vez con agua, se seca sobre cloruro de calcio durante 2 minutos, se decanta y se seca sobre sulfato de magnesio durante 30 minutos. El filtrado, evaporado, da 1-(2-bromoetil)-3-metilindol.
- 15.
20. Se vierte en 8,6 g de 1-(2-bromoetil)-3-metilindol una solución de 10,4 g de tiosulfato sódico en 60 cc de agua y 100 cc de etanol. Se somete la mezcla reaccional a calentamiento en reflujo y agitación por 3 1/2 horas, se la deja enfriar y se la evapora hasta sequedad. El residuo sólido se disuelve en isopropanol hirviendo, se seca con un silicato hidratado de álcali-aluminio ("tamices moleculares") y se
- 25.



- filtra. El enfriamiento del filtrado hace precipitar 6,4 g del derivado tiosulfato sódico de indoliletilo. Se recoge este material por filtración y se le lava con éter. El intermediario aislado se calienta en reflujo con una solución de hidróxido sódico (9 g de NaOH, 60 cc de agua y 140 cc de etanol) durante 3 horas. Se elimina el etanol bajo presión reducida, se diluye con agua el residuo acuoso y se extrae con tres porciones de éter. Los extractos etéreos, combinados, se lavan con agua y con solución de salmuera saturada y se secan sobre sulfato de magnesio. Evaporando el filtrado, se obtiene disulfuro de bis-[2-(3-metilindolil)-etilo].

- Este último producto (1,4 g), en 100 cc de éter seco, se instila en una suspensión agitada de 600 mg de LiAlH_4 en 80 cc de éter seco. Se calienta en reflujo la mezcla reaccional por 3 horas y luego se la mantiene por 15 horas a la temperatura del ambiente. La descomposición con 2,8 cc de agua se efectúa en corriente de nitrógeno. Después de 60 minutos de agitación, se separa, filtrando por succión, un precipitado blanco, se lava la torta con éter y se seca el filtrado sobre sulfato de magnesio. Evaporando la solución etérea límpida, se obtiene el compuesto del título.

Alternativamente, se suspende en 100 cc de ácido fosfórico al 50% y 35 cc de éter el derivado tiosulfato sódico de indoliletilo recogido (6,4 g). Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente por

410544



18 horas, se separa la fase etérea y se agita la fase acuosa con 35 cc de éter fresco, a 40°C, durante 18 horas. Luego se combinan las fases etéreas, se secan ($MgSO_4$) se filtran y se evaporan, lo que da el compuesto del título.

5. Siguiendo el procedimiento A o B del Ejemplo 143, pueden prepararse; mediante la elección apropiada de los intermediarios de indol-1-etanol de la fórmula II, otros intermediarios de indol-1-etantiol de la fórmula II; por ejemplo, los descritos en los Ejemplos 149 y 150. Así, reemplazando el 3-metilindol-1-etanol por una cantidad equivalente de beta-isopropil-alfa,3,7-trimetil-indol-1-etanol, se obtiene el beta-isopropil-alfa,3,7-trimetil-indol-1-etantiol.
10. Igualmente, reemplazando el 3-metilindol-1-etanol por una cantidad equivalente de 3-isopropilindol-1-etanol, se obtiene el 3-isopropilindol-1-etantiol.
- 15.

Ejemplo 144

Acido 1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino-
[4,3-a]indol-1-acético

20. Se calienta en reflujo durante 6 horas, utilizando un separador de agua, una mezcla del material de partida de la fórmula II 3-metilindol-1-etanol (26,5 g, 0,15 moles), descrito en el Ejemplo 142, en tolueno (600 cc), acetoacetato de etilo (36 g, 0,20 moles) y ácido p-toluensulfónico (2,0 g). Se lava la solución toluénica con agua, con solución de bicarbonato 2l 5% y otra vez con agua, se la seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente bajo
- 25.

410544



presión reducida, lo que da un aceite. Se somete este aceite a cromatografía en gel de sílice y la elución con acetato de etilo al 10% en benceno y la concentración del eluato proporcionan el éster etílico de ácido 3,4-dihidro-1,10-dimetil-1H-1,4-oxacino-

5. [4,3-a]indol-1-acético, en forma de un aceite;
 γ film 1725 cm^{-1}
 max

La hidrólisis de este éster para obtener el compuesto del título se efectúa así: Se disuelve el éster (39,9 g) en 800 cc de metanol que contienen 22,5 g de KOH en 20 cc de agua. Después de agitar a 50°C por 5 horas y a la temperatura del ambiente por 12 horas, se evapora el disolvente bajo presión reducida, se recoge el residuo en agua, se le lava dos veces con éter, se acidifica con ácido clorhídrico 6 N y se extrae con éter. La solución etérea se lava una vez con agua, se seca (Na_2SO_4) y se evapora bajo presión reducida, lo que da un sólido. Este sólido, recristalizado en éter de petróleo, proporciona el compuesto del título, de punto de fusión 138-139°C nmr (CDCl_3) δ 1,75 (s, 3H), 2.86 y 3.18 (d, J = 14.5 cps, 2H), 4.07 (m, 4H).

Una cantidad equivalente de acetoacetato de metilo puede reemplazar el acetoacetato de etilo en el procedimiento de este ejemplo. En tal caso se obtiene como éster el éster metílico de ácido 3,4-dihidro-1,10-dimetil-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-acético.

Una cantidad equivalente de acetoacetato de propilo puede reemplazar el acetoacetato de etilo en el

410544



procedimiento de este ejemplo. En tal caso se obtiene como éster el éster metílico de ácido 3,4-dihidro-1,10-dimetil-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-acético.

- 5. Una cantidad equivalente de acetoacetato de propilo puede reemplazar el acetoacetato de etilo en el procedimiento de este ejemplo. En tal caso, se obtiene como éster el éster propílico de ácido 3,4-dihidro-1,10-dimetil-1H-1,4-oxacino[4,3-a]-indol-1-acético.

Ejemplo 145

- 10. Acido 1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-propiónico

Procedimiento A:

- 15. Se somete a reflujo y agitación por 12 horas con silicato hidratado de álcali-aluminio (tamices moleculares nº 4) una mezcla del material de partida de la fórmula II 3-metilindol-1-etanol (29,7 g, 0,17 moles), descrito en el Ejemplo 142, levulinato de etilo (26,96 g, 0,187 moles) y ácido p-toluensulfónico (2,25 g) en benceno seco (650 cc). Se lava la solución bencénica
- 20. con NaHCO₃ acuoso al 5% y a continuación con agua. La concentración de la solución de un residuo, que se hace pasar por una columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 15% en benceno, lo que da el éster
- 25. etílico de ácido 3,4-dihidro-1,10-dimetil-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-propiónico, en forma de un aceite;
 - CHCl₃ 1730 cm⁻¹.
 - max

Se disuelve este éster (41,9 g) en 650 cc de metanol que contienen 23 g de KOH en 50 cc de agua

410544



- y se calienta a 50°C por una hora. Luego se evapora el disolvente y se recoge el residuo en agua. Se lava la mezcla acuosa dos veces con éter, se la acidifica con ácido clorhídrico 6 N y se extrae tres veces con éter. La solución etérea se lava una vez con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora bajo presión reducida, lo que da un sólido. Recristalizando este sólido en acetato de etilo/éter de petróleo, se obtiene el compuesto del título, de punto de fusión 115-116°C. nmr ($CDCl_3$) δ 1.62 (s, 3H), 2.30 (m, 7H), 4.04 (4H), 7.21 - 7.52 (m, 4H), 10.93 (1H).

Procedimiento B:

- Se agita magnéticamente a la temperatura del ambiente por 15 minutos y luego a 70°C por 1 1/2 horas una mezcla del material de partida de la fórmula II
- 3-metilindol-1-etanol (500 mg), ácido levulínico (580 mg), 75 cc de benceno, 1,7 g de pentóxido de fósforo y alrededor de 0,5 g de tierra de diatomáceas (Celite). Se filtra la mezcla reaccional, se lava el filtrado tres veces con NaOH 5 N y la fase acuosa, combinada, se lava dos veces con éter y luego se acidifica con ácido clorhídrico al 50%, frío. Se extrae con cloroformo la fase acuosa, se seca el extracto clorofórmico (Na_2SO_4) y se evapora hasta sequedad. La recristalización del residuo en acetato de etilo/éter de petróleo proporciona el compuesto del título, idéntico al producto del procedimiento A de este ejemplo.

El procedimiento de los Ejemplos 144 y 145 (Procedimiento A) puede seguirse para preparar otros



intermediarios de la fórmula IV en los que $B = B^2$ y Z es COOR^{19} o $\text{Alk}^1\text{-COOR}^{19}$ (donde R^{19} y Alk^1 tienen la misma definición que en el primer caso). Ejemplos de tales compuestos se reseñan en las tablas XV y XVI.

5. En cada uno de estos casos, el material de partida de la fórmula II y el cetoéster que allí se reseñan se usan en cantidad equivalente respecto al material de partida de la fórmula II y los cetoésteres reseñados en los Ejemplos 144 y 145 (Procedimiento A). Adviértase que en cada uno de estos casos se obtiene un éster antes de la hidrólisis. Este éster es el intermedio respectivo de la fórmula IV.
- 10.

- Igualmente, el procedimiento del Ejemplo 145 (Procedimiento B) puede usarse para preparar los productos reseñados en las tablas XV y XVI, aunque en este caso se usa una cantidad equivalente del cetoácido respecto de la fórmula III en lugar de los cetoésteres reseñados en la tabla.
- 15.

TABLA XV

Ejemplo	Material de partida de la fórmula II ($B = B^2$ e $Y = \text{OH}$)						Cetoéster de la fórmula III			Producto: prefijo reseñado abajo)- 3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-(sufijo reseñado abajo)
	R^2	R^3	R^4	R^5	R^{18}	R^{17}	R^1	$\text{Alk}^1\text{-CO}$	R^{19}	
146	H	H	H	H	H	CH_3	$-\text{CH}_3$	CH_2CO	C_2H_5	ácido 10-metil-1-propil/acético, de punto de fusión 146-148°C



TABLA XV (Continuación)

Ejemplo	Material de partida de la fórmula II (B = B ² e Y = OH)						Cetoéster de la fórmula III $R^1-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-\text{Alk}^1-\text{CO}-\text{OR}^{19}$			Producto: prefijo reseñado abajo)-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-(sufijo reseñado abajo)
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹⁸	R ¹⁷	R ¹	Alk ¹ -CO	R ¹⁹	Prefijo/sufijo
147	H	H	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 10-etil-1-metil//propiónico, de punto de fusión 119-121°C
148	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₃ CO	C ₂ H ₅	ácido 1,10-dimetil//butírico, de punto de fusión 104-106°C

TABLA XVI

Ejemplo	Material de partida de la fórmula II (B = B ² e Y = SH)						Cetoéster de la fórmula III $R^1-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-\text{Alk}^1-\text{CO}-\text{OR}^{19}$			Producto: (prefijo reseñado abajo)-3,4-dihidro-1H-1,4-tiacino[4,3-a]indol-1-(sufijo reseñado abajo)
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹⁸	R ¹⁷	R ¹	Alk ¹ -CO	R ¹⁹	Prefijo/Sufijo
149	H	H	H	H	H	CH ₃	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	CH ₃	ácido 10-metil-1-propil/acético, de punto de fusión 146-148°C
150	H	H	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CO	CH ₃	ácido 10-etil-1-metil//propiónico



710544

Ejemplo 151

N,1,10-trimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino-[4,3-a]
indol-1-acetamida

- Se añade trietilamina (6 g) y luego cloro-
5. formiato de etilo (5 g) a una solución enfriada (-5°C) de ácido 1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]-indol-1-acético (10 g), descrito en el Ejemplo 144, en 150 cc de tetrahidrofurano (THF). Después de agitar a 10°C por dos horas, se enfría todavía la suspensión
10. hasta -10°C aproximadamente, se la trata con metilamina (66 cc de la solución acuosa al 40%) y se la agita a dicha temperatura por una hora más. Luego se evapora la mayor parte del tetrahidrofurano y se diluye el residuo entre éter y agua. La solución etérea se lava
15. con agua, se seca (MgSO₄) y se concentra, lo que da un sólido. Este sólido, recristalizado en acetato de etilo, proporciona el compuesto del título, de punto de fusión 131-133°C.

