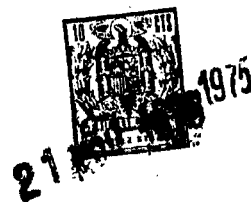


Inventor: COZD/A61K



23 DIC. 1976.



DE
I N V E N C I O N

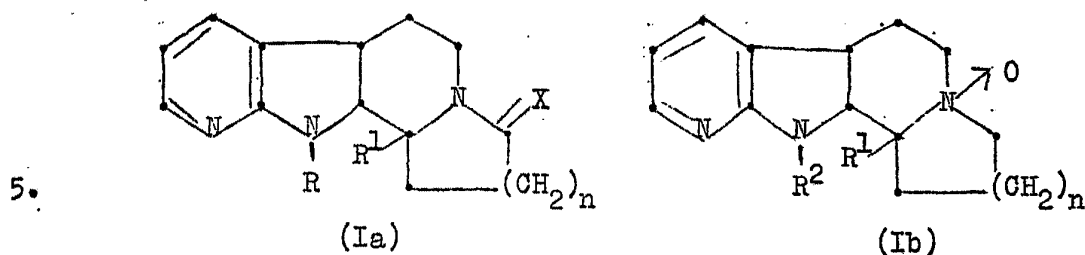
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS HETEROCICLICOS FUSIONADOS DE 7-AZAINDOL", a favor de la firma estadounidense AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, residente en 685 Third Avenue, Nueva York, N.Y. 10017 (EE/UU).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a compuestos heterocíclicos fusionados de azaíndol, 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)



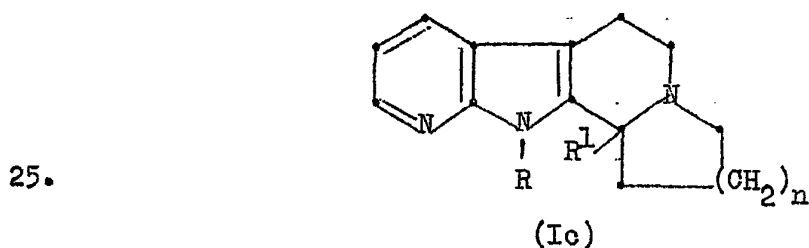
en las que

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

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

20.



en la que

R, R^1 y n tienen las significaciones arriba indicadas,



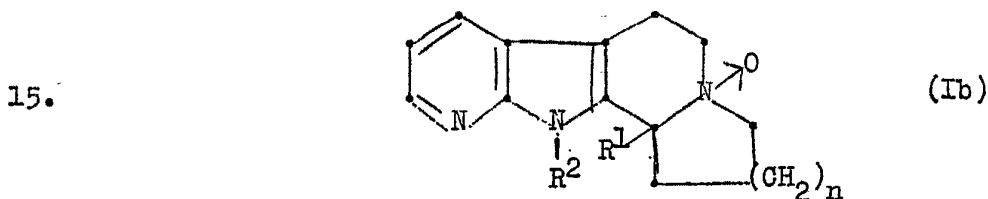
y las sales de adición de ácido de los mismos aceptables farmacológicamente.

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]pirrol[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]pirrol[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-diethyl-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,
 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
5. [3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina
 2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11-isoamil-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.
10. Son asimismo preferidos la clase de compuestos de
 la fórmula general (Ib)



- en la que
 R^1 , R^2 y n tienen las significaciones arriba indica-
 das,
20. y las sales de adición de ácido de los mismos aceptables far-
 macológicamente. Un ejemplo típico de compuestos de la fórmu-
 la 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.
25. Los compuestos de la fórmula general (Ic), en la for-
 ma 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 ge-



= 5 =

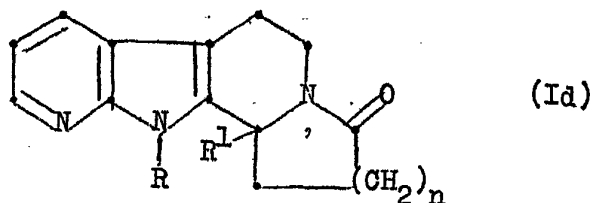
neralmente sólidos blancos, apreciablemente solubles en agua y metanol. Los compuestos de la fórmula general (Ib) son sólidos y substancialmente solubles en agua y metanol.

El exámen de los compuestos producidos de acuerdo

5. con el procedimiento descrito mas 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
10. 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,
15. 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)
- 20.



25.

en la que

R, R¹ y n tienen las significaciones antes indicadas

y sus sales de adición de ácido.



Ejemplos típicos de compuestos de la fórmula gene-

ral (Id) son:

- 1,2,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-3H-pirido[3',2':4,5]
pirrol[3,2-g]indolizín-3-ona,
- 5. 1,2,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-3H-pirido[3',2':
4,5]pirrol[3,2-g]indolizín-3-ona,
11b-etil-1,2,5,6,11,11b-hexahidro-3H-pirido[3',2':4,5]
pirrol[3,2-g]indolizín-3-ona,
11b-etil-1,2,5,6,11,11b-hexahidro-11-metil-3H-pirido[3',
10. 2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizín-3-ona,
2,3,6,7,12,12b-hexahidro-12b-metilpirido[3',2':4,5]pirrol
[2,3-a]quinolizín-4(1H)-ona,
2,3,6,7,12,12b-hexahidro-12,12b-dimetilpirido[3',2':4,5]
pirrol[2,3-a]quinolizín-4(1H)-ona,
- 15. 1,2,5,6,11,11b-hexahidro-11b-propil-3H-pirido[3',2':4,5]
pirrol[3,2-g]indolizín-3-ona,
1,2,5,6,11,11b-hexahidro-11b-metil-11b-propil-3H-pirido
[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizín-3-ona.

- Los compuestos de la fórmula general (Id), en la
- 20. forma de base libre, son en general aceites o sólidos inco-
loros, substancialmente insolubles en agua, y generalmente
solubles en disolventes orgánicos tal como cloroformo y te-
trahidrofurano. En la forma de sus sales de adición de ácido
son generalmente sólidos blancos, apreciablemente solubles en
25. 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.

Los compuestos de la fórmula general (Id) son útiles como intermediarios para que puedan convertirse en compuestos analgésicos de la fórmula general (Ic) por métodos que se describen más abajo.

10. 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)

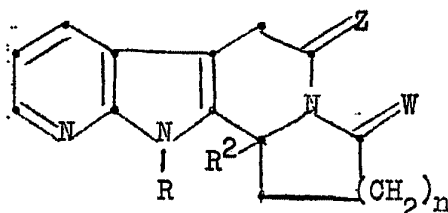


donde

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

10.



en la que

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

15. R¹ es metilo, etilo, o n-propilo; y

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;

20.

