



414212

Int. Cl.: C07D

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS HETEROCICLICOS FUSIONADOS DE 7-AZAINDOL", a favor de la firma estadounidense AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, residente en 685 Third Avenue, Nueva York, N.Y. 10017 (EE/UU).

= . =

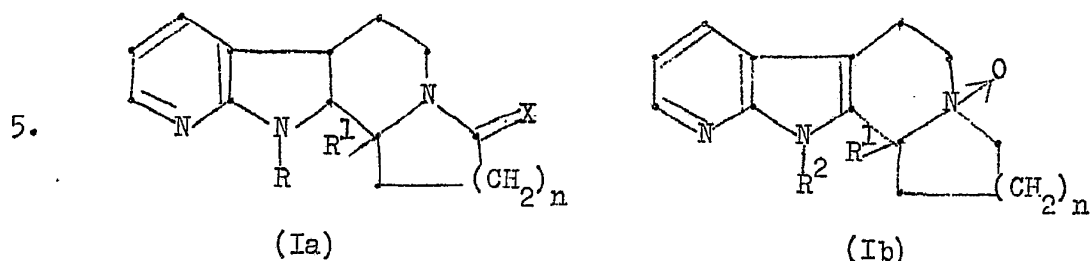
MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a compuestos heterocíclicos fusionados de azaindol, particularmente a 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizinas y 1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidropirido[3',2':4,5]pirrol[2,3-a]quinolizinas substituidas, a sus intermediarios, a los métodos para utilizar tales compuestos, y a las composiciones farmacéuticas de los mismos.

La invención proporciona compuestos heterocíclicos de las fórmulas generales (Ia) y (Ib)



414212

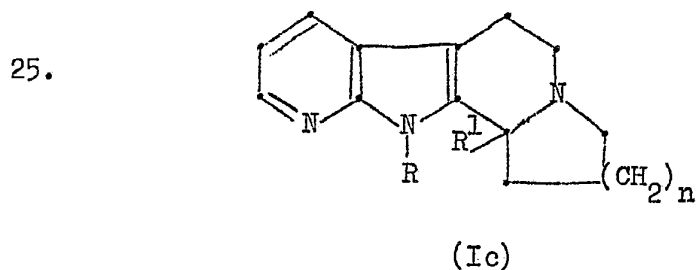


en las que

10. X es dos átomos de hidrógeno o un grupo oxo;
R es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o alilo;
R¹ es metilo, etilo o n-propilo;
R² es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o alilo
y
15. n es 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido de los mismos aceptables farmacológicamente. Cuando X es un grupo oxo, R es de preferencia hidrógeno o alquilo inferior.

20. Una clase preferida de compuestos de la fórmula general (Ia) son los de la fórmula (Ic)



30. en la que
R, R¹ y n tienen las significaciones arriba indicadas,



y las sales de adición de ácido de los mismos aceptables farmacológicamente.

Ejemplos típicos de compuestos de la fórmula general (Ia) son:

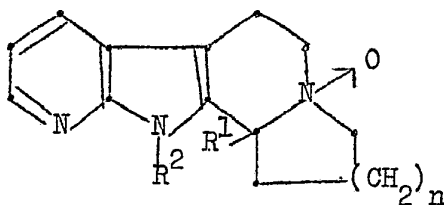
5. 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-1H-pirido[3',2',
:4,5]pirrol[3,2-g]indolizina,
2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-1H-pirido[3',2':4,5]pi-
rrol[3,2-g]indolizina,
11-etil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-1H-pirido[3',
2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina,
10. 11b-etil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-pirido[3',2':4,5]pi-
rrol[3,2-g]indolizina,
11b-etil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11-metil-1H-pirido[3',
2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina,
15. 1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-12b-metilpirido[3',2':4,5]
pirrol[3',2-a]quinolizina,
1,2,3,4,6,7,12b-octahidro-12,12b-dimetilpirido[3',2':4,5]
pirrol[2,3-a]quinolizina,
11,11b-dietil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-pirido[3',2':
4,5]pirrol[3,2-g]indolizina,
20. 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-11-propil-1H-pirido
[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina,
11-alil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-1H-pirido[3',
2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina,
25. 12-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-12b-metil-pirido
[3',2':4,5]pirrol[2,3-a]quinolizina,
12-alil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-12b-metil-pirido
[3',2':4,5]pirrol[3,2-a]quinolizina,
11-butil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-1H-pirido
[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina,
30. 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-propil-1H-pirido[3',2':4,5]
pirrol[3,2-g]indolizina,
2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11-metil-11b-propil-1H-pirido
[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina



2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-isocamil-11b-metil-1H-pirido
 [3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina,
 11-amil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-1H-pirido[3',2'
 :4,5]pirrol[3,2-g]indolizina.

5. Son asimismo preferidos la clase de compuestos de la fórmula general (Ib)

10.



(Ib)

15. en la que
 R^1 , R^2 y n tienen las significaciones arriba indicadas,

y las sales de adición de ácido de los mismos aceptables farmacológicamente. Un ejemplo típico de compuestos de la fórmula general (Ib) es el clorhidrato de 4-óxido de 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina.

20.

- Los compuestos de la fórmula general (Ic), en la forma de base libre, son en general aceites o sólidos incoloros, substancialmente insolubles en agua y generalmente solubles en disolventes orgánicos tal como benceno, metanol, cloroformo y acetona. En la forma de sus sales de adición de ácido, son generalmente sólidos blancos, apreciablemente solubles en agua y metanol. Los compuestos de la fórmula general (Ib) son sólidos y substancialmente solubles en agua y metanol.
- 25.
- 30.

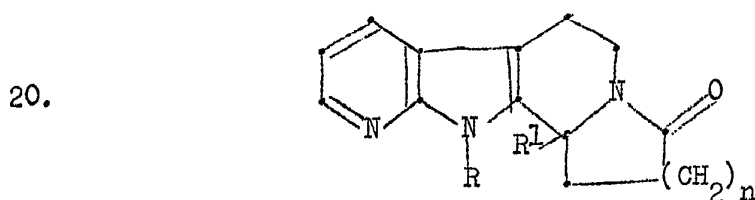
El examen de los compuestos producidos de acuerdo



- con el procedimiento descrito más adelante revela en análisis infrarrojo, ultravioleta y espectrográfico de resonancia magnético nuclear, datos espectrales que confirman la estructura molecular antes indicada. Las características físicas mencionadas anteriormente tomadas junto con la naturaleza de las materias de partida, los análisis elementales, y la forma de síntesis, concuerdan con la estructura molecular antes indicada.

- Los compuestos de las fórmulas generales (Ib) y (Ic) ejercen efectos analgésicos en animales de sangre caliente, como se evidencia mediante evaluación farmacológica en procedimientos de prueba usuales, o son intermediarios para compuestos relacionados que tienen tales actividades farmacológicas.

- Una segunda clase de compuestos dentro de la fórmula general (Ia) son los de la fórmula general (Id)



(Id)

- en la que
25. R, R¹ y n tienen las significaciones antes indicadas
- y sus sales de adición de ácido.

Ejemplos típicos de compuestos de la fórmula general (Id) son:

30. 1,2,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-3H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizin-3-ona,

414212



- 1,2; 5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-3H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizin-3-ona,
- 11b-etil-1,2,5,6,11,11b-hexahidro-3H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizin-3-ona,
5. 11b-etil-1,2,5,6,11,11b-hexahidro-11-metil-3H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizin-3-ona,
- 2,3,6,7,12,12b-hexahidro-12b-metilpirido[3',2':4,5]pirrol[2,3-a]quinolizin-4(1H)-ona,
- 2,3,6,7,12,12b-hexahidro-12,12b-dimetilpirido[3',2':4,5]pirrol[2,3-a]quinolizin-4(1H)-ona,
10. 1,2,5,6,11,11b-hexahidro-11b-propil-3H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizin-3-ona,
- 1,2,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-11b-propil-3H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizin-3-ona.
15. Los compuestos de la fórmula general (Id), en la forma de base libre, son en general aceites o sólidos incoloros, substancialmente insolubles en agua, y generalmente solubles en disolventes orgánicos tal como cloroformo y tetrahidrofurano. En la forma de sus sales de adición de ácido,
20. son generalmente sólidos blancos, apreciablemente solubles en agua y metanol.

- El exámen de los compuestos producidos de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación revela sobre análisis infrarrojo, ultravioleta y espectrográfico de resonancia magnético nuclear, datos espectrales que confirman la estructura molecular antes manifestada. Las características físicas indicadas a continuación y tomadas junto con la naturaleza del material de partida, los análisis elementales, y la forma de síntesis, concuerdan con las estructuras arriba indicadas.
- 25.
- 30.

Los compuestos de la fórmula general (Id) son úti-



les como intermediarios ya que pueden convertirse en compuestos analgésicos de la fórmula general (Ic) por métodos que se describen más abajo.

- La invención proporciona ulteriormente una composición farmacéutica apropiada para administración a un animal de sangre caliente que comprende un compuesto de la fórmula general (Ic) o fórmula (Ib) o una sal de adición de ácido de los mismos aceptable farmacológicamente en asociación con un vehículo aceptable farmacéuticamente. La invención proporciona asimismo un método para producir analgesia en animales de sangre caliente que comprende administrar a un animal de sangre caliente según necesidades una cantidad suficiente para producir analgesia en el animal de sangre caliente de un compuesto de la fórmula general (Ic) o de la fórmula general (Ib) o una sal de adición de ácido del mismo aceptable farmacológicamente.

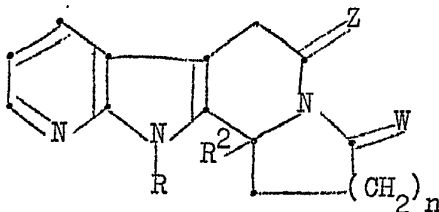
- El ingrediente activo utilizado en la composición farmacéutica o el método para producir analgesia es de preferencia 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-1H-pirido[3', 2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina o una sal de adición de ácido de la misma aceptable farmacológicamente, en particular el diclorhidrato.

Los compuestos de la fórmula general (Ia) y (Ib) donde

- R, R¹, R², X y n tienen las significaciones indicadas anteriormente y las sales de adición de ácido aceptables farmacológicamente, pueden prepararse por los procedimientos siguientes como apropiados:

(a) Un compuesto de la fórmula general

30.

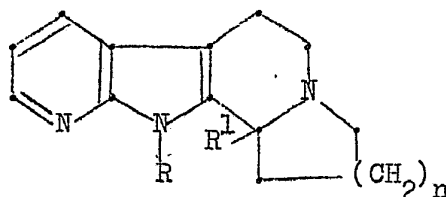




en la que

- R es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o alilo;
- R¹ es metilo, etilo, o n-propilo; y
5. n es 1 ó 2;
- Z y W son, independientemente, oxígeno, azufre, o 2 átomos de hidrógeno, previsto que uno desde Z o W deben ser siempre oxo o azufre;
- se reduce en forma conocida, por ejemplo, donde Z o W es oxo, con un hidruro de aluminio y metal alcalino, por ejemplo hidruro de litio y aluminio, o donde Z o W es azufre, con níquel Raney, y si se desea, un compuesto donde R es hidrógeno, se alquila, (incluyendo alilación) sobre el nitrógeno indólico en forma conocida o antes o después de la etapa de reacción para introducir el grupo de alquilo o alilo (R), por ejemplo, mediante tratamiento del compuesto con una base fuerte tal como un alcóxido de metal alcalino, hidruro de metal alcalino o amida de metal alcalino, particularmente hidruro sódico, y luego con un agente alquilante, por ejemplo, haluro alquílico, sulfonatoalquílico, por ejemplo un tosilato alquílico, o éster de ácido mineral similar; para dar un compuesto de la fórmula general:
- 10.
- 15.
- 20.

25.



30.

en la que

- R es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o alilo; y
- R¹ y n son como se ha definido anteriormente.

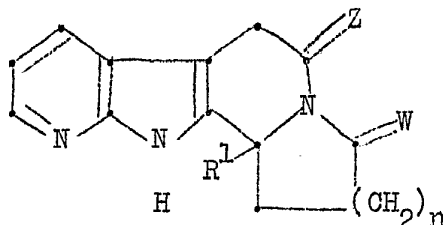
Los materiales de partida preferidos son aquellos en



los que Z es dos átomos de hidrógeno y W es oxo o azufre.

(b) Un compuesto de la fórmula general

5.



10.

en la que

R^1 es metilo, etilo, o n-propilo;

Z y W son cada uno, independientemente, oxo, azufre, o 2 átomos de hidrógeno; y

n es 1 ó 2;

15.

se alquila (incluyendo alilación) en forma conocida sobre el nitrógeno indólico para introducir el grupo de alquilo o de alilo (R), por ejemplo, por reacción con una base fuerte, tal como un alcóxido de metal alcalino, hidruro de metal alcalino, o amida de metal alcalino, en particular, hidruro de sodio, y luego con un agente alquilante, por ejemplo, un haluro alquílico, sulfonato alquílico, por ejemplo un tosilato o éster alquílico de ácido mineral similar; y si se desea, o

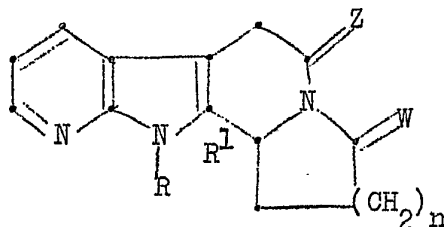
20.

antes o después de la etapa de alquilación, un compuesto en el que Z o W es oxo o azufre se reduce en forma conocida, por

25.

ejemplo donde Z o W es oxo, con un hidruro de aluminio y metal alcalino, o donde Z o W es azufre, con níquel Raney; para dar un compuesto de la fórmula general:

30.





donde

R es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o alilo; y

R^1 , Z, W y n son como se ha definido anteriormente.