- De la misma manera, pero reemplazando la solución acuosa de metilamina al 40% por una cantidad
20. equivalente de las aminas de la fórmula HNR⁸R⁹, hidróxido amónico (concentrado), dimetilamina (solución acuosa al 30%), n-hexilamina (solución acuosa al 20%), dietilamina (solución acuosa al 30%), isopropilamina
25. (solución acuosa al 40%), etilamina (solución acuosa al 70%) pirrolidina (solución acuosa al 50%), piperidina, morfolina o N-metilpiperacina, se obtienen, respectivamente:

1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-



- 1-acetamida, de punto de fusión 156-157°C,
 nmr (CDCl₃) δ 1,69 (3H), 2,33 (3H),
 N,N,1,10-tetrametil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]-
 indol-1-acetamida, nmr (CDCl₃) δ 1,78 (3H), 2,33
 (3H), 2,95 (6H),
5. 1,10-dimetil-N-hexil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]-
 indol-1-acetamida,
 N,N-dietil-1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino-
 [4,3-a]indol-1-acetamida,
10. 1,10-dimetil-N-isopropil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino-
 [4,3-a]-indol-1-acetamida,
 1,10-dimetil-N-etil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]-
 indol-1-acetamida, de punto de fusión 114-116°C,
 1-[(1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]
 indol-1-il)-acetil]-pirrolidina,
15. 1-[(1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]in-
 dol-1-il)-acetil]piperidina,
 4-[(1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]
 indol-1-il)-acetil]morfolina y
20. 1-metil-4-[(1,10 dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino
 [4,3-a]indol-1-il)acetil]piperacina.

25. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 151,
 pero utilizando como material de partida una cantidad
 equivalente de uno de los compuestos ácidos de la fór-
 mula IV descritos en los Ejemplos 145 a 150, en lugar
 del ácido 1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino-
 [4,3-a]indol-1-acético, y utilizando una cantidad equi-
 valente de una amina apropiada (como el amoníaco o una
 amina primaria o secundaria de las descritas en el



Ejemplo 151), se obtiene el compuesto amídico respectivo de la fórmula IV. Ejemplos de tales amidas están reseñados como productos en las tablas XVII, XVIII, XIX y XX junto con el material de partida apropiado y la amina utilizada para la preparación de la amida. En todos los casos el material de partida está indicado por el ejemplo en que ha sido preparado.

TABLA XVII

Ejemplo	Número del Ejemplo en que se preparó para el material de partida	Amina	Producto: [(Prefijo reseñado abajo)-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-(sufijo reseñado abajo)] Prefijo//Sufijo
152	145	CH_3NH_2	N,1,10-trimetil//propionamida, de punto de fusión 147-149°C
153	145	NH_3	1,10-dimetil//propionamida, de punto de fusión 97-98°C
154	145	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	N,N,1,10-tetrametil//propionamida, nmr (CDCl_3) δ 1.64 (3H) 2.33 (3H), 2.88 3(6H)
155	145	$\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$	1,10-dimetil-N-etil//propionamida, de punto de fusión 104-106°C
156	145	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	N,N-dietil-1,10-dimetil//propionamida, $\nu_{\text{max}} \text{CHCl}_3$ 1660 cm^{-1}
157	146	CH_3NH_2	N,10-dimetil-1-propil//acetamida, de punto de fusión 96-98°C
158	146	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	1-propil-N,N,10-trimetil//acetamida, de punto de fusión 84-86°C
159	146	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	N,N-dietil-10-metil-1-propil//acetamida, $\nu_{\text{max}} \text{CHCl}_3$ 1680 cm^{-1}
160	146	$\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$	N-etil-10-metil-1-propil//acetamida, $\nu_{\text{max}} \text{CHCl}_3$ 1680 cm^{-1} .



410544

TABLA XVII (Continuación)

Ejemplo	Número del Ejemplo en que se prepara el material de partida	Amina	Producto: [(Prefijo reseñado abajo)-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-(sufijo reseñado abajo)] Prefijo//Sufijo
161	147	CH ₃ NH ₂	N,1-dimetil-10-etil//propionamida, de punto de fusión 138-139°C
162	148	CH ₃ NH ₂	N,1,10-trimetil//butiramida, de punto de fusión 164-166°C
163	148	(CH ₃) ₂ NH	N,N,1,10-tetrametil//butiramida \checkmark CHCl ₃ 1680 cm ⁻¹ . max

TABLA XVIII

Ejemplo	Número del ejemplo en que se prepara el material de partida	Amina	Producto: [(Prefijo reseñado abajo)-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-(Sufijo reseñado abajo)] Prefijo//Sufijo
164	145	pirrolidina	1-[(1,10-dimetil//propionil]-pirrolidina
165	145	piperidina	1-[(1,10-dimetil//propionil]-piperidina
166	145	morfolina	4-[(1,10-dimetil//propionil]-morfolina, de punto de fusión 160-162°C
167	145	N-metilpiperacina	1-metil-4-[(1,10-dimetil//propionil]-piperacina

TABLA XIX

Ejemplo	Número del ejemplo en que se prepara el material de partida	Amina	Producto: [(Prefijo reseñado abajo)-3,4-dihidro-1H-1,4-ticiano[4,3-a]-indol-1-(Sufijo reseñado abajo)] Prefijo//Sufijo
168	149	CH ₃ NH ₂	N,10-dimetil-1-propil//acetamida
169	150	(CH ₃) ₂ N	10-etil-N,N,1-trimetil//propionamida



TABLA XX

Ejemplo	Número del ejemplo en que se prepara el material de partida	Amina	Producto: [(Prefijo reseñado abajo)-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-(Sufijo reseñado abajo)] Prefijo//Sufijo
170	149	piperidina	1-[(10-metil-1-propil//acetil]-piperidina
171	150	morfolina	1-[(10-etil-1-metil//propionil]-morfolina

Ejemplo 172

1,10-dimetil-1-[2-(metilamino)-etil]-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol

- A una mezcla agitada de hidruro de litio-aluminio (6,3 g) en 200 cc de tetrahidrofurano se le añade a gotas la amida N,1,10-trimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-acetamida (11,0 g), descrita en el Ejemplo 151, en 200 cc de tetrahidrofurano. Se somete la mezcla reaccional a reflujo durante dos horas y se la enfría. Se destruye con agua el exceso de hidruro, se filtra la mezcla y se evapora el filtrado. Se recoge el residuo en éter, se lava con agua y se evapora la solución para obtener el compuesto del título nmr (CDCl₃) { 1.62 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

20. La respectiva sal de adición de ácido bromhídrico, bromhidrato de 1,10-dimetil-1-[2-(metilamino)-etil]-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol, tiene el punto de fusión de 249-251°C después de recristalización en isopropanol.

25. De la misma manera, pero reemplazando el hi-

410544



druro de litio-aluminio por una cantidad equivalente de hidruro de litio-aluminio/cloruro de aluminio, hidruro de aluminio/cloruro de aluminio, diborano o borohidruro sódico/cloruro de aluminio, se obtiene también el compuesto del título.

5.

De la misma manera, pero reemplazando la N,1,10-trimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-acetamida por una cantidad equivalente de las amidas siguientes (descritas en el Ejemplo 151):

10.

1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-acetamida,

N,N,1,10-tetrametil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-acetamida,

1,10-dimetil-N-hexil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-acetamida,

15.

N,N-dietil-1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-acetamida,

1,10-dimetil-N-isopropil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-acetamida,

20.

1,10-dimetil-N-etil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-acetamida,

1-[(1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-il)-acetil]pirrolidina,

1[(1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-il)-acetil]piperidina,

25.

4-[(1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-il)-acetil]morfolina y

1-metil-4-[(1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-il)acetil]piperacina,



410544

se obtienen, respectivamente:

5. 1-(2-aminoetil)-1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]-indol, nmr (CDCl₃) δ 1.62 (3H), 2.34 (3H), 1,4-oxacino[4,3-a]indol, nmr (CDCl₃) δ 1.60 (3H), 2.30 (3H),
la sal respectiva de adición de ácido clorhídrico (clorhidrato) tiene el punto de fusión de 237-239°C después de recristalización en metanol/éter,
10. 1,10-dimetil-1-[2-(hexilamino)etil]-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino-[4,3-a]indol,
1-[2-(dietilamino)etil]-1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol, nmr (CDCl₃) δ 1.60 (3H), 2.30 (3H),
la sal respectiva de adición de ácido bromhídrico (bromhidrato) tiene el punto de fusión de 191-193°C después de recristalización en isopropanol/éter,
15. 1,10 dimetil-1-[2-(isopropilamino)etil]-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol,
1,10-dimetil-1-[2-(etilamino)etil]-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino-[4,3-a]indol, nmr (CDCl₃) δ 1.58 (3H), 2.32 (3H),
la respectiva sal de adición de ácido bromhídrico tiene el punto de fusión de 196-198°C después de recristalización en isopropanol/éter,
20. 1,10-dimetil-1-[2-(1-pirrolidinil)etil]-3,4-dihidro-1,4-oxacino[4,3-a]indol, nmr (CDCl₃) δ 1.60 (3H), 2.30 (3H),
la sal respectiva de adición de ácido clorhídrico tiene el punto de fusión de 223-225°C después de recristali-



410544

zación en isopropanol/éter,

1,10-dimetil-1-(2-piperidinoetil)-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino-[4,3-a]indol, nmr (CDCl₃) δ 1.61 (3H), 2.33 (3H)

5. la respectiva sal de adición de ácido bromhídrico tiene el punto de fusión de 253-255°C después de recristalización en metanol,

1,10-dimetil-1-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino-[4,3-a]indol, nmr (CDCl₃) δ 1.60 (3H), 2.31 (3H)

10.

la respectiva sal de adición de ácido clorhídrico tiene el punto de fusión de 234-236°C después de recristalización en isopropanol/éter; y

1,10-dimetil-1-[2-(4-metil-1-piperacínil)etil]-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol, nmr (CDCl₃) δ 1.62 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)

15.

la respectiva sal de adición de ácido maleico (dimaleato) tiene el punto de fusión de 196-198°C después de recristalización en metanol.

20.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 172, pero utilizando como material de partida una cantidad equivalente de uno de los compuestos amídicos de la fórmula IV descritos en los Ejemplos 152 a 171, en lugar de la N,1,10-trimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]-

25.

indol-1-acetamida, se obtienen los compuestos respectivos de la fórmula I. Ejemplos de tales compuestos de la fórmula I están reseñados como productos en las tablas XXI y XXII junto con el material de partida apropiado. En todos los casos el material de partida se

410544



designa por el ejemplo en que ha sido preparado

TABLA XXI

Ejemplo	Número del ejemplo en que se prepara el material de partida	Producto: (prefijo reseñado-abajo)-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]-indol
173	152	1,10-dimetil-1-[3-(metilamino)-propil]-, nmr (CDCl ₃) δ 1.62 (3H), 2.32 (3H), la sal ³ respectiva de adición de ácido clorhídrico tiene el punto de fusión de 193-195°C después de recristalización en isopropanol/éter
174	153	1-(3-aminopropil)-1,10-dimetil-, nmr (CDCl ₃) δ 1.58 (3H), 1.90 (2H), la sal respectiva de adición de ácido clorhídrico tiene el punto de fusión de 204-206°C después de recristalización en metanol/éter
175	154	1,10-dimetil-1-[3-(dimetilamino)-propil]-, nmr (CDCl ₃) δ 1.64 (3H), 2.33 (3H), 2.35 (4H), la sal respectiva de adición de ácido clorhídrico tiene el punto de fusión de 200-201°C después de recristalización en metanol/éter
176	155	1,10-dimetil-1-[3-(etilamino)-propil]-, nmr (CDCl ₃) δ 1.61 (3H), 2.33 (3H), la sal respectiva de adición clorhídrico tiene el punto de fusión de 220-222°C después de recristalización en etanol/éter
177	156	1-[3-(dietilamino)-propil]-1,10-dimetil-, nmr (CDCl ₃) δ 0.94 (t, 6H), 1.58 (s, 3H), la sal respectiva de adición de ácido bromhídrico tiene el punto de fusión de 174-176°C después de recristalización en isopropanol
178	157	10-metil-1-[2-(metilamino)-etil]-1-propil-, nmr (CDCl ₃) δ 0.84 (+, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.03 (m, 4H), la sal respectiva de adición de ácido clorhídrico tiene el punto de fusión de 229-230°C



TABLA XXI (Continuación)