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

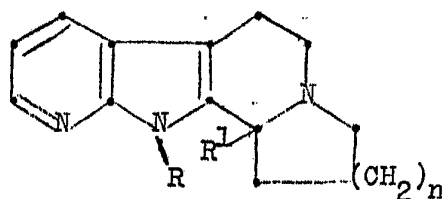
25.

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:

5.



10.

en la que

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

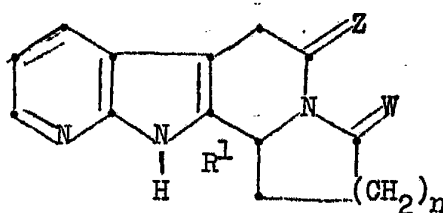
R¹ y n son como se ha definido anteriormente.

15.

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

20.



en la que

R¹ es metilo, etilo, o n-propilo;

25.

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

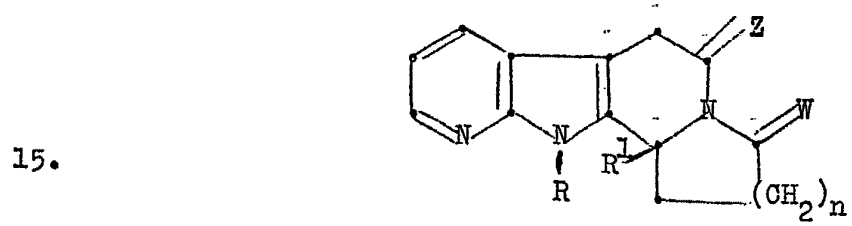
n es 1 ó 2;

se alquila (incluyendo alilación) en forma conocida sobre el nitrógeno indólico para introducir el grupo de alquilo o de



2

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 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 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:



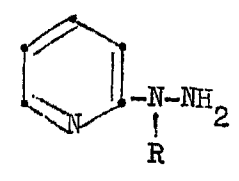
donde

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

20. R^1 , Z, W 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 o aquellos donde cada uno de Z y W son dos átomos de hidrógeno.

25. (c) Un compuesto de la fórmula general:





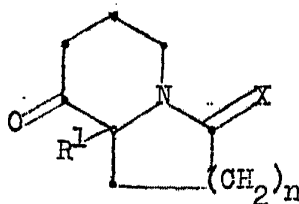
= 11 =

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:

5.



10. en la que

R¹ es metilo, etilo, o n-propilo,

X es oxo o dos átomos de hidrógeno, y

n es 1 ó 2,

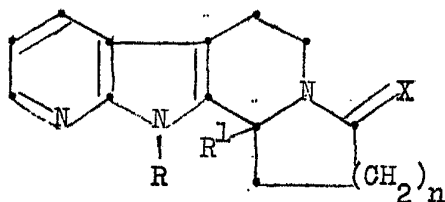
por el método indólico de Fischer, ópcionalmente en presen-

15. cia de un catalizador ácido, tal como trifluoruro de boro, cloruro de zinc, o ácido polifosfórico; 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, (in-

20. cluyendo alquilación) sobre el nitrógeno indólico en forma 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 aloóxido de metal alcalino, hidruro de metal alcalino, o amida de metal alcalino, en particular hidruro de sodio, y luego

25. 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:

5.



en la que

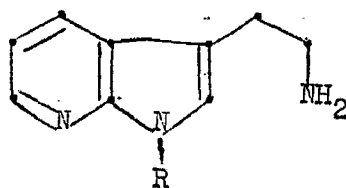
R es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o alilo, y

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

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

(d) Un compuesto de la fórmula general:

15.

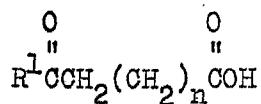


en la que

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

20.

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



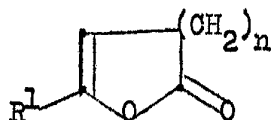
25.

en la que

R¹ es metilo, etilo, o n-propilo y

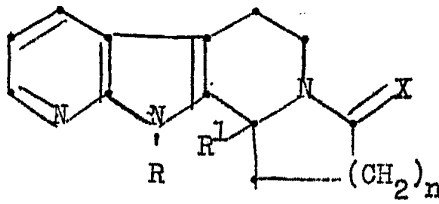
n es 1 ó 2,

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



5. 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
10. 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:
- 15.

20.



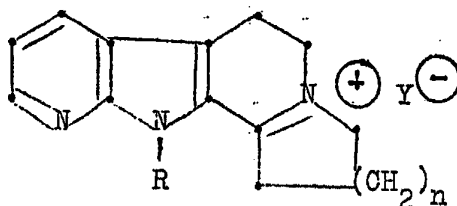
25.

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.

(e) Un compuesto de la fórmula general:



5.

en la que

Y es un anión de haluro;

n es 1 ó 2;

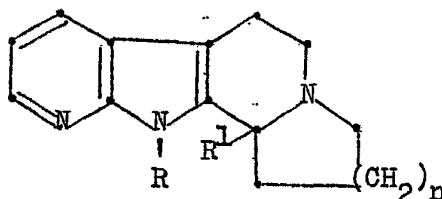
R es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de

10.

carbono o alilo;

se hace reaccionar con un reactivo de Grignard metílico, etílico, o n-propílico (R^1MgX) o un reactivo de metil-litio, etil-litio, o n-propil-litio (R^1Li); para un compuesto de la fórmula general:

15.



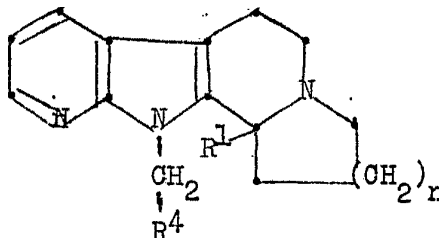
20. en la que

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:

25.



en la que



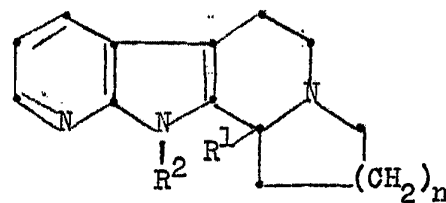
21 AUG. 1955

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,

5. 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:

10.



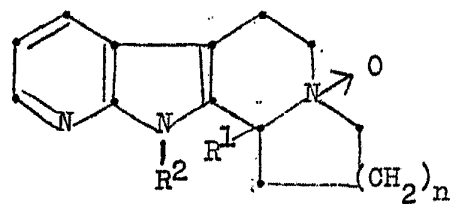
15.

en la que

R es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o alilo;
 R^1 es metilo, etilo, o n-propilo; y
 n es 1 ó 2;

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

25.