5. Los materiales de partida preferidos son aquellos en los que Z es dos átomos de hidrógeno y W es oxo o azufre o aquellos donde cada uno de Z y W son dos átomos de hidrógeno.

(c) Un compuesto de la fórmula general:

10.



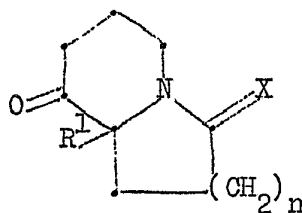
15.

en la que

R es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general:

20.



25.

en la que

R^1 es metilo, etilo, o n-propilo,

X es oxo o dos átomos de hidrógeno, y

n es 1 ó 2,

por el método indólico de Fischer, opcionalmente en presen-

30.

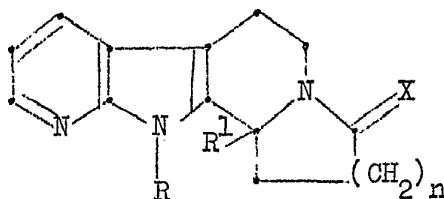
cia de un catalizador ácido, tal como trifluoruro de boro, cloruro de zinc, o ácido polifósforico; y, si se desea, un



producto donde X es oxo, se reduce en forma conocida, por ejemplo con un hidruro de aluminio y metal alcalino, y, si se desea, un producto donde R es hidrógeno, se alquila, (incluyendo alquilación) sobre el nitrógeno indólico en forma

- 5. conocida, o antes o después que la etapa de reducción opcional, para introducir el grupo de alquilo o de alilo (R), por ejemplo, por reacción con una base fuerte, tal como un alcóxido de metal alcalino, hidruro de metal alcalino, o amida de metal alcalino, en particular hidruro de sodio, y luego
- 10. con un agente alquilante, por ejemplo, un haluro alquílico, sulfonato alquílico, por ejemplo tosilato, o éster alquílico de ácido mineral similar; para dar un compuesto de la fórmula general:

15.



20.

es la que

R es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o alilo, y

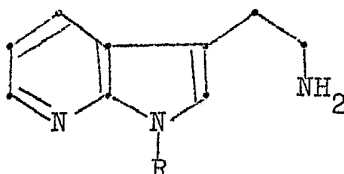
R¹, X y n son como se ha definido anteriormente.

25.

Materiales de partida preferidos son aquellos en los que X es dos átomos de hidrógeno.

(d) Un compuesto de la fórmula general:

30.



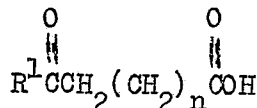


en la que

R es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

se hace reaccionar con un ceto ácido de la fórmula general:

5.



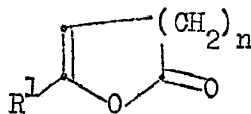
en la que

R¹ es metilo, etilo, o n-propilo y

10.

n es 1 ó 2,

o sus derivados funcionales, por ejemplo un derivado de enol-lactona



15.

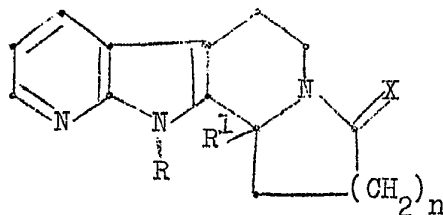
y cualquier intermediario de cadena abierta se cicliza y, si se desea, el producto se reduce en forma conocida, por ejemplo, con un hidruro de aluminio y de metal alcalino o por tratamiento con pentasulfuro de fósforo seguido por reducción con níquel Raney, y, si se desea, un producto donde R es hidrógeno, se alquila (incluyendo alilación) sobre el nitrógeno indólico en forma conocida o antes o después de la etapa de reducción opcional para introducir el grupo de alquilo o de alilo (R) por ejemplo, por reacción con una base fuerte, tal como un alcóxido de metal alcalino, hidruro de metal alcalino, o amida de metal alcalino, en particular hidruro de sodio, y luego con un agente alquilante, tal como un haluro de alquilo, sulfonato alquílico, por ejemplo tosilato, o éster alquílico de ácido mineral, similar, para dar un compuesto de la fórmula general:

20.

25.

30.

414212



5.

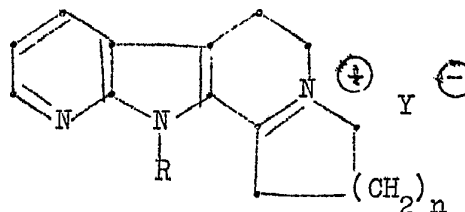
en la que

R es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o alilo y

R¹, X y n son como se ha definido anteriormente.

10.

(e) Un compuesto de la fórmula general:



15.

en la que

Y es un anión de haluro;

n es 1 ó 2;

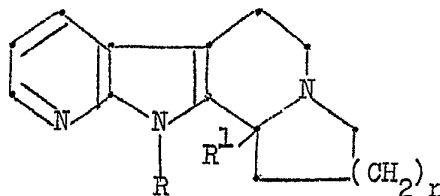
R es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de

20.

carbono o alilo,

se hace reaccionar con un reactivo de Grignard metílico, etílico, o n-propílico (R¹MgX) o un reactivo de metillitio, etil-litio, o n-propil-litio (R¹Li); para un compuesto de la fórmula general:

25.



30.

414212

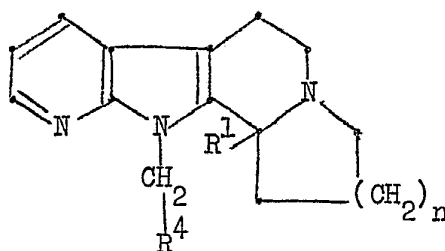


en la que

R y n son como se ha definido anteriormente y
 R^1 es metilo, etilo, o n-propilo.

(f) Un compuesto de la fórmula general:

5.



10.

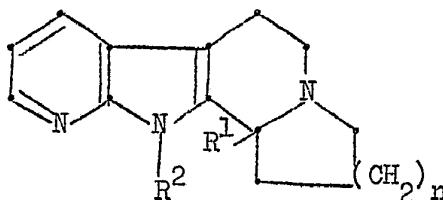
R^1 es metilo, etilo, o n-propilo,
 n es 1 ó 2, y
 R^4 es un grupo de alquilo insaturado de 2 a 4
 átomos de carbono,

15.

se reduce, por ejemplo, con hidrógeno y un catalizador de
 metal noble, tal como paladio al 10% sobre carbón, con lo
 que el grupo de alquilo insaturado se convierte en el grupo
 de alquilo saturado correspondiente.

(g) Un compuesto de la fórmula general:

20.



25.

en la que

R es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o
 alilo;

30.

R^1 es metilo, etilo, o n-propilo; y

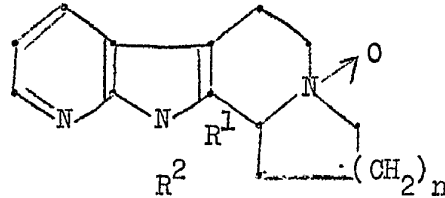
414212



n es 1 ó 2 ;

se oxida, por ejemplo, con un peroxiácido, particularmente ácido m-cloroperoxibenzoico, para proporcionar un compuesto de la fórmula general

5.



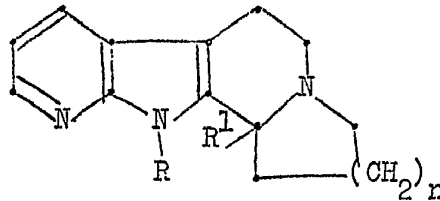
10. donde

R^2 , R^1 y n son como se ha definido anteriormente.

Se prefiere el material de partida donde R y R^1 son metilo y n es 1.

(h) Una mezcla racémica de un compuesto de la fórmula ge-

15. neral:



20.

en la que

R es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o alilo;

25. R^1 es metilo, etilo, o n-propilo; y

n es 1 ó 2,

se resuelve. Un compuesto preferido para la resolución es aquel en el que R y R^1 son cada uno metilo y n es 1.

30. (i) Cualquiera de los productos de los procedimientos anteriores (a) hasta (h) en la forma de base libre se trata con

414212

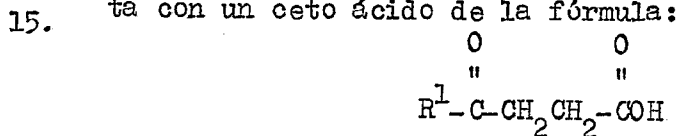


un ácido aceptable farmacológicamente para formar la sal de adición de ácido de los mismos aceptable farmacológicamente.

Ejemplos específicos de los procedimientos arriba descritos se ilustran a continuación con referencia particu-

5. lar a la figura 1 y al dibujo que se acompaña, donde R y R¹ tienen las significaciones arriba indicadas, que ilustra esquemáticamente la secuencia de reacción para preparar las 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizinas y las 1,2,5,6,11,11b-hexahidro-3H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizin-3-onas, es decir los compuestos de la fórmula general Ia en la que n es 1.
- 10.

Haciendo ahora referencia a la figura 1, en donde los compuestos se indican por números romanos para la identificación, en el procedimiento A, 7-aza-triptamina (II) se trata con un ceto ácido de la fórmula:



en la que

20. R^1 es alquilo inferior, para proporcionar la amino amida intermediaria (IV). Los métodos empleados en el citado procedimiento son similares a los descritos por S. Wawzonek y J. D. Nordstrom J. Med. Chem. 8, 265 (1965). El mismo intermediario (IV) puede realizarse alternativamente en el procedimiento B en dos etapas al contactar primero 7-azatriptamina (II) con una enol-lactona de la
25. fórmula:



para proporcionar la ceto amida intermediaria (III) y luego

414212



- ciclicizar el citado intermediario. La primera etapa del procedimiento B se realiza por un método similar al descrito por F. Shiroyan, en Arm.Khim. Zh., 20, 649 (1967). La ciclización se efectúa al calentar la cetoamida intermediaria (III) en
5. presencia de ácido mineral, por ejemplo cloruro de hidrógeno en isopropanol. La aminoamida intermediaria (IV) se convierte en la amina (V), en el procedimiento C al reducir la carbonilamida con un agente tal como hidruro de litio y aluminio. La reducción se realiza en un disolvente n-reactivo, tal como
10. tetrahidrofurano, a temperatura de reflujo. Alternativamente, la reducción puede realizarse al convertir la cetoamida en una tioamida al contactar con pentasulfuro de fósforo en un disolvente no-reactivo y luego reducir la tioamida con níquel Raney utilizando métodos similares a los descritos en la patente estadounidense 3.454.583.
- 15.

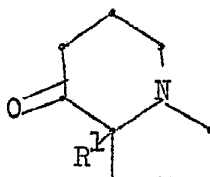
- La N_{ind} -alquilación de la amina (V) proporciona el producto (VII). La alquilación se realiza al contactar la amina (V) con una base en un disolvente no-reactivo, por ejemplo hidruro de sodio en dimetil formamida, y luego adicionar un
20. agente alquilante, por ejemplo un haluro o tosilato de alquilo inferior, a una temperatura que alcanza de unos 0°C a aproximadamente 100°C. Cuando R es alquilo inferior, el producto (VII) puede prepararse asimismo en el procedimiento D por
25. N_{ind} -alquilación de la aminoamida (IV) seguido por reducción de la función de la amida carbonílica utilizando los métodos de reducción descritos hasta ahora.

- Se apreciará que el átomo de nitrógeno indólico de la 7-azatriptamina puede substituirse con un grupo de alquilo (R), apropiado. Tales compuestos substituidos pueden emplearse como materiales de partida en el procedimiento A del método arriba descrito para proporcionar la aminoamida (VII) directamente sin la necesidad de la etapa de alquilación (procedimiento D).
- 30.



La mina (V) puede prepararse asimismo por la síntesis indólica de Fischer al hacer reaccionar un ceto compuesto de la fórmula :

5.



VIII

en la que

10.

R^1 es metilo, etilo, o n-propilo, con 2-hidrazinopiridina o una N-(alquil)-N-(2-piridil) hidrazina. El ceto compuesto (VIII) puede sintetizarse de acuerdo con los métodos siguientes:

15.

Una 2-(alquil)prolina (IX) se convierte primero en su éster metílico (X) utilizando procedimientos usuales, por ejemplo cloruro de tionilo y metanol. Si el éster se obtiene como una sal de adición de ácido (que se da el caso cuando se emplea el método de cloruro de tionilo-metanol), debe neutralizarse con una base fuerte, por ejemplo trietilamina, para proporcionar la amina libre. El amino éster libre (X) se N-alquila luego con un 4-halobutirato metílico apropiado para proporcionar un diéster (XI) que luego se cicliza en presencia de una base, por ejemplo metóxido de sodio, para proporcionar in situ un compuesto beta-ceto éster que se extrae en agua. El extracto de agua que contiene el citado intermediario, se acidifica a aproximadamente pH de 1 y se calienta, después de lo cual se verifica la hidrólisis y decarboxilación para proporcionar el ceto compuesto (VIII).

25.

30.

Los compuestos de 1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-pirido-[3',2':4,5]pirrol[2,3-a]quinolizina de la fórmula Ia (es decir aquellos en los que n es 2) pueden prepararse como en

414212



el procedimiento A o en el procedimiento B como se ha descrito previamente, a partir de 7-azatriptamina, o una 7-azatriptamina N_{ind}-(alquilo)-sustituída, y un cetoácido:



o una enol-lactona:

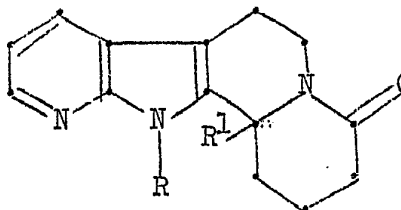


en las que

R¹ es metilo, etilo, o n-propilo.