Ejemplo	Número del ejemplo en que se prepara el material de partida	Producto (prefijo reseñado abajo)- -3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]-indol
179	158	1-[2-(dimetilamino)-etil]-10-metil-1-propil-, nmr (CDCl ₃) 1.64 (3H), 2.34 (3H), la sal respectiva de adición de ácido bromhídrico tiene el punto de fusión de 196-197°C después de recristalización en isopropanol
180	159	1-[2-(dietilamino)-etil]-10-metil-1-propil-, nmr (CDCl ₃) 1.62 (3H), 2.33 (3H), la sal respectiva de adición de ácido bromhídrico tiene el punto de fusión de 165-167°C después de recristalización en isopropanol
181	160	1-[2-(etilamino)-etil]-10-metil-1-propil-, nmr (CDCl ₃) 0.84 (+, 3H) 1.26 (+, 3H), 2.30 ³ (s, 3H), 4.03 (m, 3H), la sal respectiva de adición de ácido clorhídrico tiene el punto de fusión de 212-214°C
182	161	10-etil-1-metil-1-[3-(metilamino)-propil]-, nmr (CDCl ₃) 1.22 (+, 3H), 1.62 (s, 3H), 3.98 ³ (m, 4H), la sal respectiva de adición de ácido clorhídrico tiene el punto de fusión de 157-159°C
183	162	1,10-dimetil-1-[4-(metilamino)-butil]-, nmr (CDCl ₃) 1.54 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.00 (m, 4H), la sal respectiva de adición de ácido clorhídrico tiene el punto de fusión de 166-168°C
184	163	1,10-dimetil-1-[4-(dimetilamino)-butil]-, nmr (CDCl ₃) 1.59 (s, 3H) 2.28 (s, 3H), 3.98 ³ (m, 4H), la sal respectiva de adición de ácido clorhídrico tiene el punto de fusión de 194-196°C
185	164	1,10-dimetil-1-[3-(1-pirrolidinil)-propil]-nmr (CDCl ₃) 1.61 (s, 3H), 4.03 (4H), la sal respectiva de adición de ácido bromhídrico tiene el punto de fusión de 154-156°C después de recristalización en isopropanol

410544



TABLA XXI (Continuación)

Ejemplo	Número del ejemplo en que se prepara el material de partida	Producto (prefijo reseñado abajo)- -3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]- -indol
186	165	1,10-dimetil-1-(3-piperidinopropil)-, nmr (CDCl ₃) δ 1.60 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), la sal respectiva de adición de ácido bromhídrico tiene el punto de fusión de 205-207°C después de recristalización en isopropanol
187	166	1,10-dimetil-1-(3-morfolinopropil)-, nmr (CDCl ₃) δ 1.60 (s, 3H) 4.02 (4H), la sal respectiva de adición de ácido clorhídrico tiene el punto de fusión de 210-212°C después de recristalización en isopropanol
188	167	1,10-dimetil-1-[3-(4-metil-1-piperacínil)-propil]-, nmr (CDCl ₃) δ 1.63 (s, 3H), 2.31 (3H) la sal respectiva de adición de ácido bromhídrico dibromhidrato) tiene el punto de fusión de 260-262°C después de recristalización en metanol
189	168	10-metil-1-[2-(metilamino)etil]-1-propil
190	169	1-[(3-dietilamino)-propil]-10-etil-1-metil
191	170	1-10-metil-1-propil-1-(2-piperidinoetil)
192	171	10-etil-1-metil-1-(3-morfolinopropil)-

Ejemplo 193

1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino-[4,3-a]-
indol-1-acetamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 145 (Procedimiento B), pero utilizando una cantidad equivalente de



acetoacetamida en lugar del ácido levulínico, se obtiene el compuesto del título, idéntico al producto del mismo nombre descrito en el Ejemplo 151.

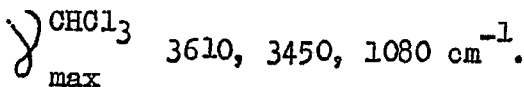
- 5. De la misma manera, pero utilizando una cantidad equivalente del material de partida apropiado de la fórmula II en lugar del 3-metilindol-1-etanol junto con la alfa-, beta-, gamma- o delta-cetoamida, se obtienen los productos reseñados en el Ejemplo 151 y las tablas XVII, XVIII, XIX y XX.

10. Ejemplo 194

1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino-[4,3-a]
indol-1-propanol

Procedimiento A:

- 15. A una mezcla agitada de hidruro de litio-aluminio (2 g) en 100 cc de tetrahidrifurano se añade despacio el intermediario ácido de la fórmula V ácido 1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a] indol-1-propiónico (10,4 g), descrito en el Ejemplo 145, en 100 cc de tetrahidrofurano. Se mantiene la reacción
- 20. a 0°C utilizando un baño de agua con hielo. Después de añadir el ácido, se destruye con agua el exceso del hidruro y se recoge el precipitado en una almohadilla filtrante. Se evapora el filtrado, se recoge el residuo en éter, se lava la fase etérea con agua, se la seca
- 25. (Na₂SO₄) y se la evapora a presión reducida, lo que da un aceite. La cromatografía de este aceite en gel de sílice utilizando acetato de etilo/cloroformo 1:1 proporciona el compuesto del título



410544



Procedimiento B:

5. Alternativamente, el compuesto del título se obtiene también siguiendo el procedimiento del Ejemplo 145 (Procedimiento A), pero reemplazando el levulinato de etilo por una cantidad equivalente del éster alquílico inferior de cetoalcohol 5-acetoxipentan-2-ona. Adviértase que el procedimiento de dicho ejemplo incluye la hidrólisis del éster intermediario.

Ejemplo 195

10. 1,10-dimetil-1-[3-(metilamino)-propil]-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol

15. Se disuelve en piridina seca (20 cc) 1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-propanol (9,5 g), descrito en el Ejemplo 194. Se añade en porciones cloruro de p-toluensulfonilo (7,4 g) a la solución enfriada y vigorosamente agitada. Se sigue agitando la mezcla a 0°C por una hora, se añaden luego hielo y agua y se extrae con éter la mezcla acuosa.

20. Los extractos etéreos, combinados, se lavan con ácido clorhídrico al 10%, helado, agua, bicarbonato sódico al 5% y otra vez con agua y se secan (Na₂SO₄). La concentración de los extractos proporciona l-propiltosilato de 1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino-^{max}[4,3-a]indol, $\int_{CHCl_3}^{1600, 1370, 1190 \text{ y } 1170 \text{ cm}^{-1}}$

25. Se disuelve este último tosilato (12,3 g) en acetona seca (100 cc) y la solución resultante se trata con yoduro sódico (15 g). Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente por 24 horas, se elimina

4105-4



- bajo presión reducida la mayor parte de la acetona, se añaden agua y hielo y se extrae con éter la solución resultante, de color pardo. Los extractos etéreos, combinados, se lavan en solución de tiosulfato sódico al 10% y con agua y luego se secan (Na_2SO_4). Evaporando el disolvente bajo presión reducida se obtiene un aceite amarillo, que se somete a cromatografía en gel de sílice y se eluye con benceno. La concentración del eluato proporciona 1,10-dimetil-1-(3-yodopropil)-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol, nmr (CDCl_3) δ 1.59 (3H), 3.13 (2H).
- 5.
- 10.

- Se agita a la temperatura del ambiente durante 6 horas una mezcla del último compuesto (10,2 g) en 100 cc de tetrahidrofurano y metilamina acuosa al 40% (199 cc). Se elimina bajo presión reducida la mayor parte del tetrahidrofurano y la solución acuosa y lechosa se extrae con éter y se lava con agua hasta que las lavazas salen neutras. Luego se seca el extracto (Na_2SO_4) y se le evapora para obtener el compuesto del título, idéntico al producto del Ejemplo 173.
- 15.
- 20.

- Siguiendo en continuidad el procedimiento de los Ejemplos 194 y 195, pero utilizando como material de partida en el Ejemplo 194 una cantidad equivalente del éster intermediario apropiado de la fórmula IV (en el caso del Procedimiento A), o un material de partida apropiado de la fórmula II, y el éster alquílico inferior de cetoalcohol apropiado de la fórmula III, descrito antes (en el caso del Procedimiento B), seguido por el uso de una amina apropiada de la fórmula
- 25.



la HNR⁶R⁷ (por ejemplo, las aminas descritas en el Ejemplo 151) en el Procedimiento del Ejemplo 195, se obtienen los compuestos respectivos de la fórmula I; por ejemplo, los descritos en los Ejemplos 172 a 192.

- 5. En ejemplificación más específica, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 194 (Procedimiento A), pero reemplazando el ácido 1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-propiónico por ácido 1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-butírico, descrito en el Ejemplo 148, se obtiene
- 10. 1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-butanol, $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3600 y 3460 cm^{-1} . Luego, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 195, se convierte este último
- 15. compuesto en su tosilato respectivo $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1600, 1370, 1190, 1170 cm^{-1} , que a su vez se trata con yoduro sódico para obtener 1,10-dimetil-1-(4-yodobutil)-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol, de punto de fusión 60-62°C. El tratamiento consecutivo de este último compuesto con etil
- 20. amina da 1,10-dimetil-1-[4-(etilamino)-butil]-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol, nmr (CDCl₃) δ 1.54 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.98 (m, 4H), cuya sal respectiva de adición de ácido clorhídrico tiene el punto de fusión de 144-146°C.

25.

Ejemplo 196

1-[2-(dietilamino)-etil]-10-metil-1-propil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol

Se evapora a presión reducida una solución de fluoroborato de trietiloxonio (3,5 g, 0,0185 moles)



- y la amida de la fórmula V N,N-dietil-10-metil-1-propil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-acetamida (5,5 g, 0,016 moles), descrita en el Ejemplo 159, en 100 cc de cloruro de metileno y se disuelve el residuo en 50 cc de etanol absoluto. Se añade en porciones borohidruro sódico (1,35 g, 0,035 moles) a la solución agitada, a 0°C. Una vez terminada la adición, se prosigue agitando por 18 horas, a 25°C. Luego se vierte la solución en 250 cc de agua y se la extrae con porciones de 3 x 30 cc de éter. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan (MgSO₄) y se evaporan, lo que da el compuesto del título, idéntico al producto del Ejemplo 180.

- Del mismo modo pueden reducirse otras amidas de la fórmula IV (A = A²), por ejemplo las descritas en los Ejemplos 151 a 171, a sus oxacinoindoles de la fórmula I respectivos.

Ejemplo 197

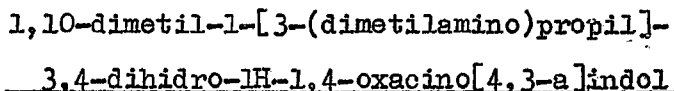
- 1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino-
[4,3-a]indol-1-propionaldehido

- Se añade N,N-diciclohexilcarbodiimida (2,87 g) a una solución, enfriada y agitada, del alcohol primario 1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-propanol (1,0 g), descrito en el Ejemplo 194, en 10 cc de sulfóxido de dimetil/benceno (2 ; 1) que contienen ácido trifluoroacético (0,18 cc) y piridina (0,38 cc). Se agita la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente y bajo nitrógeno durante 5 horas, se la diluye luego con 100 cc de éter y a continuación

410544

- se instila una solución de ácido oxálico (1,26 g) en 6 cc de metanol. Al cabo de 30 minutos se añade agua (100 cc) y se recoge el material insoluble. Se lava la fase orgánica con agua (2 x), con bicarbonato sódico acuoso al 5% (2 x) y otra vez con agua (2 x). Después de secar ($MgSO_4$), se evapora la fase orgánica, lo que da un aceite. Este aceite se purifica por cromatografía en gel de sílice. La elución con éter al 10% en benceno proporciona el compuesto del título, en forma de un aceite; $\nu_{max}^{CHCl_3} 1720\text{ cm}^{-1}$.
- 5.
- 10.

Ejemplo 198



- Se trata el producto del Ejemplo 197 con dimetilamina y ácido perclórico según el método de N.J. Leonard y J.V. Paukstelis, J. Org. Chem. 28, 3021 (1963), lo que da la sal imónica respectiva. La reducción de este último compuesto con borohidruo sódico según el procedimiento descrito por E. Schenker, Angew. Chem., 73 81 (1961), proporciona el compuesto del título, idéntico al producto del Ejemplo 175.
- 15.
- 20.