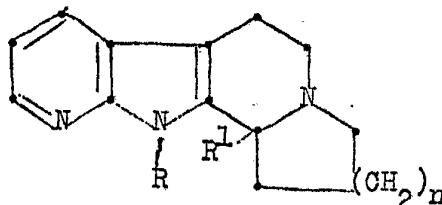
donde

AGO. 1975

R², R¹ y n son como se ha definido anteriormente.

Se prefiere el material de partida donde R y R¹ son metilo y n es 1.

- 5. (h) Una mezcla racémica de un compuesto de la fórmula general:



10.

en la que

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

R¹ es metilo, etilo, o n-propilo; y

n es 1 ó 2,

15.

se resuelve. Un compuesto preferido para la resolución es aquel en el que R y R¹ son cada uno metilo y n es 1.

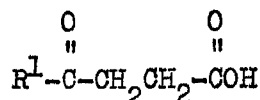
- 20. (i) Cualquiera de los productos de los procedimientos anteriores (a) hasta (h) en la forma de base libre se trata con un ácido aceptable farmacológicamente para formar la sal de adición de ácido de los mismos aceptable farmacológicamente.

- 25. Ejemplos específicos de los procedimientos arriba descritos se ilustran a continuación con referencia particular 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.



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:

5.



en la que

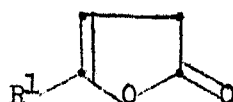
R^1 es alquilo inferior,

10.

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

15.

fórmula:



20.

para proporcionar la ceto amida intermediaria (III) y luego ciclizar 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 presencia de ácido mineral, por ejemplo cloruro de hidrógeno

25.

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 tetrahidrofurano, a temperatura de reflujo. Alternativamente,

27 MAR 1975

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.

5. 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 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

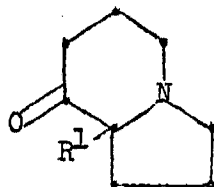
10. N_{ind} -alquilación de la aminoamida (IV) seguido por reducción de la función de la amida carbonílica utilizando los métodos de reducción descritos hasta ahora.

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).

20.

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

25.

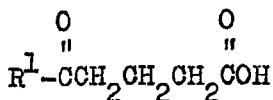


VIII

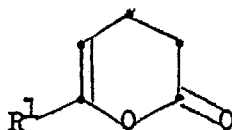
5. en la que
 R^1 es metilo, etilo, o n-propilo,
con 2-hidrazinopiridina o una N-(alquil)-N-(2-piridil) hidra-
zina. El ceto compuesto (VIII) puede sintetizarse de acuerdo
con los métodos siguientes:
10. Una 2-(alquil)prolina (IX) se convierte primero en
su éster metílico (X) utilizando procedimientos 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 neutra-
lizarlo 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 presen-
cia de una base, por ejemplo metóxido de sodio, para propor-
cionar in situ un compuesto beta-ceto éster que se extrae en
agua. El extracto de agua que contiene el citado intermedia-
rio, se acidifica a aproximadamente pH de 1 y se calienta,
después de lo cual se verifica la hidrólisis y decarboxila-
ción para proporcionar el ceto compuesto (VIII).
20. Los compuestos de 1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-pi-
rido[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
el procedimiento A o en el procedimiento B, como se ha descri-
to previamente, a partir de 7-azatriptamina, o una 7-azatrip-
- 25.

24
21 AGO 1974

tamina N_{ind}-(alquilo)-substituida, y un cetoácido:



5. o una enol-lactona:

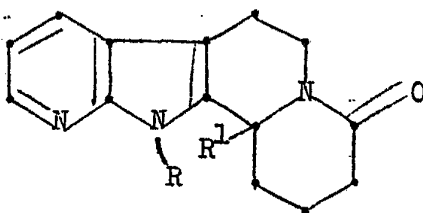


10. en las que

R¹ es metilo, etilo, o n-propilo.

El intermediario acíclico:

15.



20.

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 disolventes y temperaturas. En general, el disolvente seleccionado

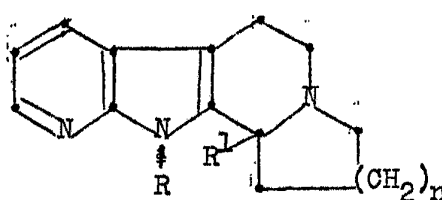


21/10/11

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 obtiene 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.

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
15. 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.

20. 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:



25.

en la que

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, peroxitrifluoroacético, m-cloroperoxibenzoico, peroxiftálico, y similares. Sin embargo se prefiere el ácido m-cloroperoxibenzoico. El peroxiácido

5. 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

10. 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 for-

15. mará 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

20. 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

25. 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 apropia-

21 NOV 1975
21 NOV 1975

da. 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 N₆-óxido puede utilizarse directamente para los propósitos biológicos aquí

5. 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
10. 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
15. 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
- 20.
- 25.



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 2,3,5,6,11,11b-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.

- 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.

- 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 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 aproxima-



mente 2,0 mg por la ruta intramuscular.

- Quando 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, 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 soluciones 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



das 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.

10.

EJEMPLO I

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

Método (1): Butil-celosolve (70 cc), 2,9 g de ácido levulínico y 2,0 g de 7-azatriptamina [M.M. Robinson y B.C. Robinson, J.

15. Am. Chem. Soc. 78, 1247(1956); patente francesa 1.261.179 -C.A., 57, 2274b (1962); patente británica 897.988 - C.A. 57, 12567d

(1962)] se refluxen (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-

20. do se recoge, se lava a fondo con agua y se tritura conéter.

La recristalización (dos veces) del producto crudo en acetona 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.

25. Método (2):

7-azatriptamina (4,6 g), 3,1 g de lactona angélica y 60 cc de tetrahidrofurano seco (THF) se refluxen 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.

5. 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 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 (DMSO): δ 1.05 (doblete, J=6 Hz, isopropil-metilo), 1.65 (singlete, 11b-metilo), 4.27 (multiplete, C-5 proton) ppm.
- 10.
15. El clorhidrato precedente (5.0 g, solvatado con isopropanol) 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
20. 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.

25.

EJEMPLO II

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



Método (1):

5. 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 refluje 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 $95-96^{\circ}$; $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3.68, 10. 5.73μ ; NMR (dDMSO): δ 1.63 (singlete, 2-metilo), 3.79 (singlete, O-metilo) ppm.

15. 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, $\lambda_{\text{max}}^{\text{película}}$ 3.00, 5.77μ .
20. Acetona (300 cc), 17,1 g de éster metílico de ácido 2-metil-2-pirrolidino-carboxílico, 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. 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 destina para dar 14,0 g de éster dimetílico del ácido 2-carboxi-2-metil-1-pirrolidinbutirico, punto de ebullición $105-108^{\circ}/0,1 \text{ mm}$; $\lambda_{\text{max}}^{\text{película}}$ 5.75μ ; NMR (CDCl_3): δ 1.25 (singlete 2-metilo), 3.65 (singlete, O-metilo) ppm.
- 25.