El intermediario acíclico:

15.



así formado, se convierte en un compuesto de la fórmula (Ia) donde n es 2, utilizando los procedimientos de reducción, y N_{ind}-alquilación, descritos más arriba, o modificaciones obvias de los mismos.

25.

Los compuestos de la fórmula Ia o Ic como se obtiene en los procedimientos arriba descritos y los intermediarios apropiados pueden ayudar a aislarse y purificarse en forma convencional. Además se aprecia que en los varios procedimientos descritos anteriormente, no son críticos factores tales como disolventes y temperaturas. En general, el disol-

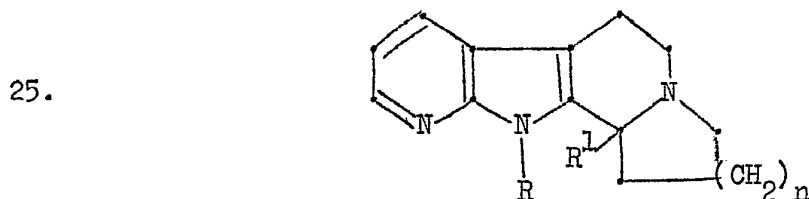
30.



- ventes y temperaturas. En general, el disolvente seleccionado debe ser inerte a la reacción, es decir no debe interferir con el curso de la reacción, y ser tal que los reactivos sean solubles en él. Cuando se obtiene un compuesto de la fórmula Ia o Ic como una sal de adición de ácido, puede convertirse en la base libre por métodos convencionales, tal como al disolver la sal y tratar la solución con hidróxido de sodio. Cuando se obtienen un compuesto de la fórmula Ia o Ic como una base libre, puede convertirse en una sal de adición de ácido apropiada al disolver la base y tratar la solución con el ácido deseado.
5. 10.

- Los materiales de partida para los procedimientos de síntesis arriba descritos se describen en la literatura o pueden prepararse por procedimientos bien conocidos en la técnica. La 7-azatriptamina es descrita por M. Robinson y B. Robinson, J. Am. Chem. Soc., 78, 1247 (1956); patente francesa 1.261.179, patente británica 897.988; y patente estadounidense 3.354.174. La 2-metilprolina es descrita por K. Kariyone, Chem. and Pharm. Bull. (Japón) 8, 1110 (1960) y en la patente estadounidense 3.422.110.
- 15.

- Los N-óxidos de la fórmula Ib, donde R, R² y n son como se ha descrito anteriormente, se preparan por oxidación de un compuesto de la fórmula:
- 20.



- en la que
30. R² es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o alilo;
R es metilo, etilo, o n-propilo, o
n es 1 ó 2;

con un peroxiácido orgánico. Peroxiácidos apropiados son los



ácidos peroxifórmico, peroxiacético, peroxitrifluoracético, m-cloroperoxibenzoico, peroxiftálico, y similares. Sin embargo se prefiere el ácido m-cloroperoxibenzoico. El peroxiácido puede o formarse de antemano o prepararse in situ por la interacción de peróxido de hidrógeno con un ácido carboxílico apropiado, como se describe en Fieser and Fieser, "Reagents for Organic Synthesis" John Wiley, 1967, pp. 457-465.

- En general, la reacción de oxidación se realiza en un disolvente orgánico inerte a la reacción a una temperatura que alcanza de aproximadamente -5°C a unos 50°C por un período de tiempo de hasta dos horas. La gama de temperatura preferida es de aproximadamente -5°C a unos 5°C , y el disolvente preferido es tetrahidrofurano. El derivado N_p -óxido formará una sal de adición de ácido con el ácido carboxílico formado por la descomposición del peroxiácido seleccionado. La sal formada con ello puede recuperarse, o puede convertirse en una sal que contiene un anión diferente del contenido en la sal formada inicialmente al contactar la sal con un ácido orgánico o mineral que tiene una intensidad de acidez mayor que la del ácido carboxílico al cual estaba enlazado inicialmente el derivado N_p -óxido. Por ejemplo, cuando el agente oxidante es ácido m-cloroperoxibenzoico, el derivado N_p -óxido combina con ácido m-clorobenzoico. La sal de adición de ácido m-clorobenzoico puede contactarse con cloruro de hidrógeno para proporcionar la sal clorhidrato.

- Si se desea, el derivado N_p -óxido como la sal de adición de ácido puede convertirse en el derivado N_p -óxido libre correspondiente al contactar la sal con una base apropiada. Si la neutralización se realiza en un disolvente aceptable farmacéuticamente, apropiado, y si no se producen productos tóxicos, la solución de la base libre de N_p -óxido puede utilizarse directamente para los propósitos biológicos aquí



descritos. Por ejemplo, la sal puede disolverse en agua y tratarse con hidróxido de sodio en una cantidad suficiente para generar la base.

- Ya que los compuestos de la invención poseen un átomo de carbono asimétrico, son posibles en enantiomorfos ópticos, y los compuestos de la invención pueden ser los enantiomorfos puros o las mezclas de tales enantiomorfos, tal como los racematos. Los productos de la invención pueden obtenerse en la forma de enantiomorfos puros o al realizar una resolución en cualquier etapa conveniente de la síntesis de los compuestos o al resolver los productos deseados. Las resoluciones pueden realizarse por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiomorfos dextro y levo puros de la 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina se obtienen al tratar el racemato con ácido 2,3-dibenzoil-2(R):3(R)-tartárico. La sal del l-isómero se aísla por cristalización y el l-isómero se obtiene en su forma de base libre al tratar la sal con una base fuerte apropiada. El d-isómero se aísla al tratar el residuo obtenido por evaporación del agua madre a partir de la etapa de cristalización con ácido 2,3-dibenzoil-2(S):3(S)-tartárico, cristalizando la sal con ello formada, y tratando la sal con una base fuerte apropiada. Si se desea, las bases resueltas pueden convertirse en las sales de ácido correspondientes por procedimientos convencionales. Los enantiomorfos pueden someterse a oxidación con un peroxiácido para proporcionar la forma dextro o levo del diclorhidrato de 4-óxido de 3,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina.

- La actividad analgésica de los compuestos de la fórmula Ia o Ib se ha demostrado con ratas de acuerdo con el método de D'Amour y Smith, *J. Pharmacol.*, 72, 74 (1941), cuyos detalles se dan aquí en el ejemplo XXXII. El compuesto, 2,3,

414212



- 5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-1H-pirido [3',2':4,5]pirrol[3,2-g] indolizina se ha encontrado que es un analgésico extremadamente activo, siendo la potencia aproximadamente 110 veces mayor, oralmente, y aproximadamente 17 veces mayor, intramuscularmente, que la de la morfina.
5. Al ensayar los aspectos del procedimiento de inducir analgesia en animales de sangre caliente, la dosificación efectiva variará de acuerdo con el compuesto particular que se emplee, la severidad y naturaleza del dolor, y el sujeto particular a ser tratado.
10. En general, con animales grandes de sangre caliente, (aproximadamente 70 kg de peso del cuerpo) pueden alcanzarse resultados efectivos por la ruta oral en un nivel de dosificación de 0,1 a aproximadamente 30 mg dados cada 4 horas o cuando se precise. Por la ruta intramuscular, pueden alcanzarse resultados efectivos en un nivel de dosis de 0,5 a aproximadamente 7,5 mg cuando se precise. La terapia debe iniciarse a dosificaciones más bajas, incrementándose luego la dosificación hasta que se obtiene la analgesia deseada. Para
15. la 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina, una realización preferida es la gama preferida de 0,1 a 1,0 por ruta oral y de 0,5 a aproximadamente 2,0 mg por la ruta intramuscular.
20. Cuando se emplee como agentes analgésicos, las sustancias activas pueden administrarse solas o en combinación con vehículos aceptables farmacéuticamente, cuya proporción y naturaleza se determinan por la solubilidad y las propiedades químicas del compuesto seleccionado, la ruta de administración elegida y la práctica farmacéutica usual. Por ejemplo,
25. los compuestos de la fórmula I pueden administrarse oralmente en formas de dosificación sólidas, por ejemplo cápsulas, tabletas o polvos, o en formas líquidas, por ejemplo solucio-
- 30.



nes o suspensiones. Los compuestos pueden asimismo inyectarse parentéricamente en la forma de soluciones o suspensiones estériles. Las formas orales sólidas pueden contener excipientes convencionales, por ejemplo: lactosa, sucrosa, stearato de magnesio, resinas y materiales similares. Las formas orales líquidas pueden contener varios agentes de sabor, colorantes, preservantes, estabilizantes, solubilizantes o de suspensión. Las preparaciones parentéricas son soluciones o suspensiones acuosas o no-acuosas estériles que pueden contener varios agentes preservantes, estabilizantes, tamponantes, solubilizantes o de suspensión. Si se desea, se pueden adicionar aditivos tales como salina o glucosa para hacer las soluciones isotónicas.

Para la administración parentérica es conveniente emplear los compuestos de la invención en la forma de sus sales de adición de ácido aceptables farmacológicamente, que son acuosolubles y así puede incorporarse fácilmente en preparaciones apropiadas para la inyección. Las sales se preparan por métodos bien conocidos en la técnica. Sales apropiadas son las formadas a partir de ácidos tanto inorgánicos como orgánicos, por ejemplo: ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfónico, fosfórico, nítrico, maléico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, metansulfónico, acético, propiónico, tartárico, cítrico, láctico, maleico, mandélico cinámico, palmítico, itacónico y bencensulfónico.

Los ejemplos siguientes son ilustrativos de los procedimientos de la invención. Todas las temperaturas son en grados centígrados.

EJEMPLO I

30. 1,2,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-3H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[3,2-g]indolizin-3-ona

Método (1):

414212



- Butil-celolve (70 cc), 2,9 g de ácido levulinico y 2,0 g de 7-azatriptamina [M.M. Robinson y B.C. Robinson, J. Am. Chem. Soc. 78, 1247(1956); patente francesa 1.261.179 -C.A., 57, 2274b (1962); patente británica 897.988 - C.A. 57, 12567d
5. (1962)] se refluyen (bajo N₂) por 20 horas y el disolvente se elimina en vacío. La goma residual solidifica bajo trituración, con hidróxido sódico acuoso con exceso de agua y el sólido par- do se recoge, se lava a fondo con agua y se tritura con éter. La recristalización (dos veces) del producto crudo en acetona
10. proporciona 0,7 g del compuesto de título, descomposición 253-254°; $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3.31 5.97 μ ; NMR (CDCl₃): δ 1.77 (singlete, 11b-metilo), 4.58 (multiplete, C-5 proton) ppm.
- Método (2):
- 7-azatriptamina (4,6g), 3,1 g de lactona angélica y
15. 60 cc de tetrahidrofurano seco (THF) se refluyen por una hora y la solución se enfría a +5° por aproximadamente 16 horas. Los sólidos se recogen, se lavan con THF frío (aproximadamente -70°) y se seca a fondo para proporcionar 4,6 g de N-[2-(7-azaindol-3-il)etil]-4-oxovaleramida, punto de fusión 136-137°; $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3.05, 5.86, 6.11 μ ; NMR (CDCl₃) δ 2.17 (singlete, COCH₃), 6.49 (multiplete, amida NH) ppm.
- 20.
- Isopropanol (80 cc), 3,9 g de N-[2-(7-azaindol-3-il)etil]-4-oxovaleramida y 5 cc de solución de HCl 3,2 N/isopropanol se refluyen por 3 horas y la mezcla de reacción se evapora luego hasta sequedad. Recristalizaciones sucesivas del residuo
25. en isopropanol, cloroformo-éter e isopropanol-metanol proporcionan 1,7 g del compuesto de título como la sal clorhidrato solvatada con 0,2 moléculas de isopropanol por molécula de sal, dec. 283-286°; $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2.95, 4.05, 5.94 μ ; NMR (dDMSO): δ 1.05
30. (doblete, J=6 Hz, isopropil-metilo), 1.65 (singlete, 11b-metilo), 4.27 (multiplete, C-5 proton) ppm.

El clorhidrato precedente (5,0 g, solvatado con iso-

414212



propanol) se convierte en la base libre que recristaliza en acetona y en nitrometano. Una cantidad de 208 mg de material se aísla, y una porción de 101 mg recristaliza en acetona para proporcionar 64 mg del compuesto de título, descomposición 255-256°. Tomado simultáneamente, el producto del método 1 descompone a 254° mientras que una mezcla de los dos especímenes descompone a 254°.

Los espectros infrarrojo, de resonancia magnético nuclear y ultravioleta de las dos muestras son similares exhibiendo solamente diferencias muy pequeñas providentes de la presencia de cantidades de traza diferentes de disolvente.

EJEMPLO II

2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina

Método (1):

A 15 cc de metanol a -10° se adicionan, sucesivamente, 3,2 cc de cloruro de tionilo y 5,2 g de dl-2-metilprolina [K.Kariyone, Chem. and Pharm. Bull. (Japón), 8, 1110 (1960); patente estadounidense 3.422.110] y la solución se mantiene a unos 25° por 3 horas y luego se refluye por 2 horas. El disolvente se elimina y el residuo recristaliza en acetona para proporcionar 3,2 g de ácido 2-metil-2-pirrolidin-carboxílico, éster metílico, clorhidrato, punto de fusión 95-96°; n_{D}^{20} KBr 3.68, 5.73 μ ; NMR (dDMSO): δ 1.63 (singlete, 2-metilo), 3.79 (singletem 0-metilo) ppm.