- Siguiendo en continuidad el procedimiento de los Ejemplos 194, 197 y 198, pero utilizando como material de partida en el Ejemplo 194 una cantidad equivalente del intermediario ácido apropiado de la fórmula IV (en el caso del procedimiento A), o un material de partida apropiado de la fórmula II, y el éster alquílico inferior de cetoalcohol apropiado de la fórmula
- 25.

410544



- III, descrito antes (en el caso del Procedimiento B), seguido por el uso de una amina apropiada de la fórmula HNR^6R^7 (por ejemplo, las aminas descritas en el Ejemplo 151) en el procedimiento del Ejemplo 197, se obtienen los compuestos respectivos de la fórmula I; por ejemplo, los descritos en los Ejemplos 172 a 192.

Ejemplo 199

10. La oxidación de 1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-propionaldehído, descrito en el Ejemplo 197, con óxido de plata según el método de Delépine y Bonnet, citados antes, proporciona ácido 1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-propiónico, idéntico al producto del Ejemplo 145.

15. Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 194, 197 y 199 en continuidad, pero utilizando como material de partida en el Ejemplo 194 una cantidad equivalente del intermediario ácido apropiado de la fórmula IV (en el caso del Procedimiento A), o un material de partida apropiado de la fórmula II, y el éster alquílico inferior de cetoalcohol apropiado de la fórmula III, descrito antes (en el caso del Procedimiento B), se obtienen los respectivos compuestos ácidos de la fórmula IV en la que Z es COOH o Alk^1COOH (donde Alk^1 tiene la misma definición que en el primer caso);
20. por ejemplo, los productos de los Ejemplos 146 a 150.

Ejemplo 200

1-(3-aminopropil)-1,10-dimetil-3,4-dihidro-
1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol

410544



5. Se calienta a 50-60°C por 5 minutos una solución del aldehído 1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-propionaldehído (1,0 g), descrito en el Ejemplo 197, clorhidrato acuoso de hidroxilamina (5 cc de 5 N), acetato sódico acuoso (5,0 cc de 5 N) y metanol (10 cc) y luego se la mantiene a 4°C por 16 horas. Recogiendo el precipitado y recristalizándolo en etanol/agua, se obtiene la oxima respectiva del aldehído anterior.
10. Este último compuesto (230 mg) en tetrahidrofurano seco (10 cc) se añade a gotas a una mezcla agitada de hidruro de litio-aluminio (200 mg) en 15 cc de tetrahidrofurano, a la temperatura del baño de hielo. Se agita la mezcla por una hora y en este
15. tiempo se la deja volver a la temperatura del ambiente. Se destruye el exceso de hidruro de litio-aluminio por adición cuidadosa de H₂O/THF (1:1), se recoge en un filtro el material insoluble y se concentra el filtrado. Se recoge el concentrado en éter, se seca
20. la solución etérea (MgSO₄), se filtra y se concentra, lo que da el compuesto del título, idéntico al producto del Ejemplo 174.
25. Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 194, 197 y 200 en continuidad, pero utilizando como material de partida en el Ejemplo 194 una cantidad equivalente del intermediario ácido apropiado de la fórmula IV (en el caso del Procedimiento A), o un compuesto apropiado de la fórmula II, junto con un éster alquílico inferior de cetoalcohol apropiado de la fórmula III,



descrito antes, se obtiene la amina primaria respectiva de la fórmula I. En ejemplificación más específica, reemplazando en el procedimiento del Ejemplo 194 el ácido 1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-propiónico por una cantidad equivalente de ácido 1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol-1-acético, descrito en el Ejemplo 144, y sometiendo el producto resultante a los procedimientos de los Ejemplos 197 y 200, se obtiene 1-(2-aminoetil)-1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol, idéntico al producto del mismo nombre descrito en el Ejemplo 172.

A una solución de 3-metilindol-1-etanol (15 g) en 150 cc de benceno, se añade 5-yodo-2-pentanonona (12 g). Se calienta la mezcla en reflujo con 200 mg de ácido p-toluensulfónico y silicato hidratado de álcali-aluminio (tamices moleculares nº 4). Al cabo de una hora se añaden 400 mg más de ácido. Después de un total de dos horas de reacción se enfría la mezcla, se la filtra, se la lava con bicarbonato sódico al 5% y con agua y se la seca sobre sulfato sódico. La evaporación bajo presión reducida proporciona un aceite. Este aceite se purifica por cromatografía en gel de sílice. La elución con benceno y la concentración del eluato dan el compuesto del título, idéntico al compuesto del mismo nombre descrito en el ejemplo 195.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 201, pero utilizando como materiales de partida un material de partida apropiado de la fórmula II descrito antes

410544



junto con una beta-, gamma-, o delta-halocetona apropiada de la fórmula III, descrita antes, se obtienen los respectivos intermediarios de la fórmula IV ($Z = \text{Alk}^2 - \text{L}$, donde Alk^2 y L tienen el mismo significado que se ha descrito en el primer caso).

5.

A su vez, estos últimos intermediarios de la fórmula IV pueden tratarse según las condiciones descritas en el Ejemplo 195 con una amina apropiada de la fórmula HNR^6R^7 (donde R^6 y R^7 tienen el mismo significado que se les ha atribuido en el primer caso), para obtener los respectivos oxacinoindoles de la fórmula I; por ejemplo, los productos de los Ejemplos 172 a 192.

10.

Ejemplo 202

15.

1,10-dimetil-1-[3-(etilamino)propil]-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol

Se somete a calentamiento en reflujo y agitación una mezcla de 3-metilindol-1-etanol (4,2 g) y N-(4-oxopentil)-acetamida (3,7 g), descrita por L.P.

20.

Kuhn y col., J. Am. Chem. Soc., 89, 3858 (1967), en 300 cc de benceno seco. Se recoge el agua en un colector de Dean-Stark. Después de eliminar el agua, se añaden 5 gotas de eterato de trifluoruro de boro y se vuelve a someter la mezcla a reflujo por 30 minutos utilizando el separador de agua.

25.

Después de agitar por una noche a la temperatura del ambiente, se evapora la mezcla reaccional hasta sequedad, se disuelve el residuo sólido en cloroformo y se le lava sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso al

410544



10%, con agua y con salmuera. Se seca la solución clorofórmica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora, lo que da 1-[3-(acetamido)-propil]-1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol

5. $\mu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1650 cm^{-1} .

10. Este último producto (2,6 g) en 80 cc de tetrahydrofurano seco se añade a una suspensión de hidru-ro de litio-aluminio en 200 cc de tetrahydrofurano. Se somete la lechada resultante a calentamiento en reflujo y agitación por 2 horas, se la enfría y se le añaden 2,4 g del hidru-ro de litio-aluminio. Se calienta la mezcla en reflujo por 16 horas y luego se la descompo-ne con 22,4 cc de agua añadida a gotas en el curso de 15. 3 horas mientras se agita y refrigera la mezcla. El precipitado se separa por filtración. Secando el fil-trado (MgSO_4) y eliminando el disolvente se obtiene el compuesto del título, idéntico al producto del Ejemplo 176.

20. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 202, pero utilizando como material de partida una cantidad equivalente del material de partida apropiado de la fórmula II (por ejemplo, los descritos en los Ejem-plos 142 a 150) y utilizando una cantidad equivalente de una cetoamida apropiada de la fórmula

25. $\text{R}^1 - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{Alk} - \text{NR}^6\text{CO}^21$, descritas antes, se obtienen los respectivos compuestos amínicos secundarios de la fórmula I.

Ejemplo 203



1,10-dimetil-1-(3-nitropropil)-3,4-dihidro-1H-
1,4-oxacino[4,3-a]indol

- A una solución de 352 mg de 3-metilindol-1-etanol y 273 mg de la nitrocetona 5-nitro-2-pentona (H. Shechter y col., citados antes) en 100 cc de benceno se añaden 5 gotas de eterato de trifluoruro de boro y tres gotas de ácido trifluoroacético. Se somete la mezola reaccional a calentamiento en reflujo y agitación durante 18 horas, utilizando un separador de agua. Luego se enfría la solución bencénica, se la lava con solución de bicarbonato sódico al 10%, con agua y con solución de salmuera saturada y se la seca sobre sulfato de magnesio. Se elimina el disolvente y se somete el residuo a cromatografía en gel de sílice. La elución con cloroformo da el compuesto del título; $\chi_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3450, 1550 cm^{-1} .

- La reducción de este último compuesto con hidruro de litio-aluminio según el procedimiento del Ejemplo 196 proporciona 1-(3-aminopropil)-1,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol, idéntico al producto del Ejemplo 174.

- Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 203, incluida la reducción que en él se describe, pero utilizando como material de partida una cantidad equivalente del material de partida apropiado de la fórmula II (por ejemplo, los descritos en los Ejemplos 142 a 150) y utilizando una cantidad equivalente de una nitrocetona de la fórmula $\text{R}^1-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{AlkNO}_2$ descrita an-

410544



tes, se obtienen los respectivos compuestos amínicos primarios de la fórmula I.

Ejemplo 204

5. 1,10-dimetil-1-[3-(metilamino)-propil]-3,4-dihidro-1H-1,4-oxacino[4,3-a]indol

- A una solución de ácido p-toluensulfónico (2,28 g) en tolueno (40 cc), se añaden al material de partida de la fórmula II 3-metilindol-1-etanol (1,6 g) y la aminocetona 5-(metilamino)-2-pentanona (1,3 g).
10. Se evapora la mezcla bajo presión reducida y se agita el residuo bajo nitrógeno y a 130°C (temperatura del baño) por 45 minutos. Se enfría la mezcla, se añade agua (5 cc) y se extrae con tolueno. El extracto toluénico se lava con ácido sulfúrico al 5% (5 cc) y con agua (5 cc). La fase acuosa, que contiene un aceite pesado y oscuro, se combina con las lavazas acuosas, se añade NH_4OH concentrado (10 cc) y se extrae la mezcla con tolueno (10 cc y 2 x 5 cc). La solución toluénica, combinada, se lava con agua (2 x 5 cc), se seca (Na_2SO_4), se trata con carbón y se evapora bajo presión reducida, lo que proporciona el compuesto del título, idéntico al producto del Ejemplo 173.

De la misma manera, pero reemplazando el 3-metilindol-1-etanol por una cantidad equivalente de 3-metilindol-1-etil-tiosulfato sódico o potásico, se obtiene también el compuesto del título.

25.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 204, pero utilizando como material de partida una cantidad equivalente del material de partida apropiado de la

410544



- fórmula II (por ejemplo, los descritos en los Ejemplos 142 a 150) y utilizando una cantidad equivalente de la aminocetona apropiada de la fórmula $R^1CO-Alk-NR^6R^7$ (donde R^1 , Alk, R^6 y R^7 tienen la misma definición que en el primer caso), se obtienen los respectivos oxacincindoles de la fórmula I.
- 5.

Ejemplo 205

Inden-3-etantio1

- Se somete a reflujo por 3 horas con una solución de 13,3 g de tiosulfato sódico en 100 cc de agua y 2000 cc de etanol 3-(2-bromoetil)-indeno (17 g), preparado a partir de inden-3-etanol en un procedimiento análogo al del Ejemplo 143, Procedimiento B. La eliminación de los disolventes bajo presión reducida da el respectivo derivado de inden-etil-tiosulfato sódico (II, B = B³, R², R³, R⁴, R⁵ y R¹⁸ = H e Y = -S-SO₃Na). Este último derivado se disuelve en una solución de NaOH (15 g) en 100 cc de agua y se añade etanol (300cc). Se calienta la solución en reflujo por dos horas, se la deja enfriar y se la extrae con 3 porciones de éter. Los extractos, combinados, se lavan con solución de salmuera saturada y se concentran. El residuo se hace pasar por una columna cargada de gel de sílice y se eluye con benceno/hexano (1:3), lo que da disulfuro de bis-[omega-(3-indenil)-etilo], nmr (CDCl₃: δ 3.02 (s, 8H), 3.33 (m, 4H), 6.25 (m, 2H), 7.30 (m, 8H), en forma de un aceite. Este último compuesto (12 g) en éter anhidro se añade a gotas y con agitación eficien-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

410544



te a una suspensión de hidruro de litio-aluminio (2,5 g) en éter (200 cc). Se agita la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente por una noche, se la descompone en 10 cc de agua y se recoge en un filtro el precipitado. Se seca el filtrado ($MgSO_4$), y la evaporación de la solución da el compuesto del título, nmr ($CDCl_3$) δ 1.48 (+, 1H), 2.83 (m, 4H), 3.32 (m, 2H), 6.25 (m, 1H), 7.30 (m, 4H).