Análisis para $C_{12}H_{21}NO_4$

calculado: C, 59,24; H, 8,70; N, 5,76
C, 59,61; H, 8,62; N, 5,76.

Tolueno (400 cc), 8,9 g de metóxido de sodio y 33,3

5. g de éster dimetílico de ácido 2-carboxi-2-metil-1-pirrolidin-butírico, 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.

- Una porción de 20 cc de la solución acídica precedente, (prueba negativa al cloruro férrico) y 2,0 g de 2-hidrazinopiridina, clorhidrato, se reflujoen por 2 horas y luego se evaporan hasta sequedad. El residuo y unos 6 g de ácido polifosfórico se calientan durante períodos 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 basificación 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 eluatos de cloroformo se aísla un sólido cristalino que re-cristaliza en éter para proporcionar; 350 mg de compuesto de título, punto de fusión 199.200°; λ_{max}^{KBr} 3.16 μ ; NMR (CDCl₃); δ 1.65 (singlete 11b-metilo) ppm. $\lambda_{max}^{EtOH 95\%}$ 228 (ϵ 25,640), 291 (ϵ 9.460) m μ ; $\lambda_{min}^{95\%EtOH}$ 249 (ϵ 690) m μ .



Análisis para: $C_{14}H_{17}N_3$

calculado: C, 73.97; H, 7.54; N, 18.49

hallado: C 73.99 ; H, 7.45; N, 18.41

Método (2):

5. Una suspensión refluente y agitando (bajo N_2) 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 reflujo y la agitación se
10. 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 re-
15. siduo que se disuelve en metanol y acidifica con exceso cloruro de hidrógeno isopropánico. La dilución de la solución metanólica acidificada con acetona y el enfriamiento proporciona un sólido cristalino. La recrystalización de este material en metanol y en acetona (tres veces) proporciona 1,7 g
20. 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; $\lambda_{\text{max}}^{95\% \text{ EtOH}}$ 223 (27.200), 290 (10.080) μ ; $\lambda_{\text{min}}^{95\% \text{ EtOH}}$ 244 (1.280) μ .

25. Una solución acuosa de aproximadamente 100 mg de la sal diclorhidrato en agua se basicifica 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 com-

paraciones 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).

5.

EJEMPLO III

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

Método (1):

10. 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 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
15. 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 acídica se hace luego fuertemente básico 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 residual en una pequeña cantidad de metanol, adición de cloruro de hidrógeno isopropanólico en exceso y éter ocasiona la precipitación de una sal que recristaliza en metanol para proporcionar
20. 3,8 g de 1,2,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-3H-pirido[3',2':4,5]pirido[3,2-g]insolizina-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^o

$\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 4.17; 4.90 μ ; (dDMSO): 1.98 (singlete, 11b-metilo),
 3.87 (singlete, 11-metilo) ppm. $\lambda_{\text{max}}^{95\% \text{EtOH}}$ 225.5 (25,600),
 290 (ϵ 8.970) m μ ; $\lambda_{\text{min}}^{95\% \text{EtOH}}$ 248 (ϵ 660) m μ .

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. El lavado de los extractos etéreos con salmuera, el secado ($MgSO_4$) y la eliminación del disolvente producen 1,05 g de

5. compuesto de título como una goma NMR ($CDCl_3$): δ 1.60 (singlete, 11b-metilo), 3.85 (singlete, 11-metilo) ppm; λ ^{95% EtOH} 230 (ϵ 24,850), 292 (ϵ 8,610) m μ ; λ ^{95% EtOH} _{min} 250 (ϵ 900) m μ .

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

10. 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.

15.

EJEMPLO IV

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

20. 0,76 g de una dispersión aproximadamente al 50% de hidruato 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
25. la columna con 3/7 éter benceno proporciona 2,2 g del compuesto de título como una goma; NMR ($CDCl_3$): δ 1.48 (triplete, J=7 Hz) y 1.59 (singlete), superposición ($N-CH_2-CH_3$ y 11b- CH_3), 4.33 (cuartete, J=7, Hz, $N-CH_2-$) 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°. des-composición.
- 5.

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-
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 elimina-
ción del disolvente (en vacío) se disuelve en ácido clorhídri-
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
pardo.
10.
15.
20.

- La goma precedente (24,55 g) 200 cc de isopropanol
y 100 cc de cloruro hidrógeno isopropanólico aproximadamente
2,57 N se refluyen por 16 horas, se libera el disolvente y el
residuo se disuelve en agua. Tras lavado con éter, la solución
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.

27 APO 1975

g de alumina neutra, actividad III. La recristalización (acetato de etilo) del sólido amarillo aislado en los eluatos de cloroformo proporciona 14,02 g de producto bruto, punto de fusión 197-199°. Una porción de 400 mg recristaliza en acetato

5. de etilo para proporcionar 326 mg del compuesto de título, punto de fusión 198,0-200,5°, $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3.30, 5.99 μ . NMR (CDCl₃):
δ 1.08 (triplete, J=7 Hz, -CH₂CH₃), 4.62 (multiplete, C-5 proton) ppm.

- 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
15. 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.

20.

EJEMPLO VI

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

- A una suspensión refluente de 2,98 g de hidruro de litio y aluminio en 75 cc de tetrahidrofurano seco se adiciona
25. 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 blanquecino. 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 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 .

Análisis para $C_{15}H_{19}N_3$

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.

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.
15. Una cantidad de 4,38 g de la base anterior, disuelta 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°).
- 20.

EJEMPLO VIII

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

25. Una solución de 7-azatriptamina (3,2 g), 2-oxo-6-metil-2,3-dihidropirran[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, cambiabile) ppm.

- 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 hidrógeno isopropanólico aproximadamente al 2,57 N se refluyen 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.

- 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°.

EJEMPLO IX

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

25. pirrol[2,3-a]quinolizina

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 tetrahydrofurano, 5,1, g (108%) de producto bruto, punto de fusión 156-158°. Una porción de 4,5 g del producto en metanol-éter se trata con cloruro hidrógeno isopropanólico en exceso. Las re cristalizaciones 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°.
15. Una porción de 400 mg de producto bruto (punto de fusión 156-158°) re cristaliza en éter para proporcionar 0,25 g del compuesto de título, punto de fusión 161-162°, $\lambda_{\text{KBr max}}$ 3.25 μ .

Análisis para $C_{15}H_{19}N_3$
15. Calculado: C, 74,65; H, 7,94; N, 17,41
Hallado: C, 74,57; H, 8,13; N, 17,22

EJEMPLO X

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

20. La metilación de 2,4 g de 2,3,6,7,12,12b-hexahidro-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-acetate mineral y 1,44 g de yoduro de metilo es conducida en una forma similar a la del ejemplo III, método 2. Los extractos benoénicos 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):
- 25.