Una mezcla de 63,0 g de sal, preparada como anteriormente y 500 cc de trietilamina se agita vigorosamente por 4 horas y se filtra. Se retiene el filtrado y los sólidos se trituran tres veces ulteriormente con trietilamina como anteriormente. La eliminación de la trietilamina de los filtrados combinados proporcionan 41,0 g de éster metílico crudo del ácido 2-metil-2-pirrolidin-carboxílico, n_{D}^{20} película max 3.00, 5.77 μ .



Acetona (300 cc), 17,1 g de éster metílico de ácido 2-metil-2-pirrolidincarboxílico, 16,5 g de carbonato de potasio anhidro, 18,0 g de 4-clorobutirato metílico y 19,5 g de yoduro sódico anhidro se agitan y refluyen por 48 horas.

5. La mezcla de reacción se filtra y los filtrados se liberan de disolvente. La suspensión del residuo en éter, la filtración y la evaporación del éter del filtrado proporciona un residuo que se destila para dar 14,0 g de éster dimetílico del ácido 2-carboxi-2-metil-1-pirrolidinbutírico, punto de ebullición 105-108°/0,1 mm; $\lambda_{\text{película max}}^{\text{max}}$ 5.75 μ ; NMR (CDCl₃): δ 1.25 (singlete 2-metilo), 3.65 (singlete, O-metilo) ppm.

Análisis para C₁₂H₂₁NO₄

Calculado: C, 59,24; H, 8.70; N, 5.76

C, 59.61; H, 8.62; N, 5.76

15. Tolueno (400 cc), 8,9 g de metóxido de sodio y 33,3 g de éster dimetílico de ácido 2-carboxi-2-metil-1-pirrolidinbutírico, se refluyen por 4 horas. La mezcla de reacción se extrae con agua y los extractos acuosos combinados (unos 300 cc) se acidifican fuertemente con HCl concentrado y luego se calientan en baño de vapor. Después de 12 horas de calentamiento se observa una prueba negativa al cloruro férrico.

20. Una porción de 20 cc de la solución ácida precedente, (prueba negativa al cloruro férrico) y 2,0 g de 2-hidrazinopiridina, clorhidrato, se refluyen por 2 horas y luego se evaporan hasta sequedad. El residuo y unos 6 g de ácido polifosfórico se calientan durante periodos sucesivos de 1 hora a 170°, 200° y 250°. Tras enfriar, la mezcla de reacción se mezcla con hielo, se basifica con hidróxido de sodio acuoso y se extrae con éter. Los extractos de éter se lavan con salmuera, se secan (sulfato de magnesio) y se liberan del disolvente para proporcionar un aceite que se disuelve en ácido clorhídrico acuoso diluido y se lava con éter. La basi-



ficación de la solución acídica, extracción con éter y eliminación del disolvente de los extractos etéreos proporciona 1,5 g de base oleosa que se purifica cromatográficamente sobre una columna de alumina neutra, actividad III. De los

5. eluatos de cloroformo se aisla un sólido cristalino que recristaliza en éter para proporcionar 350 mg de compuesto de título, punto de fusión 199-200°; $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3.16 μ ; NMR (CDCl₃): δ 1.65 (singlete 11b-metilo) ppm. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH } 95\%}$ 228 (ϵ 25,640), 291 (ϵ 9,460) m μ ; $\lambda_{\text{min}}^{\text{95\% EtOH}}$ 249 (ϵ 690) m .
10. Análisis para: C₁₄H₁₇N₃
 Calculado: C, 73.97; H, 7.54; N, 18.49
 Hallado: C, 73.99; H, 7.45; N, 18.41
- Método (2):
- Una suspensión refluyente y agitado (bajo N₂) de 2,0 g de hidruro de litio aluminio en 100 cc de THF seco se trata lentamente con una solución de 4,0 g de 1,2,5,6,11,11b-hexahidro 11b-metil-3H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina-3-ona en 200 cc de THF seco. El refluído y la agitación se continúan por 2 horas más y la mezcla de reacción se enfría cuando con agitación vigorosa se adicionan cuidadosamente 10 cc de solución de NaOH N. La mezcla se filtra y los sólidos se lavan a fondo con THF hirviente. La eliminación del disolvente de las fracciones combinadas de THF proporciona un residuo que se disuelve en metanol y acidifica con exceso cloruro de hidrógeno isopropanólico. La dilución de la solución metanólica acidificada con acetona y el enfriamiento proporciona un sólido cristalino. La recristalización de este material en metanol y en acetona (tres veces) proporciona 1,7 g del compuesto de título como una sal diclorhidrato, punto de fusión 280-282°; $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2.99, 4.02 μ ; NMR (dDMSO): δ 2.02 (singlete, 11b-metilo) ppm; $\lambda_{\text{max}}^{\text{95\% EtOH}}$ 223 (ϵ 27.200), 290 (ϵ 10.080) m μ ; $\lambda_{\text{min}}^{\text{95\% EtOH}}$ 244 (ϵ 1,280) m μ .



Una solución acuosa de aproximadamente 100 mg de la sal diclorhidrato en agua se basifica con hidróxido de sodio en exceso y la solución se extrae con éter. Tras lavado con salmuera, los extractos etéreos se concentran a un volumen de aproximadamente 5 cc y se enfría para proporcionar, tras secado, 60 mg de compuesto de título, punto de fusión 200°. Basados en comparaciones del punto de fusión, punto de fusión mixto, cromatografía de capa delgada y los datos de los espectros infrarrojo, de resistencia magnético nuclear y ultravioleta, este producto es idéntico con la diamina preparada por el método (1).

EMPLO III

2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina

Método (1):

15. A una solución de 8,1 g de 1,2,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-3H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina-3-ona en 100 cc de dimetilformamida seca (DMF) se adicionan 1,8 g de dispersión aproximadamente al 50% de hidruro de sodio-aceite mineral y la mezcla se agita por una hora. Se adiciona yoduro metílico (4,76 g) en 10 cc de DMF seca, se continúa la agitación

20. por 2 horas y luego la mezcla se libera del disolvente (en vacío). Una solución del residuo en ácido clorhídrico acuoso diluido se lava con éter y la solución ácida se hace luego fuertemente básica y se extrae con cloroformo. Los extractos de cloroformo se lavan con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y luego se evapora el disolvente. La disolución de la goma

25. residual en una pequeña cantidad de metanol, adición de cloruro de hidrógeno isopropanólico en exceso y éter ocasiona la precipitación de una sal que recrystaliza en metanol para proporcionar 3,8 g de 1,2,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-3H-pirido

30. [3',2':4,5]pirido[3,2-g]indolizina-3-ona como una sal de clorhidrato que comporta 0,25 moléculas de agua por molécula de clorhidrato de aminoamida, punto de fusión 272-275°; $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2.96, 4.42,



5.91 μ ; NMR (dDMSO): δ 1.62 (singlete, 11b-metilo), 3.90 (singlete, 11-metilo), 4.30 (multiplete, C-5 proton) ppm.

- Se adiciona metóxido de sodio (0,93 g) a una solución de 5,0 g de 0,25 hidrato de clorhidrato de 1,2,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-3H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina-3-ona, en 150 cc de metanol caliente y la mezcla se libera del disolvente y el residuo se seca a fondo. Los sólidos, suspendidos en 100 cc de THF seco se adicionan lentamente a una suspensión refluente y agitada de 2,5 g de hidruro de litio aluminio en 100 cc de THF seco. Después de un periodo de reflujo de 2 horas, la mezcla de reacción se enfría, se trata cuidadosamente con 12,5 cc de solución de NaOH ^N y se filtra. Los sólidos se lavan a fondo con THF hirviente y el disolvente se elimina de las fracciones combinadas de THF. La disolución del residuo en éter y la adición de cloruro de hidrógeno isopropanólico en exceso proporciona un precipitado que se recoge y recristaliza en metanol para proporcionar 2,50 g del compuesto de título como la sal diclorhidrato, dec. 305° ;
10. $\lambda_{\text{KBr max}}^{20}$ 4.17, 4.90 μ ; NMR (dDMSO): δ 1.98 (singlete, 11b-metilo), 3.87 (singlete, 11-metilo) ppm. $\lambda_{\text{max}}^{95\% \text{ EtOH}}$ 225.5 (ϵ 25,600), 290 (ϵ 8,970) m μ ; $\lambda_{\text{min}}^{95\% \text{ EtOH}}$ 248 (ϵ 660) m μ .
- 15.
- 20.

Método (2):

- A una solución de 1,4 g de 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina (ver ejemplo II) en 20 cc de DMF seca se adiciona 0,33 g de una dispersión aproximadamente al 50% de hidruro sódico y aceite mineral y la mezcla de reacción se agita por 1 hora (bajo N₂). Se adiciona yoduro metílico (0,96 g) y se continua la agitación por una hora adicional. Se adicionan varias gotas de ácido acético glacial y la DMF se elimina en vacío. El residuo, tras disolución en HCl acuoso diluido, se lava con éter y la solución acídica se basifica fuertemente y se extrae con éter.
- 25.
- 30.
- El lavado de los extractos etéreos con salmuera, el secado



(MgSO₄) y la eliminación del disolvente producen 1,05 g de compuesto de título como una goma NMR (CDCl₃): δ 1.60 (singlete, 11b-metilo), 3.85 (singlete, 11-metilo) ppm; λ_{max}^{95% EtOH} 230 (ε 24,850), 292 (ε 8,610) mμ; λ_{min}^{95% EtOH} 250 (ε 900) m .

5. Una porción de 0,9 g de la base anterior en 50 cc de éter se trata con HCl isopropanólico en exceso. La sal así formada se lava con éter y se seca a fondo para proporcionar 0,65 g de compuesto de título como la sal diclorhidrato, descomposición 305°. Por comparaciones de los espectros infrarrojo, resonancia magnético nuclear y ultravioleta, este producto es el mismo que la sal preparada por el método (1) anterior.

EJEMPLO IV

11-etil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-1H-pirido

15. [3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina

- La etilación de 3,2 g de 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina con 0,76 g de una dispersión aproximadamente al 50% de hidruro de sodio-aceite mineral y 2,44 g de yoduro etílico se conduce en una forma similar a la del ejemplo III método 2. Los extractos bencénicos de la fracción acuosa básica se lavan con salmuera, se seca (sulfato magnésico) y se sitúa sobre una columna de 100 g de alumina neutra, actividad III. La elución de la columna con 3/7 éter-benceno proporciona 2,2 g del compuesto de título como una goma; NMR (CDCl₃): δ 1.48 (triplete, J=7 Hz) y 1.59 (singlete), superposición (N-CH₂CH₃ y 11b-CH₃), 4.33 (cuartete, J=7, Hz, N-CH₂-) ppm.

- Una porción de 2,0 g de la base anterior se trata con cloruro de hidrógeno isopropanólico. La recristalización de la sal así formada en acetonitrilo proporciona 0,65 g del compuesto de título como la sal diclorhidrato, 244-246°, descomposición.

EJEMPLO V

11b-etil-1,2,5,6,11,11b-hexahidro-3H-pirido[3',2':4,5]
pirrol[3,2-g]indolizin-3-ona

- Butil cellosolve (100 cc), 16,12 g de 7-azatripta-
 5. mina y 15,62 g de ácido 4-oxohexanoico se calientan con elimi-
 nación de los volátiles hasta que se alcanza una temperatura
 de destilación de aproximadamente 170°. y luego la solución se
 refluye por 19,5 horas. La goma que permanece tras la elimi-
 nación del disolvente (en vacío) se disuelve en ácido clorhídri-
 10. co acuoso diluido, se lava con éter y precipita de nuevo con
 hidróxido de sodio acuoso en exceso. La extracción del precipi-
 tado con cloruro de metileno, el lavado de la solución orgá-
 nica con agua, el secado (sulfato de sodio) y la eliminación
 del disolvente proporciona 24,75 g de goma espumosa de color
 15. pardo.

- La goma precedente (24,55 g), 200 cc de isopropanol
 y 100 cc de cloruro hidrógeno isopropanólico aproximadamente
 2,57 N se refluxen por 16 horas, se libera del disolvente y el
 residuo se disuelve en agua. Tras lavado con éter, la solución
 20. acuosa, acídica, se basifica con hidróxido de sodio acuoso y se
 extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se la-
 van con agua, se secan (sulfato de sodio) y se elimina el di-
 solvente. Permanece un sólido de colorante, 21,05 g, que se
 disuelve en cloroformo y fluye a través de una columna de 600
 25. g de alumina neutra, actividad III. La recristalización (ace-
 tato de etilo) del sólido amarillo aislado en los eluatos de
 cloroformo proporciona 14,02 g de producto bruto, punto de fu-
 sión 197-199°. Una porción de 400 mg recristaliza en acetato
 de etilo para proporcionar 326 mg del compuesto de título, pun-
 30. to de fusión 198,0-200,5°, $\lambda_{\max}^{\text{KBr}}$ 3.30, 5.99 μ . NMR (CDCl₃):
 1.08 (triplete, J=7 Hz, -CH₂CH₃), 4.62 (multiplete; C-5 pro-
 ton) ppm.

414212



El tratamiento de 2,55 g de la base anterior (punto de fusión 197-199°) en 30 cc de tetrahidrofurano seco con 1,16 g de ácido maléico en 15 cc de tetrahidrofurano seco y dilución de la solución resultante con 200 cc de éter proporciona una sal que cristaliza dos veces (acetato de etilo) para proporcionar 2,30 g del compuesto de título, como la sal maleato 1:1, 143.145°. descomposición.

Aún cuando el producto de título puede aislarse de la goma espumosa, parda inicial, el rendimiento se incrementa, al tratar este material con cloruro de hidrógeno isopropanólico-isopropanol.