10. Alternativamente, el derivado inden-etiltiosulfato sódico descrito antes se trata con ácido clorhídrico o fosfórico de manera análoga al tratamiento ácido del derivado indolil-etil-tiosulfato sódico en el Ejemplo 143, Procedimiento B, y se obtiene directamente el compuesto del título.

15. Siguiendo el procedimiento de este ejemplo se preparan otros materiales de partida de la fórmula II ($B = B^3$ e $Y = SH$) por la elección apropiada del derivado de 3-(2-bromoetil)-indeno apropiadamente sustituido, preparado a partir de su respectivo material de partida de la fórmula II ($B = B^3$ e $Y = OH$) mediante tratamiento con tribromuro de fósforo en tetracloruro de carbono.

25. Por ejemplo, reemplazando el 3-(2-bromoetil)-indeno en el procedimiento de este ejemplo por una cantidad equivalente de 3-(2-bromoetil)-5-metoxi-indeno, se obtiene 5-metoxiinden-3-etantiol. Igualmente, reemplazando el 3-(2-bromoetil)-indeno por 3-(2-bromo-1-metilpropil)-indeno, se obtiene alfa, beta-dimetilinden-3-etantiol.

410544



Ejemplo 206

Acido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]-
piran-1-acético

- A una solución de inden-3-etanol (8 g) y
5. acetoacetato de metilo (6 g) en 250 cc de benceno seco que contiene silicato hidratado de álcali-aluminio (tamices moleculares nº 4; alrededor de 2 g) se añade 1 cc de eterato de trifluoruro de boro y se agita la mezcla a la temperatura del ambiente por 4 horas.
 10. Se agrega 1 cc de eterato de trifluoruro de boro, se agita la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente por una noche y luego se la calienta en reflujo por una hora. Se recoge el silicato hidratado de álcali-aluminio y se lava el filtrado con solución
 15. al 10% de bicarbonato sódico y con agua. Después de secar sobre sulfato de magnesio, se elimina el benceno bajo presión reducida, lo que da éster metílico de ácido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piran-1-acético,

$\int_{\text{max}}^{\text{film}} 1724 \text{ cm}^{-1}$
 20. La hidrólisis de este éster para obtener el compuesto del título se realiza así: Se disuelve este último éster (11,5 g) en 400 cc de metanol y se mezcla la solución con una solución de 12 g de hidróxido sódico en 100 cc de agua. La mezcla resultante
 25. se mantiene a la temperatura del ambiente por una noche. Luego se elimina el metanol por evaporación y se diluye el residuo con agua. La solución acuosa se extrae repetidamente con éter y se acidifica con



5. ácido clorhídrico 6 N. El precipitado resultante se extrae con éter y el extracto etéreo se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra. La cristalización del residuo en benceno da el compuesto del título, de punto de fusión 179-180°C, nmr ($CDCl_3$) δ 1.45 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 3.25 (+, 2H), 4.02 (+, 2H), 7.26 (m, 4H), 9.80 (ancho, 1H).

10. Una cantidad equivalente de acetoacetato de etilo puede reemplazar el acetoacetato de metilo en el procedimiento de este ejemplo. En tal caso se obtiene como éster el éster etílico de ácido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piran-1-acético.

15. Una cantidad equivalente de acetoacetato de propilo puede reemplazar el acetoacetato de metilo en el procedimiento de este ejemplo. En tal caso se obtiene como éster el éster propílico de ácido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piran-1-acético.

Ejemplo 207

20. Acido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]-piran-1-propiónico

25. Se agita a la temperatura del ambiente durante dos horas una mezcla de inden-3-etanol (15 g), benceno seco (300 cc), ácido levulínico (22,6 g), ete-rato de trifluoruro de boro (3 cc) y silicato hidra-tado de álcali-aluminio (tamices moleculares nº 4).

Se filtra la mezcla reaccional y el filtra-do se lava tres veces con NaOH 5 N. La fase acuosa, combinada, se lava dos veces con éter y luego se aci-difica con ácido clorhídrico diluído, frío. Se extrae



la fase acuosa con cloroformo y el extracto clorofórmico se seca (Na_2SO_4) y se evapora hasta sequedad.

La cristalización del residuo en éter/hexano proporciona el compuesto del título, de punto de fusión $97 - 99^\circ\text{C}$,

5. $\int_{\text{mac}}^{\text{CHCl}_3}$ 1700, nmr (CDCl_3) 1.4 (s, 3H), 2.2 (m, 4H),
2.5 (m, 2H), 3.25 (+, 2H).

Ejemplo 208

Acido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]
tiopiran-1-acético

10. Se calienta en reflujo durante 5 horas, utilizando un separador de agua, una mezcla de inden-3-etantio1 (8,0 g), acetoacetato de metilo (6 g) y ácido p-toluensulfónico (0,8 g) en benceno (200 cc). Después de enfriar, se lava la mezcla reaccional con solución al 10% de bicarbonato sódico y con agua y se elimina el benceno bajo presión reducida. El residuo es el respectivo éster metílico del compuesto del título, éster metílico de ácido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]tiopiran-1-acético, $\int_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1730 cm^{-1} .
- 15.
20. Este último éster se disuelve en 200 cc de metanol y se añaden 100 cc de NaOH 1,25 N. Después de agitar en reflujo por 3 horas, se elimina el metanol por evaporación y se extrae con éter el residuo acuoso. A continuación se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 6N y se extrae con éter. El extracto etéreo se seca (MgSO_4), se filtra y se evapora hasta sequedad. La cristalización del residuo en éter proporciona el compuesto del título, de punto de
- 25.



fusión 119-121°C. } CHCl_3 3000, 1700 cm^{-1} .
max

- El procedimiento de Los Ejemplo 206 o 208 se sigue para preparar otros compuestos de la fórmula IV en que A es A^3 tal como se la ha definido en el primer caso, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y X tienen la misma definición que en el primer caso y Z es COOR^{19} o $\text{Alk}^1\text{-COOR}^{19}$ (donde R^{19} y Alk^1 tienen la misma definición que en el primer caso). Ejemplos de tales compuestos de la fórmula IV están reseñados en las tablas XXIII y XXIV junto con los materiales de partida de las fórmulas II y III necesarios. Adviértase que en todos estos ejemplos el éster obtenido antes de la hidrólisis es un éster correspondiente del producto obtenido en ellos.

- Del mismo modo, el procedimiento del Ejemplo 207 puede utilizarse para preparar los productos reseñados en las tablas XXIII y XXIV. En este caso se emplea, en lugar del cetoéster de la fórmula II reseñado en ella, una cantidad equivalente del cetoácido respectivo.

TABLA XXIII

Ejemplo	Material de partida de la fórmula II (B = B ³ e Y = OH)					Cetoéster de la fórmula III $\text{R}^1\text{-C(=O)-Alk}^1\text{-CO-OR}^{19}$			Producto: (prefijo reseñado abajo)-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piran-1-(sufijo reseñado abajo)
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹⁸	R ¹	Alk ¹ -CO	R ¹⁹	Prefijo//Sufijo
209	H	H	H	H	H	CH ₃	CO	C ₂ H ₅	ácido 1-metil//carboxílico, de punto de fusión 141-143°C
210	H	H	H	H	H	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 1-propil//acético, de punto de fusión 131-133°C



TABLA XXIV

Ejemplo	Material de partida de la fórmula II (B = B ³ e Y = OH)					Cetoéster de la fórmula III R ¹ -C(=O)-Alk ¹ -CO-OR ¹⁹			Producto: (Prefijo reseñado abajo)-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piperan-1-(sufijo reseñado abajo)
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹⁸	R ¹	Alk ¹ -CO	R ¹⁹	Prefijo//Sufijo
211	H	H	H	H	H	CH ₃	CO	C ₂ H ₅	ácido 1-metil//carboxílico
212	H	H	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	ácido 1-etil//acético

Ejemplo 213

N,N,1-trimetil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]-piperan-1-acetamida

10.

A una solución enfriada (-5°C) de ácido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]-1-acético (97 g), descrito en el Ejemplo 206, en 150 cc de tetrahidrofurano se añade trietilamina (12,0 g) y luego cloroformiato de etilo (13 g) en 50 cc de tetrahidrofurano (THF).

15.

Después de agitar por 90 minutos, se enfría todavía la mezcla hasta -10°C aproximadamente, se la trata con dimetilamina (230 cc de la solución acuosa al 40%) y se la agita a -10°C por 30 minutos más. Se evapora la

20.

mayor parte del tetrahidrofurano y se distribuye el residuo entre cloroformo y agua. Se lava con agua la fase clorofórmica, se la seca (MgSO₄) y se la concentra, lo que da el compuesto del título, en forma de un aceite; $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1625, 1400, 1075 cm⁻¹, nmr (CDCl₃) δ 1.55

25.

(s, 3H), 3.07 2,53 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.92 y 3.07 (s, 6H), 3.42 (m, 2H), 3.96 (+, 2H), 7.25 (m, 4H).



- De la misma manera, pero reemplazando la solución acuosa al 40% de dimetilamina por una cantidad equivalente de las aminas de la fórmula HNR^6R^7 , hidróxido amónico (concentrado) o metilamina (solución acuosa al 40%), se obtienen, respectivamente, 1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piran-1-acetamida, de punto de fusión 87-88°C, $\nu_{max}^{CHCl_3}$ 3460, 3340, 1670 cm^{-1} y N,1-dimetil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piran-1-acetamida, de punto de fusión 90-91°C., $\nu_{max}^{CHCl_3}$ 3460, 3395, 1665 cm^{-1} ,

10.

Ejemplo 214

N,N,1-trimetil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]-
tiopiran-1-acetamida

- Se disuelve en tetrahidrofurano anhidro (60 cc) ácido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]tiopiran-1-acético (4,0 g), preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 208. Se trata esta solución con trietilamina (4,7 g), a -5°C. Se añade a gotas a la solución cloroformiato de etilo (5,0 g) en tetrahidrofurano (30 cc) y se agita la mezcla resultante a -5°C durante 90 minutos. Se añade dimetilamino (60 cc de una solución acuosa al 40%), se prosigue la agitación a la temperatura del ambiente por 30 minutos y se elimina el disolvente bajo presión reducida. La suspensión que queda se distribuye entre cloroformo y agua y la fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca ($MgSO_4$) y se concentra, lo que da el compuesto del título en forma de un sólido; nmr ($CDCl_3$) δ 1.75 (s, 3H), 2.95 (m ancho, 12H), 3.50 (+, 2H), 7.26 (m, 4H).

410544



De la misma manera, pero reemplazando la solución acuosa de dimetilamina al 40% por una cantidad

5. equivalente de las aminas de la fórmula HNR^6R^7 , hidróxido amónico (concentrado) o metilamina (solución acuosa al 40%) se obtienen, respectivamente, 1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]tiopiran-1-acetamida y N,1-dimetil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]-tiopiran-1-acetamida.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 213 o 214, pero utilizando como material de partida una cantidad equivalente de uno de los compuestos ácidos de la fórmula IV ($\text{A} = \text{A}^3$), por ejemplo los descritos en los Ejemplos 207 a 212, en lugar del ácido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piren-1-acético o su análogo tio y utilizando una cantidad equivalente de una

10. amina apropiada (por ejemplo, amoníaco o una amina primaria o secundaria de las descritas en el Ejemplo 213), se obtiene el respectivo compuesto amídico de la fórmula IV.

Ejemplos de tales amidas están reseñadas como productos en las tablas XXV y XXVI junto con el material de partida apropiado de la fórmula II y la amina utilizada para la preparación de la amida. En todos los casos el material de partida se designa por el ejemplo en que ha sido preparado.

- 20.