§ 1.49 (singlete, 12bmetilo), 3.96 (12-metilo) ppm.

Una porción de 1,9 g de la base anterior se trata con cloruro hidrógeno isopropanólico en exceso. La re cristalización 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]quinolizín-4(1H)-ona

10. Una solución de 2,5 g de 2,3,6,7,12,12b-hexahidro 12b-metilpirido[3',2':4,5]pirrol[2,3-a]quinolizín-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 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°.
- 15.
- 20.

El tratamiento de 1,1 g de la base anterior en éter con cloruro hidrógeno isopropanólico en exceso produce una sal que re cristaliza en nitrometano para proporcionar 0,7 g 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) : § 1.78 (singlete, 12b-metilo), 4,11 (singlete 12-metilo), 4.95 (multiplete, C-6 proton) ppm.

25.

EJEMPLO XII

1,2,3,6,7,8a-hexahidro-8a-metilindolizín-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
5. clorhídrico concentrado. Tras calentar durante tres horas a 100° aproximadamente, la solución acidica 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-metilindolizina-8(5H)-ona, punto de ebullición 115-119°/22 mm;
15. $\lambda_{\text{máx}}^{\text{película}}$ 5.83 μ ; NMR ($CDCl_3$): δ 0.95 (singlete, 8a-metilo) ppm.

EJEMPLO XIII

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

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

20. 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
25. 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 (CDCl₃): δ 1,03 (triplete, J=7 Hz, -CH₂CH₃), 1.58 (singlete, 11b-metilo) y 4.17 (multiplete, 11-metileno) ppm.

La base anterior, en acetona, se trata con cloruro de hidrógeno isopropanólico en exceso. Dos recristalizaciones

5. 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^o descomposición (reblandece a 277^o), $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2.95, 4.22, 4.40, 6.15 μ .

10.

EJEMPLO XIV

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

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

15. 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, proporciona, a partir de los extractos de cloruro de metileno de la fracción básica, acuosa, 5,61 g de
20. 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 (CDCl₃): δ 1.55 (singlete, 11b-metilo), 4.95 (multiplete, 11-N-CH₂- y -CH=CH₂ pro-
25. tens) y 6.05 (multiplete, 11 N-CH₂CH=CH₂ proton) ppm.

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 diclorhidra-



to, 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 .

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 dis-
10. persión aproximadamente al 50% de hidruro de sodio-aceite 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
15. 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, -N-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 iso-
25. propanólico 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

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

- En una forma similar a la descrita en el ejemplo III,
5. 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 benzoénicos de la fracción
10. 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
15. compuesto de título, como un vidrio incoloro, $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 5.96 μ ; NMR (CDCl_3): δ 0.98 (triplete, $J=7$ Hz, 11b- CH_2CH_3), 3.83 (singlete, 11-metilo) y 4.50 multiplete, C-5 proton) ppm.

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

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

25. 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 eluat

5. tos bencénicos se aislan 1,6 g del compuesto de título, punto de fusión 80°, NMR (CDCl₃): δ 1.45 (singlete, 12b-metilo) y 4.30 (multiplete, 12 N-CH₂-) ppm.

Una cantidad de 1,5 g de la base anterior se convierte en la sal clorhidrato que tras recristalización en acetonitrilo, proporciona 0,8 g del compuesto de título como la

10. sal diclorhidrato, punto de fusión 232-234°.

EJEMPLO XVIII

12-alil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-12b-metilpirido

[3',2':4,5]pirrol[2,3-a]quinolizina

15. 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

20. de bromuro de alilo en 5 cc de dimetilformamida seca. Los extractos cloroformicos de la solución acuosa 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

25. 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-CH₂CH=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 233-52 $\left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right\}$

5. 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]indolizin-3-ona

10. 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. Patriok, 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 $^{\circ}$, $\left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right\}$ 3.12, 5.98 μ , NMR (CDCl_3):
15. δ 0.90 (triplete, J=6 Hz, 11b- CH_2CH_3), 4.55 (multiplete, 0-5 proton) ppm.

20. Una solución de 4,04 g de la base anterior en tetrahidrofurano 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,
25. to, 164,5-167,0 $^{\circ}$ descomposición.

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]indolizina-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 aíslan 6,70 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 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°).

EJEMPLO XXI

20. 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 tetrahydrofurano 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): 0,87 (triplete, J=6 Hz, 11b-CH₂CH₃) ppm.



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°).

EJEMPLO XXII

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

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

10. 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.
15. 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 eliminación del disolvente de los eluatos de benceno-cloroformo 1:1 proporciona 6,22 g del compuesto del título crudo como
20. una goma incolora, NMR (CDCl₃): δ 0.87 (triplete, J=6 Hz, 11b-CH₂CH₃), 380 (singlete, 11-metilo) ppm.

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

- 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 1-bromobutano se conduce en una forma similar a la del ejemplo III, método 2. A partir de los extractos benecnicos 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, $-CH_2CH_3$), 1.58 (singlete, 11b-metilo), 4.24 (multiplete, 11-metileño) ppm.

- 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 a $235-239^{\circ}$ (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

- 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-metil-



- butano en una forma similar a la del ejemplo III, método 2 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,
5. actividad III, proporciona, a partir de los eluatos bencénicos, 5,05 g del compuesto de título como una goma de color rosa, NMR (CDCl₃): 1,01 (doblete, J=6 Hz, -CH₂-C(CH₃)₂-) 1.59 (singlete, 11b-metilo), 4.23 (multiplete, 11-metileno) ppm.
- La disolución de 4,77 g de la base anterior en acetona,
10. la adición de cloruro de hidrógeno isopropanólico en exceso y el subsiguiente tratamiento con éter proporciona una sal que reocrystaliza dos veces en 2-propanol. Una reocrystalización final en acetonitrilo proporciona 2,84 g del compuesto de título como la sal diclorhidrato solvatada con dos tercios
15. de una molécula de agua por molécula de diclorhidrato, decantación 197-206° (ablandamiento a 182°) λ $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ 2.93, 4.01

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

20. 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 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
25. 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 reocrystaliza tres veces en metanol para proporcionar 29,59 g (66%) de 1-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina, 2,3-



dibenzoil-2(R):3(R)-tartrato (1:1), descomposición a 175,5-177,0° $[\alpha]_D^{25}$ menos 97,5° (c, 1,006, dimetilformamida).

- La sal precedente 27,77 g, suspendida en 0,25 litros de agua, se trata con 10 cc de hidróxido de sodio acuoso al
5. 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 1-2,3,5,6,11,11b-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.

- La disolución da 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).
- 15.