EJEMPLO VI

11b-etil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-14-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina

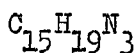
A una suspensión refluente de 2,89 g de hidruro de litio y aluminio en 75 cc de tetrahidrofurano seco se adiciona una solución de 9,72 g de 11b-etil-1,2,5,6,11,11b-hexahidro-3H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indol-3-ona en 125 cc de tetrahidrofurano seco. Tras agitar y refluir por 2 horas, la mezcla de reacción se enfría y se descompone cuidadosamente con 15 cc de NaOH N y se filtra. Los sólidos se lavan a fondo con tetrahidrofurano caliente y las fracciones orgánicas se liberan del disolvente. Permanece un residuo que se disuelve en ácido clorhídrico acuoso diluido, se lava con éter y reprecipita con hidróxido de sodio acuoso en exceso. El precipitado se extrae en cloruro de metileno, se lava con agua y se seca (sulfato de sodio).

La eliminación del disolvente proporciona 8,73 g de sólido blancuzco. Una porción de 6,89 g de este material se purifica cromatográficamente sobre una columna de 150 g de alumina neutra, actividad III. De los eluatos 1/9, 1/4 y 1/1 de cloroformo/benceno y los eluatos iniciales de cloroformo se

414212



aislan 5,97 g del producto bruto, punto de fusión 208-211°. Dos recristalizaciones de una porción de 3,0 g del producto en acetato de etilo proporcionan 2,53 g del compuesto de título, punto de fusión 209-211°, $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3.30 μ .

5. Análisis para

Calculado: C, 74.65; H, 7.94; N, 17.41

Hallado: C, 74.52; H, 8.06; N, 17.74

- Un gramo de la base anterior (punto de fusión 208-211°) en acetona se trata con cloruro de hidrógeno isopropanólico en exceso y luego con éter. El sólido blanco que se separa, recristaliza en metanol-acetona para proporcionar una sal, 218-248° descomposición, que, basado en el análisis elemental, contiene 0,5 moléculas de agua y 1,9 moléculas de cloruro de hidrógeno por molécula de base de título, 218-248° descomposición $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3.00, 4.08 .
- 10.
- 15.

EJEMPLO VII

11b-etil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11-metil-1H-pirido[3',2':4.5]pirrol[3,2-g]indolizina

- La metilación de 5,31 g de 11b-etil-2,3,5,6,11,11b hexahidro-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina en 100 cc de dimetilformamida seca con 1,06 g de dispersión aproximadamente al 50% de hidruro de sodio/aceite mineral y 3,44 g de yoduro de metilo en una forma similar a la del ejemplo III, método 2, proporciona, a partir de los extractos de cloruro de metileno de la solución acuosa básica, 5,26 g de base bruta con un aceite amarillo. La purificación cromatográfica de la amina sobre una columna de 150 g de alumina neutra, actividad III proporciona, de los eluatos de benceno, 4,81 g del compuesto de título como un aceite de color rosa pálido, NMR (CDCl₃): δ 0.99 (triplete J=7 Hz, -CH₂CH₃), 3.85 (singlete, 11-metilo) ppm.
- 20.
- 25.
- 30.

Una cantidad de 4,38 g de la base anterior, disuelta

414212



- en 100 cc de acetona, se trata con cloruro de hidrógeno isopropanólico en exceso. La recristalización (tres veces) de la sal así formada en metanol-acetona proporciona 2,72 g del compuesto de título como la sal diclorhidrato, 263-265° descomposición (reblandece a 250°).
- 5.

EJEMPLO VIII

2,3,6,7,12,12b-hexahidro-12b-metil-pirido[3',2':4,5]pirrol
[2,3-a]quinolizin-4(1H)-ona

- Una solución de 7-azatriptamina (3,2 g), 2-oxo-6-metil-2,3-dihidropiran[2,4 g, punto de ebullición 50-54°/1,5 mm., F. Shiroyan, et al. *Arm. Khim. Zh.*, 1967, 649; C.A., 69, 987 (1968)] y 68 cc de tetrahidrofurano se refluxe durante 2 horas, se concentra a un volumen de 35 cc aproximadamente, se enfría y se diluye con 100 cc de éter. El sólido que se separa, recristaliza en benceno para proporcionar 2,4 g de 5-oxo-N-[2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)etil]hexanamida, punto de fusión 114°, $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3.04, 3.27, 5.83, 6.12 μ . NMR (CDCl₃): δ 2.02 (singlete, -COCH₃), 6.30 (multiplete, amida NH, cambiante) ppm.
- 10.
- 15.

- Isopropanol (450 cc), 35,0 g de 5-oxo-N-[2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)etil]hexanamida y 70 cc de cloruro de hidrógeno isopropanólico aproximadamente al 2,57 N se refluxen conjuntamente por 4 horas. Tras concentración a un volumen de 270 cc aproximadamente y enfriado a -10° por la noche, el sólido de color canela claro se recoge y se seca para proporcionar 30,3 g de sal bruta, punto de fusión >300°. Una porción de 3,5 g de este material recristaliza en etanol, proporcionando así 2,8 g del compuesto de título como la sal clorhidrato, punto de fusión >300°, $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3.33 sh, 3.72 br, 6.12 μ ; NMR (d₆DMSO y D₂O): δ 1.80 (singlete, 12b-metilo), 5.02 (multiplete, C-6 proton) ppm.
- 20.
- 25.
- 30.

Una porción de 300 mg de la sal anterior en agua se basifica con hidróxido de sodio en exceso. La base se extrae



- en cloruro de metileno, se lava con agua, se seca (sulfato de sodio) y el disolvente se evapora. Permanece un residuo de color crema, que recristaliza en acetato de etilo para proporcionar 198 mg del compuesto de título, punto de fusión 234-237^a.

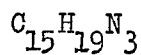
EJEMPLO IX

1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-12b-metilpirido[3',2':4,5]pirrol[2,3-a]quinolizina

10. La reducción de 5,0 g de 1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-12b-metilpirido[3',2':4,5]pirrol[2,3-a]quinolizina-4(1H)-ona con 2,0 g de hidruro de litio y aluminio y 350 cc de tetrahidrofurano seco en una forma similar a la del ejemplo II, método 2, proporciona, de la fracción de tetrahidrofurano, 5,1 g (100%) de producto bruto, punto de fusión 156-158^a. Una porción de 4,5 g del producto en metanol-éter se trata con cloruro hidrógeno isopropanólico en exceso. Las recristalizaciones sucesivas de la sal en isopropanol, metanol-éter, nitrometano y metanol-acetona (dos veces) producen 1,2 g del compuesto de título como la sal diclorhidrato, que lleva 0,5 moléculas de agua por molécula de diclorhidrato, intervalo de fusión 215-245^a.

15. Una porción de 400 mg de producto bruto (punto de fusión 156-158^a) recristaliza en éter para proporcionar 0,25 g del compuesto de título, punto de fusión 161-162^a, $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3.25 μ .

Análisis para



Calculado: C, 74.65, H, 7.94; N, 17.41

Hallado: C, 74.57; H, 8.13; N, 17.22

EJEMPLO X

30. 1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-12,12b-dimetilpirido[3',2':4,5]pirrol[2,3-a]quinolizina

La metilación de 2,4 g de 2,3,6,7,12,12b-hexahidro-



5. -12b-metilpirido[3',2':4,5]pirrol[2,3-a]quinolizina en 40 cc de dimetilformamida seca con 0,53 g de dispersión aproximadamente al 50% de hidruro de sodio-aceite mineral y 1,44 g de yoduro de metilo es conducida en una forma similar a la del ejemplo III, método 2. Los extractos bencénicos de la fracción acuosa básica se lavan con salmuera y se sitúan sobre una columna de 75 g de alumina neutra, actividad III. La elución de la columna de cromatografía con 3/25 éter-benceno produce 2,0 g del compuesto de título como un aceite, NMR (CDCl₃):
10. δ 1.49 (singlete, 12bmetilo), 3.96 (12-metilo) ppm.

15. Una porción de 1,9 g de la base anterior se trata con cloruro hidrógeno isopropanólico en exceso. La recristalización de la sal así formada en etanol proporciona 1,7 g del compuesto de título como la sal diclorhidrato, 288° descomposición.

EJEMPLO XI

2,3,6,7,12,12b-hexahidro-12,12b-dimetilpirido[3',2':4,5]pirrol[2,3-a]quinolizin-4(1H)-ona

20. Una solución de 2,5 g de 2,3,6,7,12,12b-hexahidro-12b-metilpirido[3',2':4,5]pirrol[2,3-a]quinolizin-4(1H)-ona en 36 cc de dimetilformamida seca se metila con 0,53 g de dispersión aproximadamente al 50% de hidruro de sodio-aceite mineral y 1,42 g de yoduro de metilo en una forma similar a la del ejemplo III, método 1. Los extractos bencénicos de la
25. fracción acuosa básica, tras lavado con salmuera y secado (sulfato de magnesio) se sitúan sobre una columna de 75 g de alumina neutra, actividad III. La evolución de la columna con 3/20 de éter-benceno proporciona 1,2 g del compuesto de título, punto de fusión 159-160°.
30. El tratamiento de 1,1 g de la base anterior en éter con cloruro hidrógeno isopropanólico en exceso produce una sal que recristaliza en nitrometano para proporcionar 0,7 g

414212



del compuesto de título como la sal diclorhidrato, punto de fusión 253°, $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 4.54, 6.11, sh, 6.15 μ ; NMR (dDMSO) : δ 1.78 (singlete, 12b-metilo), 4.11 (singlete 12-metilo), 4.95 (multiplete, C-6 proton) ppm.

5.

EJEMPLO XII1,2,3,6,7,8a-hexahidro-8a-metilindolizin-8(5H)-ona

- Tolueno (200 cc), 4,1 g de metóxido de sodio y 16,0 g de éster dimetílico de ácido 2-carboxi-2-metil-1-pirrolidin-butírico se refluyen por 3 horas. La mezcla se extrae con agua y los extractos acuosos combinados se ajustan a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. Tras calentar durante tres horas a 100° aproximadamente, la solución acídica da una prueba positiva en cloruro férrico. Luego se continua el calentamiento por 10 horas hasta que se alcanza una prueba negativa. La solución se evapora a un pequeño volumen y se trata con carbonato de sodio en exceso y éter. La fase de éter se separa y el residuo se tritura a fondo con éter. Tras secado (MgSO_4), las fracciones etéreas combinadas se liberan de disolvente y el aceite residual se destila para proporcionar 4,4 g de 1,2,3,6,7,8a-hexahidro-8a-metilindolizin-8(5H)-ona, punto de ebullición 115-119°/22 mm; $\lambda_{\text{max}}^{\text{película}}$ 5.83 μ ; NMR (CDCl_3): δ 0.95 (singlete, 8a-metilo) ppm.

EJEMPLO XIII2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-11-propil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina

- La propilación de 6,82 g de 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina en 100 cc aproximadamente de dimetilformamida seca con 1,59 g de dispersión al 50% de hidruro de sodio-aceite mineral y 7,07 g de p-toluensulfonato de n-propilo en una forma similar a la del ejemplo III, método 2, proporciona, a partir de los extractos bencénicos de la fracción acuosa básica, 7,2 g de producto bruto. La purificación del producto sobre una columna de 240 g de



alumina (neutra, actividad III) proporciona, de los eluatos de benceno, 4,99 g del compuesto de título como una goma de color rosa pálido, NMR (CDCl_3): δ 1,03 (triplete, $J=7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.58 (singlete, 11b-metilo) y 4.17 (multiplete, 11-metileno) ppm.

5. La base anterior, en acetona, se trata con cloruro de hidrógeno isopropanólico en exceso. Dos recristalizaciones de la sal así formada en metanol-acetona dan 2,99 g del compuesto de título como la sal diclorhidrato, solvatada con un tercio de molécula de agua por molécula de diclorhidrato, 232,5-239,5 $^\circ$ descomposición (reblandece a 227 $^\circ$), $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2.95, 4.22, 4.40, 6.15 μ .

EJEMPLO XIV

11-alil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-1H-pirido
[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina

15. La alilación de 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina (5,69 g) en 100 cc aproximadamente de dimetilformamida seca con 1,32 g de dispersión aproximadamente al 50% de hidruro de sodio-aceite mineral y 3,33 g de bromuro de alilo en una forma similar a la del ejemplo III, método 2, proporcionan, a partir de los extractos de
20. cloruro de metileno de la fracción básica, acuosa, 5,61 g de amina gomosa que se purifican sobre una columna de 200 g de alumina (neutra, actividad III). De los eluatos de benceno-hexano 1:1 y de benceno se aislan 3,03 g del compuesto de título como una goma, $\lambda_{\text{max}}^{\text{película}}$ 6.13, 10.94 μ ; NMR (CDCl_3): δ 1.55 (singlete, 11b-metilo), 4.95 (multiplete, 11-N- CH_2 - y $-\text{CH}=\text{CH}_2$ protons) y 6.05 (multiplete, 11 N- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ proton) ppm.

30. El tratamiento de 2,83 g de la base anterior en acetona con cloruro de hidrógeno isopropanólico en exceso proporciona una sal que recristaliza (dos veces) en etanol para proporcionar 2,12 g del compuesto de título con la sal diclorhidrato, solvatada con un tercio de molécula de agua por molécula de



diclorhidrato, 239-240° descomposición (reblandece a 230°),
 $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2.93, 6.11, 10.64 μ .