410544



TABLA XXV

Ejemplo	Nº del ejemplo en que se prepara el material de partida	Amina	Producto: [(Prefijo reseñado abajo)-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piran-1-(sufijo reseñado abajo)] Prefijo//Sufijo
215	207	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	N,N,1-trimetil//propionamida, nmr (CDCl_3) δ 1.40 (3H), 2.14 (4H), 2.47 (2H), 2.85 y 2.89 (6H), 3.30 (2H), 3.95, (2H), 7.25 (4H)
216	209	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	N,N,1-trimetil//carboxamida, nmr (CDCl_3) δ 1.68 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 3.12 (s, 6H), 3.54 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 7.28 (m, 4H)

TABLA XXVI

Ejemplo	Nº del ejemplo en que se prepara el material de partida	Amina	Producto: [(Prefijo reseñado abajo)-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]-tiopiran-1-(Sufijo reseñado abajo)] Prefijo//Sufijo
217	211	NH_3	1-metil//carboxamida
218	212	NH_3	1-etil//acetamida

Ejemplo 219

N,N,1-trimetil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]-
piran-1-etilamina

A una mezcla agitada de hidruro de litio-aluminio (3,0 g) en 50 cc de éter se añade a gotas la amida N,N1-trimetil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piran-1-acetamida (6,0 g), descrita en el Ejemplo 213, en 50 cc de tetrahidrofurano seco. Se agita la mezcla



410544

5. reaccional a la temperatura del ambiente por 90 minutos y se descompone con agua (24 cc) el exceso de hidruro. Se añade tetrahidrofurano (100 cc), se filtra la mezcla, se seca el filtrado ($MgSO_4$), se le filtra y se le evapora. Evaporando el residuo se obtiene el compuesto del título, nmr ($CDCl_3$) δ 1.42 (s, 3H), 1.70 - 2.80 (6H), 2.22 (s, 6H), 3.30 (+, 2H), 3.97 (+, 2H), 7.30 (m, 4H).

10. La respectiva sal de adición de ácido clorhídrico, clorhidrato de N,N,1-trimetil-1,3,4,9-tetrahidroindén[2,1-c]piran-1-etilamina, tiene el punto de fusión de 266-268°C después de recristalización en etanol.

15. De la misma manera, pero reemplazando el hidruro de litio-aluminio por una cantidad equivalente de hidruro de litio-aluminio/cloruro de aluminio, hidruro de aluminio/cloruro de aluminio, diborano o borohidruro sódico/cloruro de aluminio, se obtiene también el compuesto del título.

20. De la misma manera, pero reemplazando la N,N,1-trimetil-1,3,4,9-tetrahidroindén[2,1-c]piran-1-acetamida por una cantidad equivalente de las amidas siguientes (descritas en el Ejemplo 213);

1-metil-1,3,4,9-tetrahidroindén[2,1-c]piran-1-acetamida
o
25. N,1-dimetil-1,3,4,9-tetrahidroindén[2,1-c]piran-1-acetamida,
se obtienen, respectivamente;
la 1-metil-1,3,4,9-tetrahidroindén[2,1-c]piran-1-etilamina y



410544

la N,1-dimetil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piran-1-etilamina.

Ejemplo 220

N,N,1-trimetil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]

5.

tiopiran-1-etilamina

A una suspensión agitada de hidruro de litio-aluminio (1,0 g) en 100 cc de éter anhidro se añade a gotas la amida N,N,1-trimetil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]tiopiran-1-acetamida (2,7 g), descrita en el

10. Ejemplo 214, en éter anhidro (200 cc). Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente por 30 minutos, se descompone con agua (4 cc) el exceso de hidruro y se filtra la mezcla. Secando el filtrado (MgSO₄) y concentrándolo, se obtiene el compuesto del título, nmr (CDCl₃), 1.45 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 7.32 (m, 4H).

15.

La sal respectiva de adición de ácido clorhídrico, clorhidrato de N,N,1-trimetil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]tiopiran-1-etilamina, tiene el punto de fusión de 265-267°C después de recristalización en etanol,

20.

De la misma manera, pero reemplazando el hidruro de litio-aluminio por una cantidad equivalente de hidruro de litio-aluminio/cloruro de aluminio, hidruro de aluminio/cloruro de aluminio, diborano o borohidruro sódico/cloruro de aluminio, se obtiene también el

25. compuesto del título.

De la misma manera, pero reemplazando la N,N,1-trimetil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]tiopiran-1-acetamida por una cantidad equivalente de la amida apropiada descrita en el Ejemplo 214, se obtienen las res-

410544



pectivas inden-tiopiran-alkilaminas siguientes:

1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]tiopiran-1-etil-
amina y

N,1-dimetil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]tiopiran-1-
etilamina.

5.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 219 o 220, pero utilizando como material de partida una cantidad equivalente de uno de los compuestos amídicos de la fórmula IV (por ejemplo, los descritos en los Ejemplos 215 a 218) en lugar de la N,N,1-trimetil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piran-1-acetamida o su análogo, se obtienen los respectivos compuestos de la fórmula I.

10.

Ejemplos de tales compuestos de la fórmula I están reseñados como productos en las tablas XXVII y XXVIII junto con el material de partida apropiado. En todos los casos el material de partida se designa por el ejemplo en que ha sido preparado.

15.

TABLA XXVII

Ejemplo	Nº del ejemplo en que se prepara el material de partida	Producto: [(Prefijo reseñado abajo)-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]-tiopiran-1-(Sufijo reseñado abajo)]
		Prefijo//Sufijo
221	215	N,N,1-trimetil//propilamina, nmr (CDCl ₃) δ 1.42 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.94 (+, 2H); la respectiva sal de adición de ácido clorhídrico tiene el punto de fusión de 210-212°C después de recristalización en isopropanol



470544

TABLA XXVII (Continuación)

Ejemplo	Nº del ejemplo en que se prepara el material de partida	Producto: [(Prefijo reseñado abajo)-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]-tiopiran-1-(Sufijo reseñado abajo)]
		Prefijo//Sufijo
222	216	N,N,1-trimetil//metilamina, nmr (CDCl ₃) δ 1.45 (s, 3H), 3.35 (m, 4H), 3.94 (m, 2H); la respectiva sal de adición de ácido clorhídrico tiene el punto de fusión de 250-251°C después de recristalización en isopropanol

Tabla XXVIII

Ejemplo	Nº del ejemplo en que se prepara el material de partida	Producto: [(Prefijo reseñado abajo)-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]-tiopiran-1-(sufijo reseñado abajo)]
		Prefijo//Sufijo
223	217	1-metil//metilamina
224	218	1-etil//etilamina

Ejemplo 225

N,N,1-trimetil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]-
piran-1-carboxamida

Se agita a la temperatura del ambiente por 15 minutos y luego a 70°C por 1 1/2 horas una mezcla de inden-3-etanol (500 mg), N,N-dimetil-piruvamida (580 mg), descrita por W.F. Gresham en la patente norteamericana 2 429 877, emitida el 28 de Octubre de 1947, 1,7 g de pentóxido de fósforo y 0,5 g de tierra

470544



de diatomáceas (Celite) en 75 cc de benceno. Se filtra la mezcla reaccional, se lava el filtrado con agua, se seca ($MgSO_4$) y se concentra, lo que da el compuesto del título, idéntico al producto del Ejemplo 216:

5. De la misma manera, pero utilizando una cantidad equivalente del material de partida apropiado de la fórmula II en lugar del inden-3-etanol junto con la alfa-, beta-, gamma- o delta-cetoamida apropiada, se obtienen los productos reseñados en las tablas XXV y XXVI y los Ejemplos 213 y 219.

Ejemplo 226

1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piran-1-metanol

Procedimiento A:

15. A una mezcla agitada de hidruro de litio-aluminio (2 g) en 100 cc de tetrahidrofurano se añade despacio el intermediario ácido de la fórmula IV ácido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piran-1-carboxílico (10,4 g), descrito en el Ejemplo 209, en 20. 100 cc de tetrahidrofurano. Se mantiene la reacción a 0°C utilizando un baño de agua con hielo. Después de la adición del ácido, se destruye con agua el exceso de hidruro y se recoge el precipitado sobre una capa filtrante. Se evapora el filtrado, se recoge el residuo en éter y la fase etérea se lava con agua, se 25. seca (Na_2SO_4) y se evapora a presión reducida, lo que da un aceite. La cromatografía de este aceite en gel de sílice utilizando cloroformo da el compuesto del título,

470542



ν CHCl_3 3580, 3440, 1470, 1120, 1095, 1075, 1050 cm^{-1} ,
n ν $\text{(CDCl}_3)$ 1.32 (s, 3H), 2.02 (ancho, 1H), 2.49 (m, 2H),
3.26 (+, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.95 (+, 2H), 7.21 (m, 4H).

Procedimiento B:

- 5. Alternativamente, el compuesto del título se obtiene también siguiendo el procedimiento del Ejemplo 206, pero reemplazando el acetoacetato de metilo por una cantidad equivalente del éster alquílico inferior del cetoalcohol acetoxiacetona. Adviértase que el
- 10. procedimiento de dicho ejemplo incluye la hidrólisis del éster intermediario.

Ejemplo 227

N,N,1-trimetil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piran-1-metilamina

- 15. Se disuelve en piridina seca (20 cc) 1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piran-1-metanol (9,0 g), descrito en el Ejemplo 226. A la solución enfriada y vigorosamente agitada se añade en porciones cloruro de p-toluensulfonilo (7,4 g). Se agita la mezcla a 0°C
- 20. por una hora todavía y luego se añaden hielo y agua y se extrae con éter la mezcla acuosa. Los extractos etéreos, combinados, se lavan con ácido clorhídrico al 10%, helado, agua, bicarbonato sódico al 5% y otra vez con agua y se secan (Na_2SO_4). La concentración de los
- 25. extractos proporciona tosilato de 1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piran-1-metilo.

Se disuelve este último tosilato (11,7 g) en acetona seca (100 cc) y se trata con yoduro sódico (15 g) la solución resultante. Se agita la mezcla a la tempe-



470545

- retura del ambiente por 24 horas, se elimina bajo presión reducida la mayor parte de la acetona, se añaden agua y hielo y se extrae con éter la solución de color pardo que resulta. Los extractos etéreos, combinados,
5. se lavan con solución de tiosulfato sódico al 10% y con agua y se secan (Na_2SO_4). Evaporando el disolvente bajo presión reducida, se obtiene un aceite amarillo. Se somete este aceite a cromatografía en gel de sílice y se eluye con benceno. La concentración del eluato proporciona
10. 1-(3-yodometil)-1-metil-1,3,4,9-tetrahidroind[2,1-c]pirano.

- Se agita a la temperatura del ambiente por 6 horas una mezcla del último compuesto (11,7 g) en 100 cc de tetrahidrofurano y dimetilamina acuosa al
15. 40% (199 cc). Se elimina la mayor parte del tetrahidrofurano bajo presión reducida, se extrae con éter la solución acuosa y lechosa y se la lava con agua hasta que las lavazas salen neutras. Se seca el extracto (Na_2SO_4) y se le evapora, lo que da el compuesto del
20. título, idéntico al producto del Ejemplo 222.

- Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 226 y 227 en continuidad, pero utilizando como material de partida en el Ejemplo 226 una cantidad equivalente del éster intermediario apropiado de la fórmula
25. IV (en el caso del Procedimiento A), o un material de partida apropiado de la fórmula II, y el éster alquílico inferior de cetoalcohol apropiado de la fórmula III, descrito antes (en el caso del Procedimiento B), seguido por el uso de una amina apropiada de la fórmu-



la HNR^{6,7} (por ejemplo, las aminas descritas en el Ejemplo 213) en el procedimiento del Ejemplo 227, se obtienen los compuestos respectivos de la fórmula I; por ejemplo, los descritos en los Ejemplos 219 a 225.

5.

Ejemplo 228

1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piran-1-carboxialdehído

10. Se añade N,N-diciclohexanilcarbodiimida (2,87 g) a una solución, enfriada y agitada, del alcohol primario 1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piran-1-metanol (1,09 g), descrito en el Ejemplo 226, en 10 cc de sulfóxido de dimetilo/benceno (2:1) que contienen ácido trifluoroacético (0,18 cc) y piridina (0,38 cc). Se
15. agita la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente y bajo nitrógeno por 5 horas y luego se la diluye con 100 cc de éter, seguido por la instilación de una solución de ácido oxálico (1,26 g) en 6 cc de metanol. Al cabo de treinta minutos se añade agua (100 cc) y se
20. recoge el material insoluble. Se lava la fase orgánica con agua (2 x), con bicarbonato sódico acuoso al 5% (2 x) y con agua (2 x). Después de secar (MgSO₄), se evapora la fase orgánica, lo que da un aceite. Este aceite se purifica por cromatografía en gel de sílice.
25. La elución con éter al 10% en benceno proporciona el compuesto del título en forma de un aceite;

max
1720 cm⁻¹.
CHCl₃

Ejemplo 229

410544



N,N-1-trimetil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]-
piran-1-metilamina

- Se trata el producto del Ejemplo 228 con dimetilamina y ácido perclórico según el método de N.J. Leonard y J.V. Paukstelis, *J. Org. Chem.*, 28 3021 (1963) lo que da la respectiva sal amónica. La reducción de este último compuesto con borohidruro sódico según el procedimiento descrito por E. Schenker, *Angew. Chem.*, 73, 81 (1961), proporciona el compuesto del título, idéntico al producto del Ejemplo 222.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 226, 228 y 229 en continuidad, pero utilizando como material de partida en el Ejemplo 226 una cantidad equivalente del intermediario ácido apropiado de la fórmula IV (en el caso del Procedimiento A), o un material de partida apropiado de la fórmula II, y el éster alquílico inferior apropiado de cetoalcohol de la fórmula III, descrito antes (en el caso del Procedimiento B), seguido por el uso de una amina apropiada de la fórmula HNR^6R^7 (por ejemplo, las aminas descritas en el Ejemplo 213) en el procedimiento del Ejemplo 228, se obtienen los respectivos compuestos de la fórmula I; por ejemplo, los descritos en los Ejemplos 219 a 225.