EJEMPLO XXVI

20. 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 leve crudo (véase ejemplo XXV) se sacude con 400 cc de agua- 20 cc de hidróxido
25. 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 disuelve el aceite en 200 cc de ácido clorhídrico N y la solución



acídica se lava a fondo con éter. La basificación de la solución acídica se realiza por extracción con éter y el extracto etéreo se lava con agua y consalmuera. Tras secado de la solución etérea (sulfato de sodio) y eliminación del disolvente 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 (N 50°) de 27,51 g de monohidrato de ácido 3,5-dibenzoil-2(S):3(S)-tartárico ($[\alpha]_D^{25} + 115,7^\circ$ (c, 1,025 metanol)] en 90 cc de metanol. Tras la siembra, se mantiene la mezcla a +5° por 22 horas. La sal se colecta y recristaliza tres veces en metanol, lavándola con pequeñas cantidades de metanol frío y con éter después de cada recristalización, para producir 27,06 g (60%) de d-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-11,11b-dimetil-1H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina, 2,3-dibenzoil-2(S):3(S)-tartrato (1:1), descomposición a 176-177°, $[\alpha]_D^{25} + 99,0^\circ$ (c, 1.026, dimetilformamida).

La conversión de 25,34 g de la sal precedente en la base libre se realiza en la misma forma que para el isómero 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, escasamente amarillo, $[\alpha]_D + 115,5^\circ$ (c, 0.992, metanol).

Una porción de 9,49 g de la base precedente en 150 cc de etanol absoluto se trata con 35 cc de cloruro de hidrógeno 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 306,5-8,0°. $[\alpha]_D^{26} + 82,4^\circ$ (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

(a) metilhidrazina (36,8 g) y 12,8 g de 2-bromopiridina se refluyen 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 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 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 redisuelve en metanol (200 cc), se filtra, y el filtrado se concentra a un volumen de unos 150 cc. La adición de 450 cc de acetona y el enfriado (+ 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.

(c) Etanol absoluto (25 cc), 2,5 g de N-metil-N-(2-pi-



- ridil)hidrazina (véase parte anterior) y 3,8 g de clorhidrato de 1,2,3,6,7,8a-hexahidro-8a-metilindolizina-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
5. 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 seguida por extracción de la mezcla con cloroformo. Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, se seca ($MgSO_4$) y se libera
10. del disolvente para proporcionar un residuo líquido. La destilación de este material a $158^\circ/3,10^{-3}$ mm proporciona 3,8 g de N-metil-N-(2-piridil)hidrazona de 1,2,3,6,7,8a-metilindolizina-8(5H)-ona, NMR ($CDCl_3$): δ 1.33 (singlete, C-Me), 3.17 (singlete, N-metilo) ppm.
15. (d) Una solución de 0,5 g de N-metil-N-piridil-hidrazona de 1,2,3,6,7,8a-hexahidro-8a-metilindolizina-8(5H)-ona en 7 cc de éter difenílico se reflujo 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
20. 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 eluatos benecínicos se aislan: 108 mg de goma que se disuelve en
25. 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 $301-304^\circ$ (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.

EJEMPLO XXVIII

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

Se refluían durante 4 horas dimetoxietano (100 cc) 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]indolizina-3-tiona. Tras enfriado, se adiciona hidróxido amónico acuoso diluido, 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°.

Análisis para $C_{14}H_{15}N_3S$

20. 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 recristaliza en metanol-acetona para proporcionar 0,6 g del compuesto de título como el clorhidrato, descomposición a 300° (ablandamiento a 285°).



EJEMPLO XXIX

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

- Al reflujo de 1,2 g de 1,2,5,6,11,11b-hexahidro-11b-
5. -metil-3H-pirido[3',2':4,5]pirrol[3,2-g]indolizina 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.
10. 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).
15. ración del disolvente proporciona 0,6 g de sólido que se hace 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
20. 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 punto de fusión mixto, y los espectros de infrarrojo y resonancia
25. magnética 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

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-
5. 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° mien-
tras que se adiciona a gotas una solución de 1,73 g de ácido
m-cloroperoxibenzoico en 25 cc de tetrahidrofurano seco (5 mi-
nutos). Tras agitar durante 0,5 horas a 0°, se adicionan 9,0 cc
10. de cloruro de hidrógeno isopropanólico 2,3N y se continúa la
agitación por 0,5 horas. Se adiciona acetona (20 cc) para ayu-
dar a la filtrabilidad y el producto se recoge, se lava con a-
cetona y seseca. Dos recristalizaciones del producto crudo en
metanol proporcionan 1,7 g del compuesto de título, como el di-
15. clorhidrato, descomposición a 270-278°.

EJEMPLO XXXI

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,
20. se hace reaccionar 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 de sodio-aceite mineral y 4,99 g de 1-bromopentano.
De los extractos bencénicos de la solución básica acuosa se
25. aislan 8,2 g de goma amarilla viscosa que se purifica cromatog-
ráficamente 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): 0.93 (triplete, -CH₂CH₃),



1.63 (singlete, 11b-metilo), 4.25 (multiplete, 11-metileno)
ppm.

- 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^o,
10. λ $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ 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:

15. 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.
20. 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 un periodo de dos horas. El tiempo posterior de reacción de la droga se compara al del promedio de control por análisis estadístico.
25. La actividad analgésica se indica por la habilidad del compuesto para prolongar el tiempo de reacción. La DE₅₀ se define como la dosis del material de ensayo suficiente para ocasionar que el 50% de los animales de ensayo exhiban una respuesta positiva. Cuandomse 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 DE₅₀ de 0,09 mg/kg (P.O) y 0,12 mg/kg (intramuscular). 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 DE₅₀ de 6 mg/kg (per os) y 4,75 mg/kg (intramuscular). En este ensayo, la morfina exhibió un DE₅₀ de 10 mg/kg (per os) y 2,0 mg/kg (intramuscular).

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

	Compuesto del ejemplo (a)	Dosificación (mg/kg) intraperitoneal	Respuesta (b)
	II	12.5	3/5
15.	III	0,032	6/10
	IV	0.78	5/10
	VI	6.25	4/5
	VII	6.25	5/5
	XIII	6.25	5/5
20.	IX	3.12	5/10
	X	3.12	8/10
	XIV	1.56	5/5
	XV	6.25	5/5
	XVII	6.25	10/10
	XVIII	3.12	9/10
25.	XXI	12.5	2/6
	XXII	25	6/6
	XXIII	6.25	5/5
	XXIV	6.25	5/6

Compuesto del ejemplo (a)	Dosificación (mg/kg) intraperitoneal	Respuesta (b)
XXVI	0.078	4/6
XXV	6.25	3/6, 4/6
5. XXX	1.56 0.39	10/10 8/10
XXXI	6,25	2/6

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

10. (b) Número de ratas que mostraron respuestas positiva

Número total de ratas en el grupo del ensayo.