EJEMPLO XV

5. 11,11b-dietil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina

La etilación de 11-etil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina (5,31 g) en 110 cc aproximadamente de dimetilformamida seca con 1,16 g de dispersión aproximadamente al 50% de hidruro de sodio-acetate mineral y 3,77 g de yoduro de etilo de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo III, método 2, proporciona, a partir de los extractos de benceno de la fracción básica, acuosa, un aceite amarillo que se purifica sobre una columna de 200 g de alumina neutra, actividad III. De los eluatos bencénicos se aislan 4,81 g del producto bruto como un sólido de color rosa pálido, punto de fusión 80,0-83,5°.

Una porción de 500 mg del producto bruto se destila a 92-99°/10⁻³ mm para proporcionar 438 mg del compuesto de título blanco, punto de fusión 80,5-83,0°, NMR (CDCl₃): δ 0,98 (triplete, J=7 Hz, 11b-CH₂CH₃), 1,45 (triplete, J=7 Hz, -CH₂CH₃ protens) y 4,28 (multiplete, 11-metileno) pp.

El tratamiento de 4,17 g del producto bruto (punto de fusión 80,0-83,5°) en acetona con cloruro de hidrógeno isopropanólico en exceso y recristalización (dos veces) de la sal resultante en metanol-acetona proporciona 3,43 g del compuesto de título como el diclorhidrato, 237-242° descomposición (regularmente a 215°).

EJEMPLO XVI

30. 11b-etil-1,2,5,6,11,11b-hexahidro-11-metil-3H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizin-3-ona

En una forma similar a la descrita en el ejemplo III, método 1, 11b-etil-1,2,5,6,11,11b-hexahidro-3H-pirido[3',2':



- 4,5]pirrol[3,2-g]indolizina-3-ona (2,04 g) en 60 cc aproximadamente de dimetilformamida seca se metila con 0,42 g de dispersión al 50% de hidruro de sodio-aceite mineral y 1,25 g de yoduro de metilo. Los extractos bencénicos de la fracción acuosa, básica, se lavan con agua y con salmuera y se secan (sulfato de sodio). La eliminación del disolvente proporciona 2,00 g de goma de color amarillo que se purifica sobre una columna de 70 g de alumina (neutra, actividad III). De los eluatos 1/4 y 1/1 de cloroformo-benceno se aislan 1,77 g del compuesto de título como un vidrio incoloro, $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 5.96 μ ; NMR (CDCl₃): δ 0.98 (triplete, J=7 Hz, 11b-CH₂CH₃), 3.83 (singlete, 11-metilo) y 4.50 (multiplete, C-5 proton) ppm.
- 5.
- 10.

- El tratamiento de la base anterior (1,63 g) con cloruro de hidrógeno isopropanólico en exceso da una sal que, al recristalizar (dos veces) en cloruro de metileno-acetona proporciona 1,18 g del compuesto de título como la sal clorhidrato, 264-267^o descomposición.
- 15.

EJEMPLO XVII

- 12-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-12B-metil-pirido
[3',2':4,5]pirrol[2,3-a]quinolizina
- 20.

- La etilación de 2,41 g de 1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-12b-metilpirido[3',2':4,5]pirrol[2,3-a]quinolizina en 36 cc de dimetilformamida seca con 0,53 g de dispersión de hidruro de sodio-aceite mineral y 1,7 g de yoduro de etilo en 5 cc de dimetilformamida seca se conduce en una forma similar a la del ejemplo III, método 2. Los extractos bencénicos de la fracción acuosa básica se lavan con salmuera y se sitúan sobre una columna de 80 g de alumina neutra, actividad III. De los eluatos bencénicos se aislan 1,6 g del compuesto de título, punto de fusión 80^o, NMR (CDCl₃): δ 1.45 (singlete, 12b-metilo) y 4.30 (multiplete, 12 N-CH₂-) ppm.
- 25.
- 30.

Una cantidad de 1,5 g de la base anterior se convier-



te en la sal clorhidrato que, tras recristalización en acetónitrilo, proporciona 0,8 g del compuesto de título como la sal diclorhidrato, punto de fusión 232-234°.

EJEMPLO XVIII

5. 12-alil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-12b-metilpirido
[3',2':4,5]pirrol[2,3-a]quinolizina

Empleando un procedimiento similar al del ejemplo III, método 2, se hace reaccionar 4,5 g de 1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-12-metilpirido[3',2':4,5]pirrol[2,3-a]quinolizina en 70 cc de dimetilformamida seca con 0,98 g de dispersión al 50% de hidruro de sodio-aceite mineral y 2,37 g de bromuro de alilo en 5 cc de dimetilformamida seca. Los extractos clorofórmicos de la solución acuoso básica, se lavan con salmuera, se secan (sulfato de magnesio) y se liberan del disolvente. La purificación cromatográfica del residuo sobre una columna de 150 g de alumina neutra, actividad III, proporciona, a partir de los eluatos bencénicos, 2,9 g del compuesto de título como una goma, NMR (CDCl₃): δ 1.48 (singlete, 12b-metilo), 5.02 (multiplete, N-CH₂- y -CH=CH₂) 6.02 (multiplete, N-CH₂-CH=CH₂) ppm.

La conversión de 2,8 g de la base anterior a la sal clorhidrato y la recristalización de la sal bruta en metanol-acetona proporciona 1,6 g del compuesto de título como la sal diclorhidrato, solvatada con un cuarto de molécula de agua por molécula de sal, punto de fusión 233-5° $\lambda_{\text{KBr max}}$ 2.95, 6.13, 10.65 μ .

EJEMPLO XIX

1,2,5,6,11,11b-hexahidro-11b-propil-3H-pirido[3',2':4,5]
pirrol[3,2-g]indolizina-3-ona

30. Butil cellosolve (500 cc), 40,32 g de 7-azatriptamina y 38,92 g de ácido 4-oxoheptanoico [ver patente estadounidense 2.577.133, (C.A. 46, 6147h), asimismo T.M. Patrick,



- J. Org. Chem., 17, 1009 (1952)] se hacen reaccionar y se purifica en la forma descrita en el ejemplo V. El producto (47,9 g) aislado tras cromatografía, recristaliza en acetato de etilo para proporcionar 37,55 g del compuesto de título, punto de fusión 180.5-184.0^o, $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3.12, 5.98 μ , NMR (CDCl₃): δ 0.90 (triplete, J=6 Hz, 11b-CH₂CH₃), 4.55 (multiplete, C-5 proton) ppm.

- Una solución de 4,04 g de la base anterior en tetrahidrofureano seco se adiciona a 1,74 g de ácido fumárico en el mismo disolvente. La adición subsiguiente del éter y el enfriado proporciona una sal que recristaliza en acetato de etilo (dos veces) y en acetato de etilo-éter para proporcionar 1,11 g del compuesto de título como la sal monofumarato, 164,5-167,0^o descomposición.

15.

EJEMPLO XX

1,2,5,6,11,11b-hexahidro-11-metil-11b-propil-3H-pirido
[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizin-3-ona.

- En una forma similar a la dada en el ejemplo III, método I, se metila 1,2,5,6,11,11b-hexahidro-11b-propil-3H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizin-3-ona (8,08 g) en 75 cc de dimetilformamida seca con 1,58 g de dispersión al 50% de hidruro de sodio-aceite mineral y 4,68 g de yoduro de metilo. Los extractos bencénicos de la solución acuosa básica se lavan con agua y con salmuera y se seca (sulfato de sodio). La goma (8.5 g) que permanece tras eliminación del disolvente se purifica cromatográficamente sobre una columna de 250 g de alumina neutra, actividad III. De los eluatos 1/4 cloroformo-benceno y 1/1 cloroformo-benceno se aislan 6,7^o g del compuesto de título como una goma incolora, $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 6.02 μ ; NMR (CDCl₃): δ 0.94 (triplete, J=6 Hz, 11b-CH₂CH₃), 3,85 (singlete, 11-metilo), 4,53 (multiplete, C-5 proton) ppm

El tratamiento de la base anterior (6,6 g en éter

414212



con cloruro de hidrógeno isopropanólico en exceso da una sal que, tras recristalización (dos veces) en cloruro de metileno-acetona proporciona 5,11 g del compuesto de título como la sal clorhidrato, 253-256° descomposición (reblandece a 220°).

5.

EJEMPLO XXI

2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-propil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina

- La reducción de 21,55 g de 1,2,5,6,11,11b-hexahidro-11b-propil-3H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina-3-ona con 6,07 g de hidruro de litio y aluminio y 250 cc de tetrahidrofurano seco se conduce en una forma similar a la del ejemplo VI. El sólido aislado de los extractos de cloruro de metileno se recristaliza en acetato de etilo proporcionando con ello 16,8 g del compuesto del título, punto de fusión 146.0-148.5°, NMR (CDCl₃): δ 0,87 (triplete, J=6 Hz, 11b-CH₂CH₃) ppm.

15.

- Una porción de 5,11 g de la base anterior en tetrahidrofurano seco se trata con cloruro de hidrógeno isopropanólico en exceso y luego con acetona. Dos recristalizaciones de la sal así formada en metanol-acetona proporcionan el compuesto del título como el diclorhidrato, 1,35 g, descomposición a 251-261° (ablandamiento 235°).

20.

EJEMPLO XXII

2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11-metil-11b-propil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina

25. La metilación de la 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-propil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina (7,66 g) en 125 cc de dimetilformamida seca con 1,59 g de dispersión al 50% de hidruro de sodio-aceite mineral y 4,68 g de yoduro metílico se realiza en una forma similar a la del ejemplo III, método 2.
30. A partir de los extractos bencénicos de la fracción acuosa, básica, se aislan 6,65 g de goma de color pardo que se dispone sobre una columna de 350 g de alumina neutra, actividad III. La

414212



eliminación del disolvente de los cuantos de benceno-clorofor-
mo 1:1 proporciona 6,22 g del compuesto del título crudo como
una goma incolora, NMR (CDCl_3): δ 0.87 (triplete, $J=6$ Hz, $11b$ -
 CH_2CH_3), 3.80 (singlete, 11 -metilo) ppm.

5. Una porción de 6,12 g de la base anterior en éter se trata con cloruro de hidrógeno isopropanólico en exceso. La recristalización (tres veces) de la sal así formada en metanol-acetona y en metanol-éter (pequeña cantidad de gas clorhídrico adicionada para asegurar la formación completa de sal) proporciona 2,28 g del compuesto del título como el diclorhidrato, descomposición a 247-252° (ablandamiento a 238°).

EJEMPLO XXIII

11-butil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-1H-pirido
[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina

15. La butilación de 5,69 g de 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina en 100 cc de dimetilformamida seca con 1,32 g de una dispersión aproximadamente al 50% de hidruro de sodio-aceite mineral y 3,75 g de L-bromobutano se conduce en una forma similar a la del ejemplo III, método 2. A partir de los extractos bencénicos de la fracción básica, acuosa, se aísla una base cruda (6,37 g) que se purifica sobre una columna de 200 g de alumina neutra, actividad III. La goma (3,41 g) eluida con benceno se destila para proporcionar 2,71 g del compuesto de título como un aceite amarillo pálido, viscoso, punto de ebullición $137-8/10^{-3}$ mm; NMR (CDCl_3): δ 1.00 (triplete, $J=7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.58 (singlete, $11b$ -metilo), 4.24 (multiplete, 11 -metileno) ppm.

30. Una porción de 2,14 g de la base anterior en acetona se trata con cloruro de hidrógeno isopropanólico seguido por adición de éter. La recristalización (dos veces) de la sal así formada en cloruro de metileno-acetona proporciona 0,63 g del compuesto de título como la sal diclorhidrato, descomposición

414212



a 235-239° (ablandamiento a 210°).

EJEMPLO XXIV

2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11-isoamil-11b-metil-1H-pirido
[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina

5. La alquilación de 6,82 g de 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina en 100 cc de dimetilformamida seca con 1,59 g de dispersión al 50% de hidruro sódico-aceite mineral y 6,54 g de 1-yodo-3-metilbutano en una forma similar a la del ejemplo III, método 2
10. proporciona, a partir de los extractos bencénicos de la fracción básica acuosa, 8,4 g de la base cruda. La purificación de esta amina sobre una columna de 250 g de alumina neutra, actividad III, proporciona, a partir de los eluatos bencénicos, 5,05 g del compuesto de título como una goma de color rosa, NMR (CDCl₃): δ 1,01 (doblete, J=6 Hz, -CH₂- $\begin{matrix} \text{CH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$) 1.59 (singlete, 11b-metilo), 4.23 (multiplete, 11-metileno) ppm.
- 15.

- La disolución de 4,77 g de la base anterior en acetona, la adición de cloruro de hidrógeno isopropanólico en exceso y el subsiguiente tratamiento con éter proporciona una sal que recristaliza dos veces en 2-propanol. Una recristalización final en acetonitrilo proporciona 2,84 g del compuesto de título como la sal diclorhidrato solvatada con dos tercios de una molécula de agua por molécula de diclorhidrato, decantación 197-206° (ablandamiento a 182°) $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2.93, 4.01 .
- 20.

EJEMPLO XXV

Diclorhidrato de 1-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11-11b-dimetil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina

25. Una solución de 56,45 g de monohidrato del ácido 2,3-dibenzoil-2(R).3(R)-tartárico[alfa]_D²⁵-114,7° (c, 1,028, metanol)] en 200 cc de metanol caliente (50°) se trata con una
30. solución de 36,20 g de 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina en 100 cc .



- de metanol caliente (50°). Tras la siembra, se mantiene la mezcla a unos 25° por 4 horas y a más 8° por 16 horas. El producto se colecta y recristaliza tres veces en metanol para proporcionar 29,59 g (66%) de l-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina, 2,3-dibenzpil-2(R):3(R)-tartrato (1:1), descomposición a 175,5-177,0°, $[\alpha]_D^{25}$ menos 97,5° (c, 1,006, dimetilformamida).
- 5.