Ejemplo 230

La oxidación de 1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piran-1-carboxialdehído, descrito en el Ejemplo 228, con óxido de plata según el método de Delepine y Bonnet, citado antes, proporciona ácido 1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piran-1-carboxi-



lico, idéntico al producto del Ejemplo 209.

5. Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 226, 228 y 230 en continuidad, pero utilizando como material de partida en el Ejemplo 226 una cantidad equivalente del intermediario ácido apropiado de la fórmula IV (en el caso del Procedimiento A), o un material de partida apropiado de la fórmula II, y el éster alquílico inferior apropiado de cetoalcohol de la fórmula II descrito antes (en el caso del Procedimiento B), se obtienen los respectivos compuestos ácidos de la fórmula IV en los que Z es COOH o Alk^1COOH (donde Alk^1 tiene la misma definición que en el primer caso); por ejemplo, los productos de los Ejemplos 210 a 212.

Ejemplo 231

15. 1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piran-1-metil-
amina

20. Se calienta a 50-60°C por 5 minutos y luego se mantiene a 4°C por 16 horas una solución del aldehído 1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piran-1-carboxialdehído (1,0 g), descrito en el Ejemplo 228, clorhidrato acuoso de hidroxilamina (5 cc de 5 N), acetato sódico acuoso (5,0 cc de 5 N) y metanol (10 cc). Recogiendo el precipitado y recristalizándolo en etanol/agua, se obtiene la respectiva oxima del aldehído anterior.

25. Este último compuesto (230 mg) en tetrahidrofurano seco (10 cc) se añade a gotas a una mezcla agitada de hidruro de litio-aluminio (200 mg) en 15 cc de tetrahidrofurano, a temperatura del baño de hielo. Se agita la mezcla por una hora y en este tiempo se la de-



ja volver a la temperatura del ambiente. Se destruye el exceso de hidruro de litio-aluminio por adición cuidadosa de H_2O/THF (1:1). Se recoge el material insoluble en un filtro, se concentra el filtrado y se recoge en éter el concentrado. Secando la solución etérea ($MgSO_4$), filtrándola y concentrándola, se obtiene el compuesto del título nmr ($CDCl_3$) δ 1.54 (s, 3H); 7.27 (m, 4H).

10. Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 226, 228 y 231 en continuidad, pero utilizando como material de partida en el Ejemplo 226 una cantidad equivalente del intermediario ácido apropiado de la fórmula IV (en el caso del Procedimiento A), o un material de partida apropiado de la fórmula II, junto con un éster alquílico inferior apropiado de cetoalcohol de la fórmula III, descrito antes, se obtiene la respectiva amina primaria de la fórmula I.

Ejemplo 232

20. 1-(3-yodometil)-1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden-
[2,1-c]pirano

25. A una solución de inden-3-etanol (15 g) en 150 cc de benceno se añade yodoacetona (12 g). Se calienta la mezcla en reflujo con 5 cc de éterato de trifluoruro de boro y silicato hidratado de álcali-aluminio (tamices moleculares nº 4). Al cabo de una hora se añaden 400 mg más de ácido. Después de un total de 2 horas, se enfría la mezcla reaccional, se la lava con bicarbonato sódico al 5% y con agua y se la seca sobre sulfato sódico. La evaporación bajo presión re-



410544

ducida proporciona un aceite, el cual se purifica por cromatografía en gel de sílice. La elución con benceno y la concentración del eluato proporcionan el compuesto del título, idéntico al compuesto del mismo nombre descrito en el Ejemplo 227.

5. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 232, pero utilizando como materiales de partida un material de partida apropiado de la fórmula II, descrito antes, junto con una beta-, gamma- o delta-halocetona apropiada de la fórmula III, descrita antes, se obtienen los respectivos intermediarios de la fórmula IV ($Z = \text{Alk}^2 - \text{L}$, donde Alk^2 y L tienen el mismo significado que se ha descrito en el primer caso).

101 A su vez, estos últimos intermediarios de la fórmula X se tratan, según las condiciones descritas en el Ejemplo 227, con una amina apropiada de la fórmula HNR^6R^7 (donde R^6 y R^7 tienen el significado que se ha descrito en el primer caso), para obtener los respectivos compuestos de la fórmula I; por ejemplo, los productos de los Ejemplos 219 a 221.

Ejemplo 233

N-etil-1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piran-1-propilamina

25. Se somete a calentamiento en reflujo y agitación una mezcla de inden-3-etanol (4,2 g) y N-(4-oxopen-til)-acetamida (3,7 g), descrita por L.P. Kuhn et al., J. Am. Chem. Soc., 89, 3858 (1967), en 300 cc de benceno seco. El agua se recoge en un colector de Dean-Stark. Después de eliminar el agua, se añaden 5 gotas de eterato

410544



- de trifluoruro de boro y se somete la mezcla otra vez a reflujo por 30 minutos utilizando el separador de agua. Después de agitar a la temperatura del ambiente por una noche, se evapora la mezcla reaccional hasta sequedad,
5. se disuelve el residuo sólido en cloroformo y se le lava sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso al 10%, con agua y con salmuera. Se seca la solución clorofórmica sobre sulfato de magnesio, se la filtra y se la evapora, lo que da 1-[3-(acetamido)-propil]-1-metil-1,3,4,9-
10. -tetrahidroindeno[2,1-c]pirano $\int_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} 1650 \text{ cm}^{-1}$.

- Este último producto (2,6 g) en 80 cc de tetrahidrofurano seco se añade a una suspensión de hidruro de litio-aluminio en 200 cc de tetrahidrofurano. La lechada resultante se agita y se calienta en reflujo durante 2 horas y luego se enfría y se le añaden 2,4 g de hidruro de litio-aluminio. Se calienta la mezcla en reflujo por 16 horas y luego se la descompone con 22,4 cc de agua, añadida a gotas en el curso de 3 horas y mientras se agita y refrigera la mezcla.
15. Se separa el precipitado por filtración y se seca el filtrado (MgSO_4). La eliminación del disolvente proporciona el compuesto del título, nmr (CDCl_3) 1.1 (+, J = 7, 3H), 1.50 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 2.9 (q, J = 7, 2H).
20. Alternativamente, se añade este último producto (2,6 g) a una solución de fluoroborato de trietiloxonio (1,8 g) en 50 cc de cloruro de metileno. La solución resultante se evapora a presión reducida y se disuelve el residuo en 25 cc de etanol absoluto. A la solución agitada y a 0°C se añade en porciones borchi-
- 25.



duro sódico (0,7 g) y, una vez terminada la adición, se prosigue agitando por 18 horas, a 25°C. Luego se vierte la solución en 250 cc de agua y se la extrae con porciones de 3 x 30 cc de éter. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan (MgSO₄) y se evaporan, lo que da el compuesto del título.

5.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 233,

pero utilizando como material de partida una cantidad equivalente del material de partida apropiado de la

10.

fórmula II (por ejemplo, los descritos en los Ejemplos 206 a 212) y utilizando una cantidad equivalente de una cetoamida apropiada de la fórmula $R^1 - \overset{O}{\parallel} C - Alk - NR^6COR^{21}$ descrita antes, se obtienen los respectivos compuestos amínicos secundarios de la fórmula I.

15.

Ejemplo 234

11-metil-1-(3-nitropropil)-1,3,4,9-tetrahidroinden [2,1-c]pirano

A una solución de 352 mg de inden-3-etanol y 273 mg de la nitrocetona 5-nitro-2-pentanona (H. Shechter y col., citado antes) en 100 cc de benceno se añaden 5 gotas de éterato de trifluoruro de boro y 3 gotas de ácido trifluoroacético. Se somete la mezcla reaccional a calentamiento en reflujo y agitación bajo un separador de agua, durante 18 horas. Luego se enfría la solución bencénica, se la lava con solución de bicarbonato sódico al 10%, con agua y con solución de salmuera saturada y se la seca sobre sulfato de magnesio. A continuación se elimina el disolvente y se somete el residuo a cromatografía en gel de sílice. La elución

20.

25.

410544



con cloroformo da el compuesto del título, $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1550 cm^{-1} .

5. La reducción de este último compuesto con hidruro de litio-aluminio según el procedimiento del Ejemplo 233 proporciona 1-metil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piran-1-propilamina, nmr (CDCl_3) δ 1.51 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 7.28 (m, 4H).

10. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 234, incluida la reducción que en él se describe, pero utilizando como material de partida una cantidad equivalente del material de partida apropiado de la fórmula $\text{R}^1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{AlkNO}_2$ descrita antes, se obtienen los respectivos compuestos amínicos primarios de la fórmula I.

Ejemplo 235

15. N,N,1-trimetil-1,3,4,9-tetrahidroinden[2,1-c]piran-1-etilamina

20. A una solución de 1-dimetilamino-3-butanona (1,0 g) disuelta en tolueno (10 cc) se añade ácido p-toluensulfónico (1,3 g). Se agita la suspensión por 10 minutos, se añade inden-3-etanol (1,0 g) en tolueno (5 cc) y se agita por 2 horas la solución resultante. Luego se añade eterato de trifluoruro de boro (0,25 cc) junto con 0,5 g aproximadamente de silicato hidratado de álcali-aluminio. Se calienta la mezcla a 80°C durante 30 minutos y luego se la enfría y se la diluye con agua. Se separa la fase orgánica y se extrae con tolueno la fase acuosa. Se lavan con agua las fases orgánicas y la fase acuosa, combinada, se alcaliniza

25.



con NH₄OH concentrado y se extrae con tolueno. Este último extracto se trata con carbón y luego se concentra, lo que da el compuesto del título, idéntico al compuesto del mismo nombre descrito en el Ejemplo

5. 219.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 235, pero utilizando como material de partida una cantidad equivalente del material de partida apropiado de la fórmula II (por ejemplo los descritos en los Ejemplos 206 a 212) y utilizando una cantidad equivalente de la aminocetona apropiada de la fórmula R¹CO-ALK-NR⁶R⁷ (donde R¹, Alk, R⁶ y R⁷ tienen la misma definición que en el primer caso) se obtienen las respectivas indeno- piran- e indenocropiran- alquilaminas de la fórmula I.

10.

15.

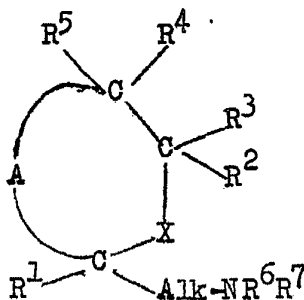
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes U.S.A. serial nº 217.627 del 13 Enero de 1972, serial nº 226.287 del 14 Febrero de 1972, serial número, 297.130 del 12 Octubre de 1972 y serial nº 297.129 del 12 Octubre de 1972.

20.

1. Un procedimiento para preparar derivados de indol e indeno fundidos de la fórmula I

25.