Por la ruta intraperitoneal, la DE₅₀ de la morfina es 3,5 mg/kg.

EJEMPLO XXXIII

15. Se prepara una solución inyectable de la formulación siguiente:

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 "
Fenol	50 "

20. Ácido acético glacial cantidad suficiente para pH 5
Agua para inyección cantidad suficiente para 50cc.

25. 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 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
	Amberlite, IRP 88	1,0	mg
10.	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.

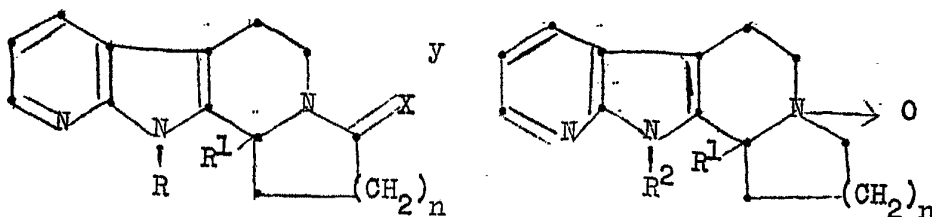
= . =

15.

REIVINDICACIONES

20. 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 n° 248.999 del 1.5.72 y de la solicitud de patente británica n° 37976/72 del 15.8.72, como divisionales de la solicitud de patente de invención n° 414.212 de fecha 30 de Abril de 1973.

25. 1.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos fusionados de 7-azaindol, que tienen la fórmula general



5. en la que

X es dos átomos de hidrógeno o un grupo oxo,
 R es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o alilo;

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

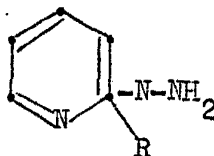
R^2 es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o alilo; y

n es 1 ó 2;

y sus sales de adición de ácido aceptables farmacológicamente, caracterizado en que

15.

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



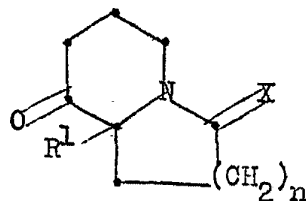
20.

en la que

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

con un compuesto de la fórmula general

25.





en la que

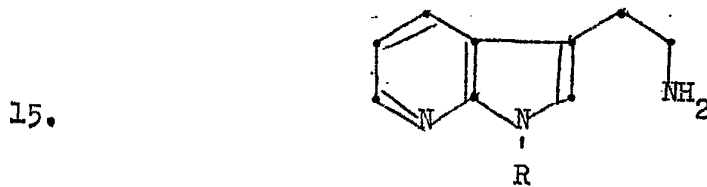
R^1 es metilo, etilo, o n-propilo;

X es oxo ó 2 átomos de hidrógeno; y

n es 1 ó 2,

5. por el método indólico de Fischer, opcionalmente en presencia de un catalizador ácido y, si se desea, se reduce un producto donde X es oxo; y, si se desea, se alquila un producto donde R es hidrógeno, sobre el nitrógeno indólico o antes o después de la etapa de reducción opcional para introducir el grupo de
10. alquilo o alilo (R); o

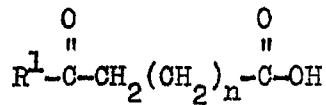
b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



en la que

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

20. con un cetoácido de la fórmula general:

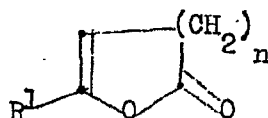


en la que

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

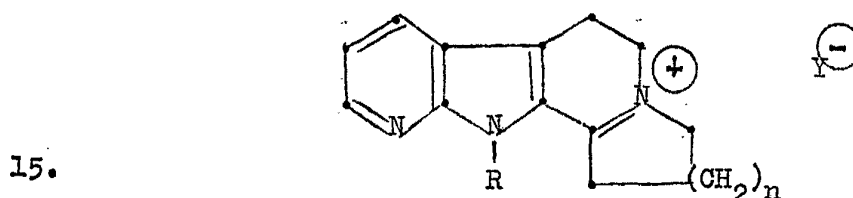
n es 1 ó 2,

o su derivado funcional, por ejemplo un derivado de enol-lactona de fórmula general



5. y se cicliza cualquier intermediario de cadena abierta, y, si se desea, el producto se reduce y, si se desea, se alquila un producto donde R es hidrógeno, sobre el nitrógeno indólico o antes o después de la etapa opcional de reducción para introducir el grupo de alquilo o de alilo (R):

10. c) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

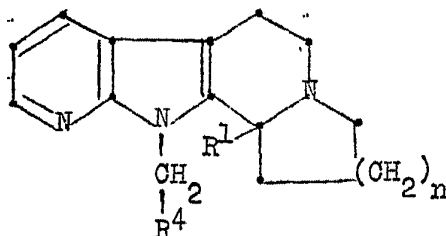


R es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o alilo,

20. con un reactivo (R^1MgX) de Grignard metílico, etílico, o n-propílico, o un reactivo (R^1Li) de litio metílico, etílico, o n-propílico para introducir el grupo (R^1) de metilo, etilo, o n-propilo;

d) se reduce un compuesto de la fórmula general

25.





en la que

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

n es 1 ó 2; y

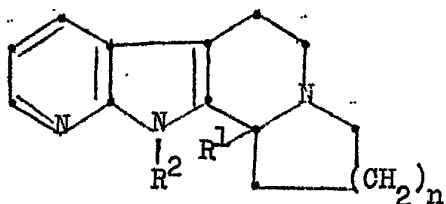
R^4 es un grupo de alquilo insaturado de 2 a 4 átomos de carbono;

5,

o

e) se oxida con un peroxiácido un compuesto de la fórmula general

10.



en la que

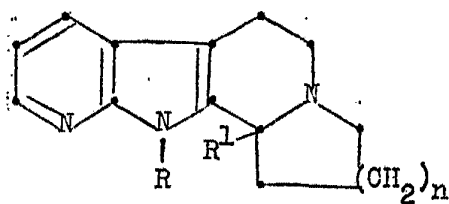
15. R^2 es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o alilo,

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

n es 1 ó 2; o

f) se resuelve una mezcla racémica de un compuesto de la fórmula general

20.



25.

en la que

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

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

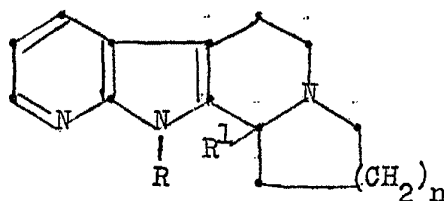


n es 1 ó 2; o

cualquiera de los productos de los procedimientos (a) a (h) anteriores en la forma de base libre se trata con un ácido aceptable farmacológicamente para formar la sal de adición de ácido del mismo aceptable farmacológicamente.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque particularmente cuando en la fórmula general X representa hidrógeno, respondiendo a la estructura

10.