- La sal precedente 27,77 g, suspendida en 0,25 litros de agua, se trata con 10 cc de hidróxido de sodio acuoso al 50% p/p y la amina se extrae en éter. Después de lavados sucesivos con agua y con salmuera, la solución etérea se seca sobre sulfato sódico. La eliminación del disolvente proporciona 10,67 g (94%) de l-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina como un aceite viscoso escasamente amarillo, $[\alpha]_D^{26}$ menos 115,8° (c, 0,9605, metanol).
- 10.
- 15.

- La disolución de 10,42 g de la base aceitosa precedente en 150 cc de etanol absoluto y la adición de 40 cc de cloruro de hidrógeno isopropanólico 2,48 N proporciona una sal. Dos recristalizaciones de la sal en metanol-acetona proporcionan 11,26 g (83%) del compuesto de título como un sólido blanco, descomposición 306-5 -8,0° $[\alpha]_D^{26}$ menos 82,6° (c, 0,971, metanol).
- 20.

EJEMPLO XXVI

25. Diclorhidrato de d-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol-3,2-g]indolizina

- El residuo aislado bajo evaporación del licor madre metanólico del cual se separa el isómero levo crudo (véase ejemplo XXV) se sacude con 400 cc de agua- 20 cc de hidróxido sódico acuoso al 50% p/p y la base liberada se extrae en éter. Tras lavado con agua, con salmuera y secado (sulfato sódico), se evapora el disolvente para proporcionar un aceite de color pardo. Para eliminar cualquier contaminante no básico, se disuel-
- 30.

414212



- ve el aceite en 200 cc de ácido clorhídrico N y la solución
 acídica se lava a fondo con éter. La basificación de la solu-
 ción acídica se realiza por extracción con éter y el extrac-
 to etéreo se lava con agua y con salmuera. Tras secado de la
5. solución etérea (sulfato de sodio) y eliminación del disol-
 vente se aislan 17,84 g de base dextro cruda como una goma de
 color pardo, $[\alpha]_D^{25} + 89,00^\circ$ (c, 1,002, metanol).
- Esta goma (17,64 g en 50 cc de metanol se adiciona
 a una solución caliente ($\sim 50^\circ$) de 27,51 g de monohidrato de
 ácido 3,5-dibenzoil-2(S):3(S)-tartárico ($[\alpha]_D^{25} + 115,7^\circ$
 10. (c, 1,025 metanol)] en 90 cc de metanol. Tras la siembra, se
 mantiene la mezcla a $+5^\circ$ por 22 horas. La sal se colecta y re-
 cristaliza tres veces en metanol, lavándola con pequeñas can-
 tidades de metanol frío y con éter después de cada recrista-
 lización, para producir 27,06 g (60%) de d-2,3,5,6,11,11b-he-
 15. xahidro-11,11b-dimetil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indo-
 lizina, 2,3-dibenzoil-2(S):3(S)-tartrato (1:1), descomposi-
 ción a 176-177 $^\circ$, $[\alpha]_D^{25} + 99,0^\circ$ (c, 1.026, dimetilformamida).
- La conversión de 25,34 g de la sal precedente en
 20. la base libre se realiza en la misma forma que para el isóme-
 ro leve (véase ejemplo XXV) proporcionando con ello 9,74 g
 (96%) de d-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-1H-pirido
 [3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina como un aceite viscoso, es-
 casamente amarillo, $[\alpha]_D + 115,5^\circ$ (c, 0.992, metanol).
- Una porción de 9,49 g de la base precedente en 150
 25. cc de etanol absoluto se trata con 35 cc de cloruro de hidró-
 geno isopropanólico 2,48 N. El sólido que se forma se colecta
 y recristaliza dos veces en metanol-acetona para proporcionar
 9,97 g (81%) del compuesto de título, descomposición a 306,5-
 30. 8,0 $^\circ$. $[\alpha]_D^{26} + 82,4^\circ$ (c, 1,061, metanol).

EJEMPLO XXVII

2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-1H-pirido[3',2':
4,5]pirrol[3,2-g]indolizina

414212



- (a) metilhidrazina (36,8 g) y 12,8 g de 2-bromopiridina se refluxen por 6 horas y luego la solución reaccional se concentra a 50° (en vacío) para formar un aceite, se mezcla con hielo y se basifica con hidróxido sódico acuoso al 50% p/p. La
5. mezcla se extrae con éter y el extracto se lava con salmuera y se seca ($MgSO_4$). La eliminación del éter y la destilación del residuo da 4,9 g de N-metil-N-(2-piridil)hidrazina, punto de ebullición 74-6°/3mm, NMR ($CDCl_3$): δ 3.25 (singlete, N- CH_3) ppm.
- G. Palazzo y L. Baiocchi [Ann. Chim. (Roma), 55, 935, (1965)]; C.A. 63, 16335h (1965)] prepararon N-metil-N-(2-piridil)-hidrazina por metilación de 2-hidrazinopiridina con yoduro metílico e hidruro sódico, punto de ebullición 68°/0,5 mm.
- (b) Empleando un periodo de reflujo de 5 horas, se hacen reaccionar 146,1 g de éster dimetílico del ácido 2-carboxi-2-metil-1-pirrolidinobutírico y 35,7 g de metóxido sódico
15. en 1,5 litros de tolueno como en el ejemplo XII. Tras calentar a unos 100° por 20 horas, la solución acuosa ácida se evapora hasta sequedad y el residuo se extrae en metanol y se filtra para eliminar insolubles. El extracto se libera de disolvente y el residuo se redissuelve en metanol (200 cc), se filtra, y el
20. filtrado se concentra a un volumen de unos 150 cc. La adición de 450 cc de acetona y el enfriado (\pm 5°) proporciona, tras secado a fondo, 58,2 g de clorhidrato de 1,2,3,6,7,8a-hexahidro-8a-metilindolizin-8(5H)-ona, punto de fusión 199-201°, λ_{max}^{KBr} 4.02, 5.77 μ ; NMR (d_6 -DMSO): 1.64 (singlete, 8a-metilo) ppm.
25. (c) Etanol absoluto (25 cc), 2,5 g de N-metil-N-(2-piridil)hidrazina (véase parte a anterior) y 3,8 g de clorhidrato de 1,2,3,6,7,8a-hexahidro-8a-metilindolizin-8(5H)-ona se calienta en baño de vapor y la solución se ajusta a un pH de aproximadamente 1 con cloruro de hidrógeno isopropanólico. Luego se
30. calienta la solución en el baño de vapor con evaporación del disolvente y el residuo gomoso se disuelve en agua. La basificación de la solución acuosa con hidróxido sódico acuoso es segui-



- da por extracción de la mezcla con cloroformo. Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, se seca (MgSO_4) y se libera del disolvente para proporcionar un residuo líquido. La destilación de este material a $158^\circ/3,10^{-3}$ mm proporciona 3,8 g de
5. N-metil-N-(2-piridil)hidrazona de 1,2,3,6,7,8a-metilindolizin-8(5H)-ona, NMR (CDCl_3): δ 1.33 (singlete, C-Me), 3.17 (singlete, N-metilo) ppm.
- (d) Una solución de 0,5 g de N-metil-N-piridil-hidrazona de 1,2,3,6,7,8a-hexahidro-8a-metilindolizin-8(5H)-ona en
10. 7 cc de éter difenílico se refluxe por 30 minutos, se enfría, se diluye con éter y se extrae con ácido clorhídrico acuoso diluido. El extracto ácido, tras lavado con éter, se basifica con hidróxido sódico concentrado y la mezcla se extrae con cloroformo. Tras lavado con salmuera y secado (MgSO_4), la solución de cloroformo se libera del disolvente y el residuo se cromatografía sobre 12 g de alumina neutra, actividad III. De los
15. eluatos bencénicos se aislan 108 mg de goma que se disuelve en éter y se trata con cloruro de hidrógeno isopropanólico en exceso. El sólido así formado se tritura con éter y se seca a fondo para proporcionar 85 mg de sal, descomposición a $301-304^\circ$
20. (ablandamiento a 298°), que muestra ser el compuesto de título, diclorhidrato, por el punto de fusión, punto de fusión mixto, comparaciones del espectro cromatográfico de capa delgada, de infrarrojos y de resonancia magnética nuclear con el producto del ejemplo III, método 1.
- 25.

EJEMPLO XXVIII

1,2,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-3H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizin-3-tiona

- Se refluxen durante 4 horas dimetoxietano (100 cc)
20. 2,4 g de pentasulfuro de fósforo y 2,4 g de 1,2,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-3H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizin-3-ona. Tras enfriado, se adiciona hidróxido amónico acuoso diluí-



- do, la mezcla de reacción se extrae con cloroformo y la solución orgánica se lava con hidróxido amónico acuoso diluido, con salmuera y se seca ($MgSO_4$). El paso de la solución de cloroformo seca a través de una columna de 100 g de alumina neutra, actividad III, y la elución ulterior con cloroformo proporciona 2,3 g de sólido. La recristalización de este material en cloruro de metileno-acetona proporciona 0,8 g del compuesto de título, descomposición 299-300°.
- 5.

Análisis para $C_{14}H_{15}N_3S$

10. Calculado: C, 65.34; H, 5.88; N, 16.33, S, 12.46
 Hallado: C, 64.98; H, 6.09; N, 16.05; S, 12.51

- La exposición de 0,7 g del producto anterior en cloruro de metileno a cloruro de hidrógeno isopropanólico en exceso, seguido por la adición de éter proporciona una sal que cristaliza en metanol-acetona para proporcionar 0,6 g del compuesto de título como el clorhidrato, descomposición a 300° (ablandamiento a 285°).
- 15.

EJEMPLO XXIX

2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-1H-pirido[3',2':4,5]

20. pirrol[3,2-g]indolizina

- Al reflujo de 1,2 g de 1,2,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-3H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizin-3-tiona en 150 cc de etanol absoluto con 15 g (peso húmedo) de níquel Raney (Grace Co. nº 28, previamente disuelto con agua destilada y luego con etanol absoluto) por 2 horas es seguida por filtración y lavado de los insolubles con 100 cc de etanol caliente. Los filtrados etanólicos y las lavadas se combinan, se libera del disolvente y el residuo se disuelve en ácido clorhídrico acuoso diluido y se lava con éter. La basificación de la solución ácida es seguida por la extracción de éter y los extractos se lavan con salmuera y se secan (sulfato magnésico). La evaporación del disolvente proporciona 0,6 g de sólido que se hace
- 25.
- 30.

414212



- pasar a través de una columna de 20 g de alumina neutra, actividad III con cloroformo. El sólido aislado de los eluatos de cloroformo recristaliza en cloruro de metileno-éter para proporcionar 0,2 g de sólido, punto de fusión 290°. La eliminación
5. del disolvente del agua madre de cristalización de cloruro de metileno-éter proporciona un sólido que recristaliza (dos veces) en éter. El compuesto así aislado, punto de fusión 196,5° muestra ser en la amina de título por el punto de fusión, el
10. punto de fusión mixto, y los espectros de infrarrojo y resonancia magnético nuclear en comparación con el producto del ejemplo II, método 1.

Las condiciones empleadas en los ejemplos XXVIII y XXIX son similares a las descritas en la patente estadounidense 3.454.583.

EJEMPLO XXX

15. 4-óxido de 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina

- Una solución de 2,41 g de 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina en 25 cc de tetrahidrofurano seco se agita y se mantiene a 0° mientras que se adiciona a gotas una solución de 1,73 g de ácido m-cloroperoxibenzoico en 25 cc de tetrahidrofurano seco (5 minutos). Tras agitar durante 0,5 horas a 0°, se adicionan 9,0 cc de cloruro de hidrógeno isopropanólico 2,3^N y se continúa la
20. agitación por 0,5 horas. Se adiciona acetona (20 cc) para ayudar a la filtrabilidad y el producto se recoge, se lava con acetona y se seca. Dos recristalizaciones del producto crudo en
25. metanol proporcionan 1,7 g del compuesto de título, como el diclorhidrato, descomposición a 270-278°.

EJEMPLO XXXI

30. 11-amil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina

En una forma similar a la del ejemplo III, método 2,



- se hace reaccionar 6,82 g de 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[3,2-g]indolizina en 100 cc de dimetilformamida seca con 1,59 g de dispersión al 50% de hidruro de sodio-aceite mineral y 4,99 g de L-bromopentano.
5. De los extractos bencénicos de la solución básica acuosa se aislan 8,2 g de goma amarilla viscosa que se purifica cromatográficamente sobre una columna de 250 g de alumina neutra, actividad III. La eliminación del disolvente de los eluatos bencénicos proporciona 4,75 g del compuesto de título, como una goma rosa pálido, NMR (CDCl₃): δ 0.93 (triplete, -CH₂CH₃), 1.63 (singlete, 11b-metilo), 4.25 (multiplete, 11-metileno) ppm.
- 10.

- El tratamiento de una solución de 4,60 g de la base anterior en acetona con cloruro de hidrógeno isopropanólico en exceso seguido por la adición de éter proporciona una sal que recristaliza (dos veces) en cloruro de metileno-acetona para proporcionar 3,04 g del compuesto de título como la sal diclorhidrato solvatada con un cuarto de una molécula de agua por molécula de diclorhidrato, descomposición a 194-199°,
- 15.
20. $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2.92, 4.15 .

EJEMPLO XXXII

La actividad analgésica de los compuestos de la fórmula I se puede dilucidar y demostrar en ratas al emplear el procedimiento siguiente:

25. Se utilizan grupos de por lo menos cinco ratas. Cada rata se dispone de forma que un haz de luz de elevada intensidad se distingue sobre la extremidad de la cola. La intensidad del haz se ajusta de forma que una rata reaccionará al calor así producido al mover su cola fuera del haz en 3 a 8 segundos. El promedio de 3 mediciones tomadas cada 10 minutos sirve como un control, luego se administra el compuesto de ensayo, y se miden los tiempos de reacción cada 30 minutos por
- 30.