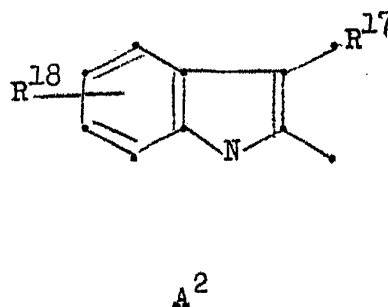
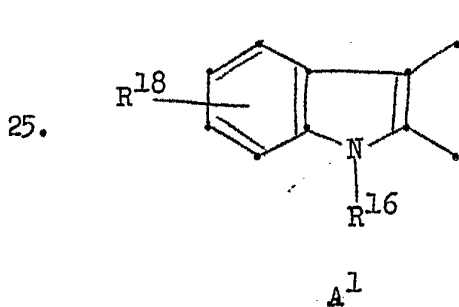
(I)

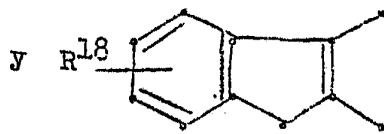




en la que

- R^1 es alquilo inferior;
- R^2, R^3, R^4 y R^5 son iguales o diferentes y se toman del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior;
5. R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se toman del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior, o bien, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un radical amínico heterocíclico, tomado del grupo constituido por 1-pirrolidinilo, piperidino, morfolino, piperacino, 4-(alquilo inferior)-1-piperacinilo y 4-[hidroxi-alquilo (inferior)]-1-piperacinilo;
- 10.
15. Alk es un alquileno tomado del grupo constituido por CR^8R^9 , $CR^8R^9CR^{10}R^{11}$, $CR^8R^9CR^{10}R^{11}CR^{12}R^{13}$ y $CR^8R^9CR^{10}R^{11}CR^{12}R^{13}CR^{14}R^{15}$ donde $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$ y R^{15} son hidrógeno o alquilo inferior;
20. X es oxí o tio;
- y
- A es un radical divalente tomado del grupo constituido por

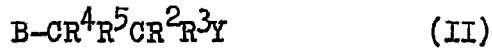




A³

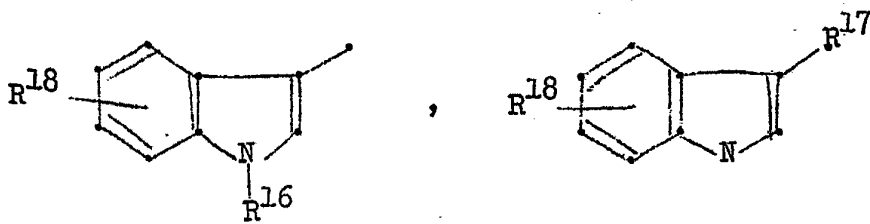
5. (donde R¹⁶ es hidrógeno o alquilo inferior, R¹⁷ es alquilo inferior y R¹⁸ es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcóxido inferior, alcoanoloxilo inferior o halo)

caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula II



10. en la que

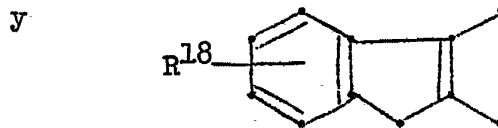
B es un radical monovalente tomado del grupo constituido por



B¹

B²

15.



B³

20. (donde R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes);
R², R³, R⁴ y R⁵ tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes;

e



410544



Y es hidroxilo, mercapto, $-S-SO_3Na$ ó $-S-SO_3K$, con un compuesto de la fórmula III



en la que

- 5. R^1 tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes y
- Z se toma del grupo constituido por
 - a) $Alk-NR^6R^7$ (donde Alk, R^6 y R^7 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes);
 - 10. b) $COOR^{19}$ y Alk^1-COOR^{19} (donde R^{19} es hidrógeno o alquilo inferior y Alk^1 es un alquileo tomado del grupo constituido por CR^8R^9 , $CR^8R^9CR^{10}R^{11}$ y $CR^8R^9CR^{10}R^{11}CR^{12}R^{13}$, en los que R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son hidrógeno o alquilo inferior);
 - 15. c) $CONR^6R^7$ y $Alk^1-CONR^6R^7$ (donde Alk^1 , R^6 y R^7 tienen el mismo significado que antes);
 - 20. d) CH_2OCOR^{20} y $Alk^1-CH_2OCOR^{20}$ (donde R^{20} es hidrógeno o alquilo inferior y Alk^1 tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes);
 - 25. e) Alk^2-L (donde Alk^2 es un alquileo tomado del grupo constituido por $CR^8R^9CHR^{10}$, $CR^8R^9CR^{10}R^{11}CHR^{12}$ y $CR^8R^9CR^{10}R^{11}CR^{12}R^{13}CHR^{14}$, en los que R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} y R^{14} tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes y L es halo);



f) Alk NR⁶COH²¹ (donde alk y R⁶ tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes y R²¹ es hidrógeno o alquilo inferior con 1 a 5 átomos de carbono;

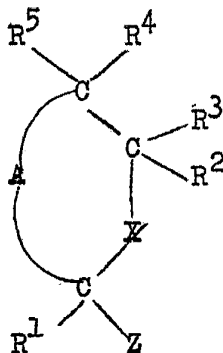
5.

y

g) Alk-NO₂ (donde Alk tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes),

en presencia de un catalizador ácido, para obtener el respectivo compuesto de la fórmula IV en el que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X y Z tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes

10.



(IV)

15.

seguido, cuando dicho compuesto de la fórmula IV es distinto del citado compuesto de la fórmula I, por transformación de dicho compuesto de la fórmula IV en un compuesto de la fórmula I mediante aplicación de métodos corrientes, conocidos como eficaces para dichas transformaciones para otros compuestos.

20.

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado un compuesto de la fórmula

25.

II en el que, B, R², R³, R⁴, R⁵ e Y tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes con un compuesto de la fórmula III en el que R¹ tiene el mismo significado que



410544



- se le ha atribuido antes y Z es $\text{Alk-NR}^6\text{R}^7$ según se ha definido antes, en presencia de un catalizador ácido, para obtener el respectivo compuesto de la fórmula IV en que A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y X tienen el mismo significado que
5. se les ha atribuido antes y Z es $\text{Alk-NR}^6\text{R}^7$ según se ha definido antes.
3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula II en el que B, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e Y tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes con un
10. compuesto de la fórmula III en el que R^1 tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes y Z es COOR^{19} ó $\text{Alk}^1\text{-COOR}^{19}$ (donde Alk^1 tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes y R^{19} es alquilo inferior), en presencia de un catalizador ácido, para obtener el respectivo
15. compuesto de la fórmula IV en el que A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y X tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes y Z es COOR^{19} (donde Alk^1 tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes y R^{19} es alquilo inferior), seguido por transformación del compuesto últimamente citado en el compuesto respectivo de la fórmula
20. I mediante tratamiento del compuesto últimamente citado con un agente hidrolizante, para obtener el ácido respectivo de la fórmula IV en el que Z es COOH ó
25. $\text{Alk}^1\text{-COOH}$ según se ha definido, tratarse el respectivo ácido de la fórmula IV con un cloroformiato de alquilo inferior, para obtener el respectivo anhídrido mixto tratarse el anhídrido mixto con una amina de la fórmula HNR^6R^7 (donde R^6 y R^7 tienen el mismo significado que se

410544



les ha atribuido antes), para obtener la amida respectiva de la fórmula IV en la que Z es CONR^6R^7 ó $\text{Alk}^1\text{CONR}^6\text{R}^7$, y tratarse el compuesto últimamente citado con un agente reductor.

5. 4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula II en el que B, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 o Y tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes con un compuesto de la fórmula III en el que R^1 tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes y Z es CONR^6R^7 ó $\text{Alk}^1\text{-CONR}^6\text{R}^7$ (donde R^6 , R^7 y Alk^1 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes), en presencia de un catalizador ácido, para obtener el respectivo compuesto de la fórmula IV en el que A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y X tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes y Z es CONR^6R^7 ó $\text{Alk}^1\text{-CONR}^6\text{R}^7$ según se ha definido, seguido por transformación del compuesto últimamente citado en el respectivo compuesto de la fórmula I mediante tratamiento del compuesto últimamente citado con un agente reductor.
10. 5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula II en el que B, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e Y tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes con un compuesto de la fórmula III en el que R^1 tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes y Z es $\text{CH}_2\text{OCOR}^{20}$ ó $\text{Alk}^1\text{-CH}_2\text{OCOR}^{20}$ (donde R^{20} y Alk^1 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes), en presencia de un catalizador ácido, para obtener el respectivo compuesto de la fórmula IV en el que A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y X tienen
15. 20.
- 25.

410544



- el mismo significado que se les ha atribuido antes y Z es $\text{CH}_2\text{OCOR}^{20}$ ó $\text{Alk}^1\text{-CH}_2\text{OCOR}^{20}$ según se ha definido, seguido por transformación del compuesto últimamente citado en el respectivo compuesto de la fórmula I mediante tratamiento del compuesto últimamente citado con un agente hidrolizante, para obtener el respectivo alcohol primario de la fórmula IV en el que Z es CH_2OH ó $\text{Alk}^1\text{-CH}_2\text{OH}$, tratarse el alcohol primario con un agente halogenante, mesilatante o tosilatante, para obtener el respectivo haluro, mesilato o tosilato, y tratarse el compuesto últimamente citado con una amina de la fórmula HNR^6R^7 (donde R^6 y R^7 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes).
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

6. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1 caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula II en el que B, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e Y tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes con un compuesto de la fórmula III en el que R^1 tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes y Z es $\text{Alk}^2\text{-L}$ (donde Alk^2 y L tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes), en presencia de un catalizador ácido, para obtener el respectivo compuesto de la fórmula IV en el que A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y X tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes y Z es $\text{Alk}^2\text{-L}$ según se ha definido, seguido por transformación del compuesto últimamente citado en el respectivo compuesto de la fórmula I mediante tratamiento del compuesto últimamente citado con una amina de la fórmula HNR^6R^7 (donde R^6 y R^7 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes).

7. Un procedimiento como se define en la reiv-

410544



- vindicación 1, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula II en el que B, R², R³, R⁴, R⁵ e Y tienen el mismo significado que se les atribuido antes con un compuesto de la fórmula III en el que R¹ tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes y Z es Alk-NR⁶COR²¹ (donde Alk, R⁶ y R²¹ tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes), en presencia de un catalizador ácido, para obtener el respectivo compuesto de la fórmula IV en el que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y X tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes y Z es Alk-NR⁶COR²¹ según se ha definido, seguido por transformación del compuesto últimamente citado en el respectivo compuesto de la fórmula I mediante tratamiento del compuesto últimamente citado con un agente reductor,
- 5.
- 10.
15. 8. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula II en el que B, R², R³, R⁴, R⁵ e Y tienen el mismo significado que se les atribuido antes con un compuesto de la fórmula III en el que R¹ tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes y Z es Alk-NO₂ (donde Alk tiene el mismo significado que se les ha atribuido antes), en presencia de un catalizador ácido, para obtener el respectivo compuesto de la fórmula IV en el que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y X tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes y Z es Alk-NO₂ según se ha definido, seguido por transformación del compuesto últimamente citado en el respectivo compuesto de la fórmula I mediante tratamiento del compuesto últimamente citado con un agente reductor.
- 20.
- 25.



410544



9. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula II en el que B es B^{16} (donde R^{16} es hidrógeno y R^{18} tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes)
5. y R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e Y tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes con un compuesto de la fórmula III en el que R^1 tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes y Z es $COOR^{19}$ ó Alk^1-COOR^{19} (donde Alk^1 tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes y R^{19} es alquilo inferior), en presencia de un catalizador ácido, para obtener el respectivo compuesto de la fórmula IV en el que A es A^1 (donde R^{16} es hidrógeno y R^{18} tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes) y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y X tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes y Z es $COOR^{19}$ ó Alk^1-COOR^{19} (donde Alk^1 tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes y R^{19} es alquilo inferior)
10. seguido por transformación del compuesto últimamente citado en el compuesto respectivo de la fórmula I en que A es A^1 (donde R^{16} es alquilo inferior y R^{18} tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes) mediante tratamiento del compuesto últimamente citado, de la fórmula IV, con un agente hidrolizante, para obtener el respectivo ácido de la fórmula IV en el que Z es $COOH$ ó Alk^1-COOH según se ha definido, tratarse el respectivo ácido de la fórmula IV
15. con un haluro de alquilo inferior, para obtener el respectivo ácido N-alquilado de la fórmula IV, tratarse el ácido N-alquilado con un cloroforniato de alquilo inferior, para obtener el respectivo anhídrido mixto, tratarse el anhídrido mixto con una amina de la fórmula HNR^6R^7 en que R^6
- 20.
- 25.



440544

y R⁷ tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes, para obtener la respectiva amida de la fórmula IV en que Z es CONR⁶R⁷ ó Alk¹-CONR⁶R⁷, y tratarse el compuesto últimamente citado con un agente reductor.

5. 10. Un procedimiento para preparar derivados de indol e indeno fundidos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 168 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 12 de Enero de 1973

p.a. JAIME ISERN

p. p.

Firmado: FELIPE PRIETO