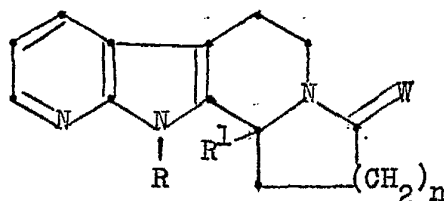
15. en la que

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

R¹ es metilo, etilo, o n-propilo; y

n es 1 ó 2;

20. se reduce un compuesto de la fórmula general



25.

en la que

R, R¹, y n son como se ha definido anteriormente

y W es oxo o azufre,

y, si se desea, un compuesto donde R es hidrógeno, se alquila

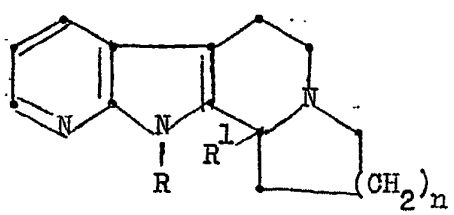


ce o antes o después de la etapa de alquilación.

4.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que así mismo particularmente para la preparación de un compuesto de la fórmula general, en que X representa

5. hidrógeno y responde a la estructura

10.



en la que

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

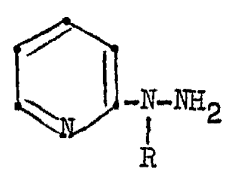
15.

R¹ es metilo, etilo, o n-propilo, y

n es 1 ó 2;

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

20.

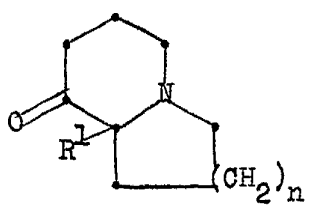


en la que

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

25.

con un compuesto de la fórmula general

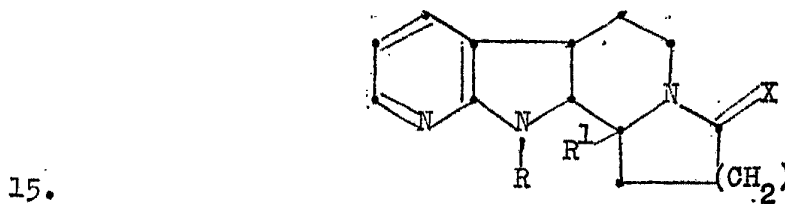


21 AGO. 1975

en la que

R^I y n son como se ha definido anteriormente, opcionalmente en presencia de un catalizador ácido, y, si se desea, un producto donde R es hidrógeno, se alquila sobre el 5. nitrógeno indólico para introducir el grupo de alquilo o de alilo (R).

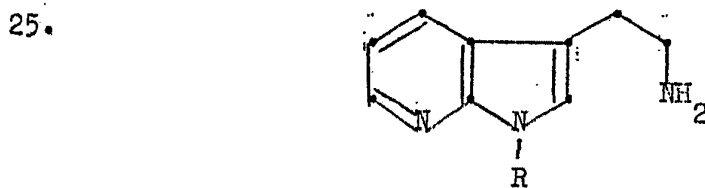
5.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que así mismo particularmente para la preparación de un compuesto de la fórmula general con la estructura 10. tura



en la que

X es dos átomos de hidrógeno u oxo,
R es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o alilo;
20. R^I es etilo, metilo, o n-propilo; y
n es 1 ó 2;

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

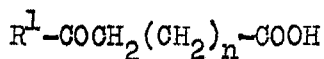


en la que



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

con un cetoácido de la fórmula general:



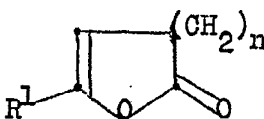
5.

en la que

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

o con la enol-lactona de la fórmula general:

10.



en la que

R^1 y n son como se ha definido anteriormente; y se

15.

ciclosa cualquier intermediario de cadena abierta y, si se desea, el producto se reduce, y, si se desea, se alquila el producto en el que R es hidrógeno, sobre el nitrógeno indólico o antes o después de la etapa de reducción opcional para introducir el grupo de alquilo o de alilo (R).

20.

6.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, caracterizado en que de un modo selectivo R y R^1 son, cada uno, metilo y n es 1 ó 2, o bien R es metilo, R^1 es etilo y n es 1; o bien R es etilo, R^1 es metilo y n es 1; o bien R es alilo; R^1 es metilo, y n es 1.

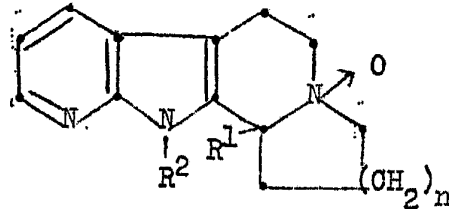
25.

7.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que especialmente para la preparación de un compuesto de la fórmula general



21 AGO 1950

5.



en la que

R es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o ali-
lo,

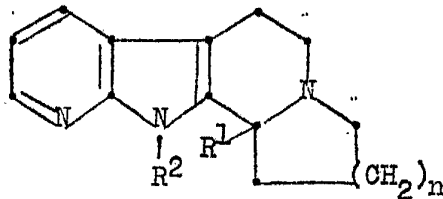
10.

R¹ es metilo, etilo, o n-propilo; y

n es 1 ó 2,

se oxida con un peroxiácido un compuesto de la fórmula gene-
ral:

15.

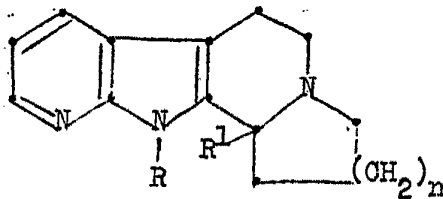


20.

8.- Procedimiento, según la reivindicación 7, ca-
racterizado en que de un modo selectivo, R y R¹ son, cada
uno, metilo y n es 1.

9.- Procedimiento, según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque de un modo especial se resuelve la mezcla
racémica de la fórmula general

25.



en la que



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

R¹ es metilo, etilo o n-propilo; y

n es 1 ó 2.

5.

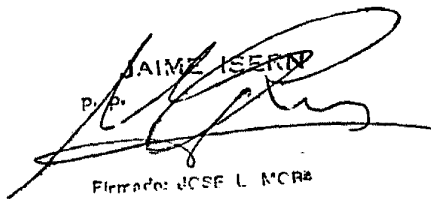
10.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos fusionados de 7-azaíndol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 72 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

10.

Madrid, a 21 Noviembre de 1975

p.a.

JAIMZ ISERN
P. P.

Firmado: JOSÉ L. MORA