414212



un periodo de dos horas. El tiempo posterior de reacción de la droga se compara al del promedio de control por análisis estadístico. La actividad analgésica se indica por la habilidad del compuesto para prolongar el tiempo de reacción. La

5. DE_{50} se define como la dosis del material de ensayo suficiente para ocasionar que el 50% de los animales de ensayo exhiban una respuesta positiva. Cuando se utilizó en el procedimiento antes descrito, 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-1H-pirido [3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina, como el diclorhidrato, exhibió un DE_{50} de 0,09 mg/kg (P.O) y 0,12 mg/kg (intramuscular);
10. el diclorhidrato de 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina, exhibió una DE_{50} de 6 mg/kg (per os) y 4,75 mg/kg (intramuscular). En este ensayo, la morfina exhibió un DE_{50} de 10 mg/kg (per os) y 2,0 mg/kg
15. (intramuscular).

Los compuestos siguientes mostraron actividad analgésica por administración intraperitoneal (sin observar muertes) en las siguientes dosificaciones:

	Compuesto del ejemplo (a)	Dosificación (ng/kg) intra- peritoneal	Respuesta (b)
20.	II	12.5	3/5
	III	0,032	6/10
	IV	0.78	5/10
	VI	6.25	4/5
25.	VII	6.25	5/5
	XIII	6.25	5/5
	IX	3.12	5/10
	X	3.12	8/10
	XIV	1.56	5/5
30.	XV	6.25	5/5
	XVII	6.25	10/10
	XVIII	3.12	9/10



Compuesto del ejemplo (a)	Dosificación (ng/kg) intra- peritoneal	Respuesta (b)
XXI	12.5	2/6
XXII	25	6/6
5. XXIII	6.25	5/5
XXIV	6.25	5/6
XXVI	0.078	4/6
XXV	6.25	3/6, 4/6
XXX	1.56	10/10
	0.39	8/10
10. XXXI	6.25	2/6

(a) Los compuestos se ensayaron como las sales descritas en los ejemplos indicados.

(b) Número de ratas que mostraron respuesta positiva
Número total de ratas en el grupo del ensayo.

15.

Por la ruta intraperitoneal, la DE_{50} de la morfina es 3,5 mg/kg.

EJEMPLO XXXIII

Se prepara una solución inyectable de la formulación siguiente:

20. Diclorhidrato de 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-1H-pirido [3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina	50	mg
Acetato sódico anhidro	60,15	mg
Fenol	50	mg
Acido acético glacial	cantidad suficiente para pH 5	
25. Agua para inyección	cantidad suficiente para 50 cc.	

El fenol y el acetato sódico se disuelven en 40 cc. del agua. El ingrediente activo se disuelve luego en la solución. El pH de la solución se ajusta con ácido acético glacial. Finalmente se adiciona agua para inyección para proporcionar 30. una solución de 50 cc. La solución, que contiene 1 mg/kg de medicamento, se somete a filtración estéril y con ella se llenan



asépticamente viales o ampollas estéril.

EJEMPLO XXXIV

Se preparan tabletas para uso oral con la formulación siguiente:

5.	Diclorhidrato de 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina,	0,5	mg
	Celulosa microcristalina, N.F,	30,0	mg
	Estearato magnésico, U.S.P.	0,3	mg
10.	Amberlite, IRP 88	1,0	mg
	Lactosa	<u>68,2</u>	<u>mg</u>
		100,0	mg

Se mezclan los ingredientes, se muelen, se mezclan de nuevo, y se comprime en tabletas que contienen 0,5 mg de ingrediente activo.

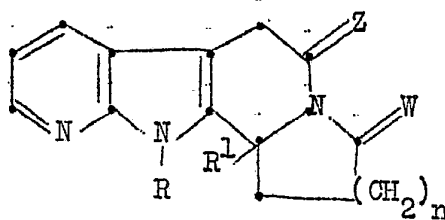
= . =

NOTA

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 248.999 del 1.5.72 y de la solicitud de patente británica nº 37976/72 del 15.8.72.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos heterociclos fusionados de 7-azaíndol que tienen la fórmula general

25.





en la que

R es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o alilo;

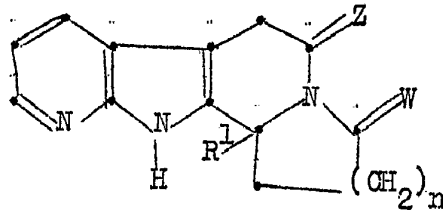
R¹ es metilo, etilo, o n-propilo; y

5. n es 1 ó 2;

Z y W son independientemente, oxígeno, azufre, o 2 átomos de hidrógeno,

caracterizado en que un compuesto de la fórmula general

10.



15. en la que

R¹, Z, W y n son como se ha definido antes; se alquila en el nitrógeno indólico para introducir el grupo de alquilo o de alilo (R); y si se desea, o antes o después de la etapa de alquilación, se reduce un compuesto donde Z o W

20. es oxo o azufre.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos heterociclicos fusionados de 7-azaindol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de de 57 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

25.

Madrid, a 30 de Abril de 1973
p.a.

JAIME ISERN CUYAS
p.

41421

414212

2

414212

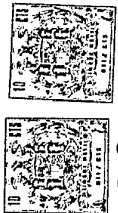
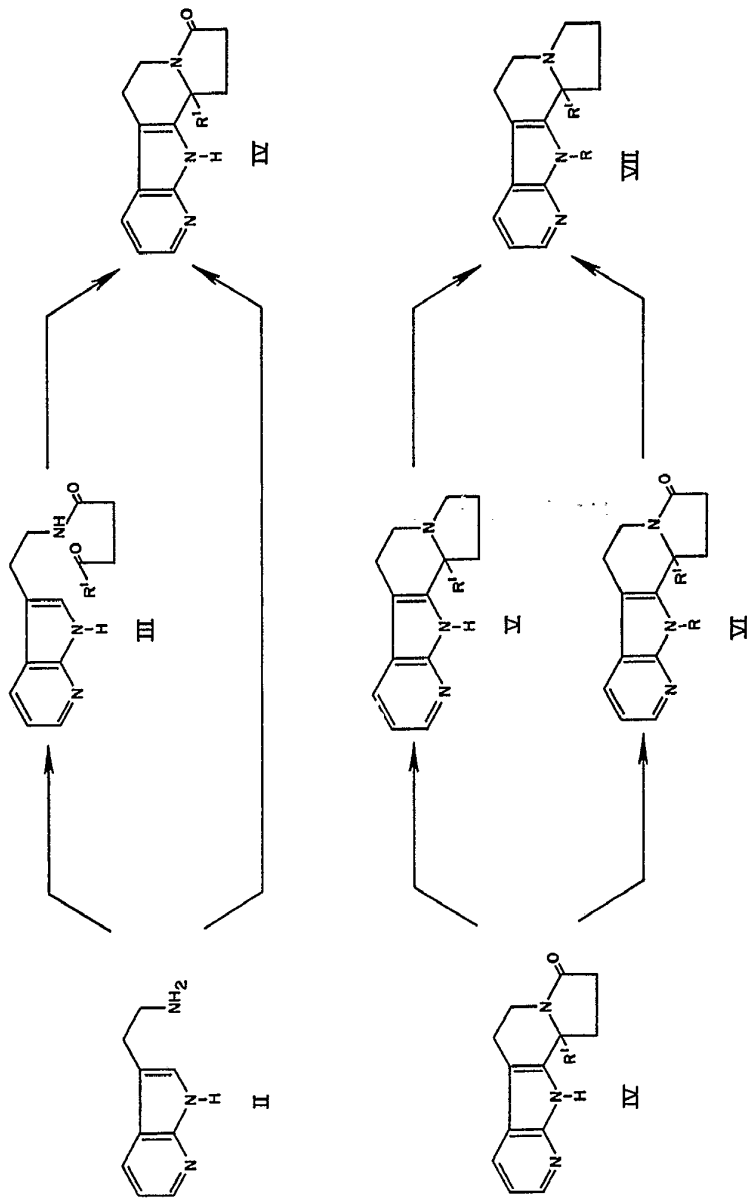


FIGURE I

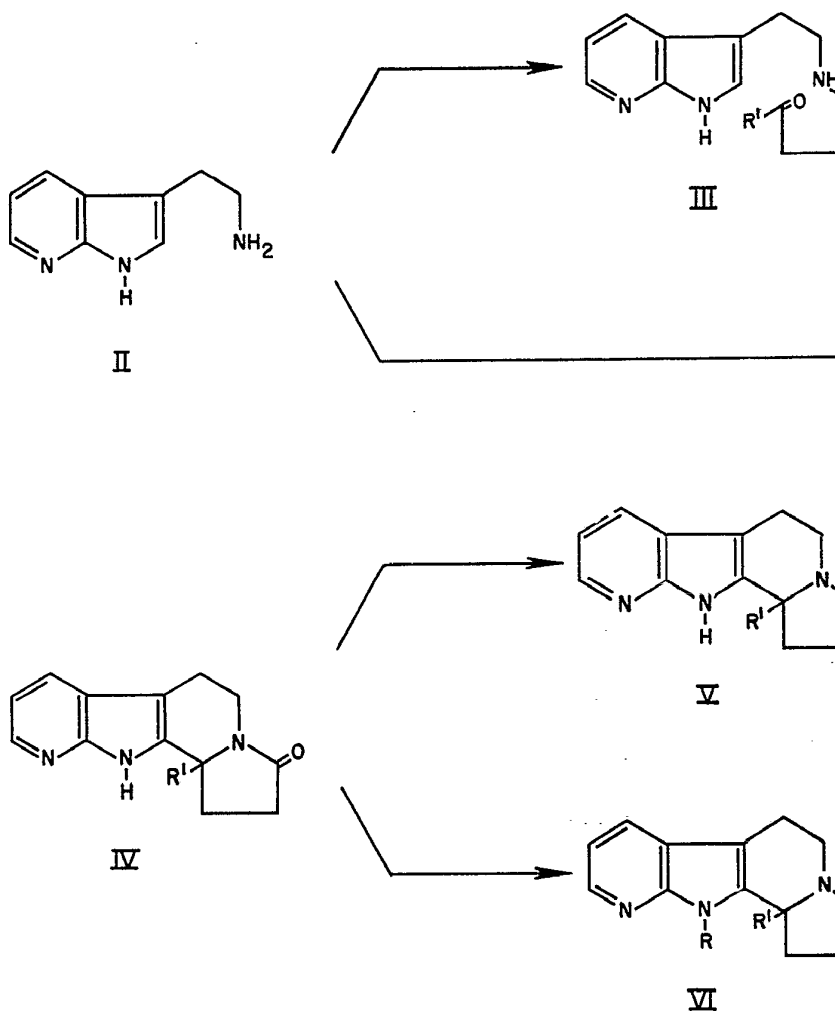


MAZZIZI, 230 ABR. 1973

P. d.
P. d. *MAZZIZI*
P. d. *MAZZIZI*
P. d. *MAZZIZI*

41421
414212

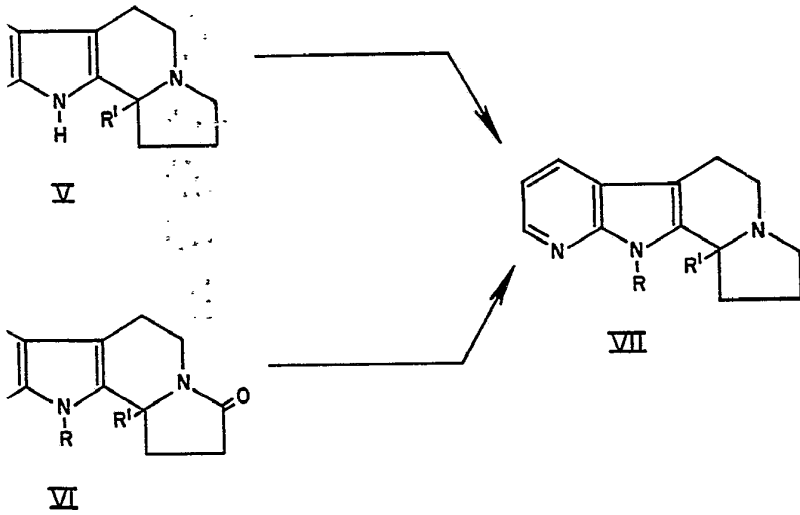
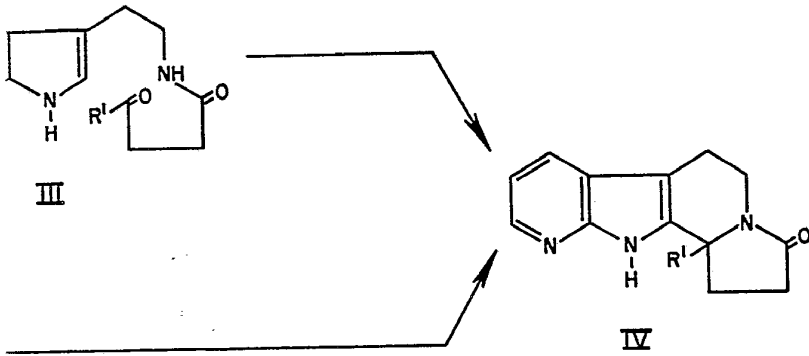
FIGURE I



2



414212



MADRID, a 30 ABR. 1973

p. d.

JAMES ISERNY

Ph.D.

FRANCISCO PRIETO