



ESPAÑA

ES	449915	A1
FECHA DE PRESENTACION:		
16-7-76		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
596.851	17-7-1.975	ESTADOS UNIDOS

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D/AG1K	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS CETONAS.

**CONCORDIA**

71 SOLICITANTE (S)

ENDO LABORATORIES, INC.

30 MAR. 1977

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1000 Stewart Avenue, Garden City, New York, ESTADOS UNIDOS.

72 INVENTOR (ES)

Joel Berger, estadounidense.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

OF.

1

Esta invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevas cetonas que pueden ser formuladas y utilizadas en la forma descrita en la patente española nº 422.528.

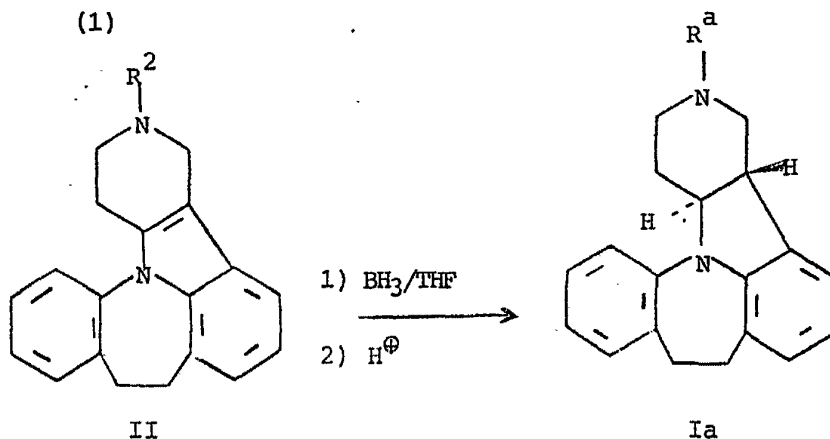
Síntesis de los compuestos

5

El material de partida para todos los compuestos de esta invención, el nor-compuesto Ic, se prepara indirectamente a partir de los precursores hexahidro II mediante la reacción (1). Este nor-compuesto Ic es después tratado como indican las reacciones (3) y (4) para obtener las cetonas de esta invención.

10

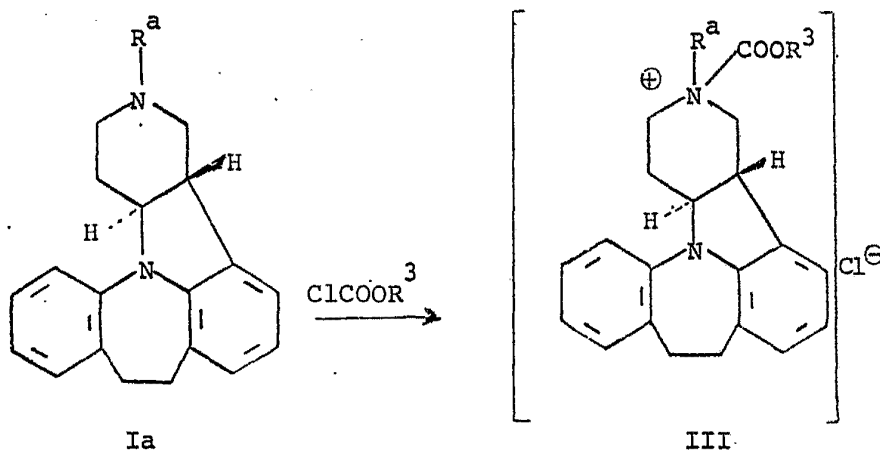
(1)



15

20

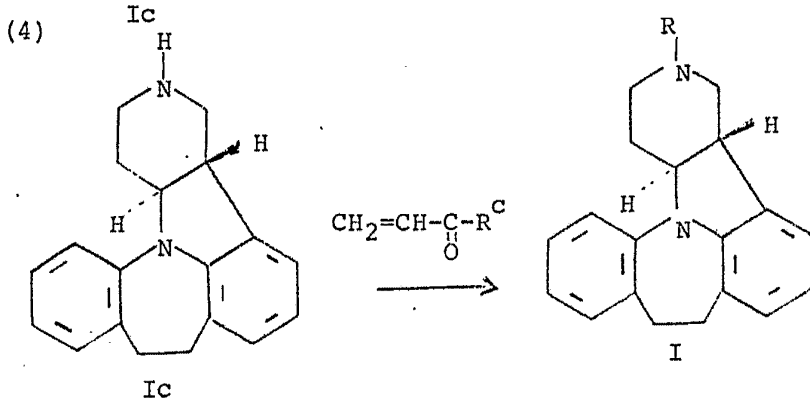
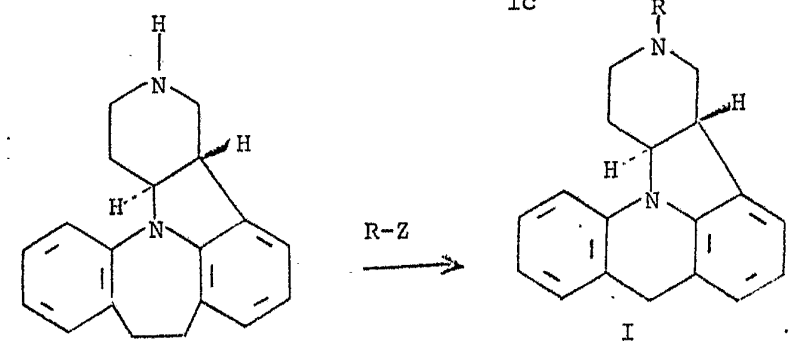
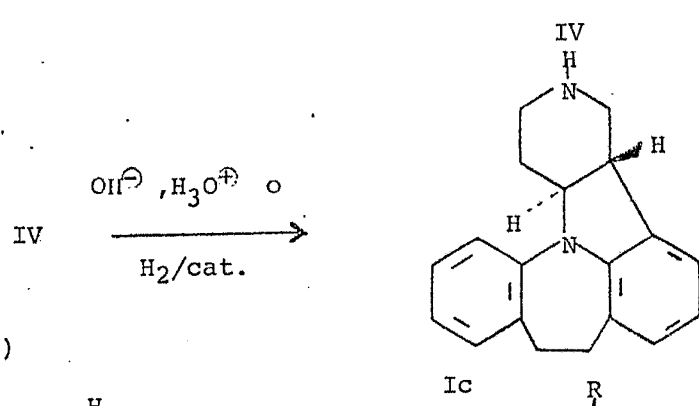
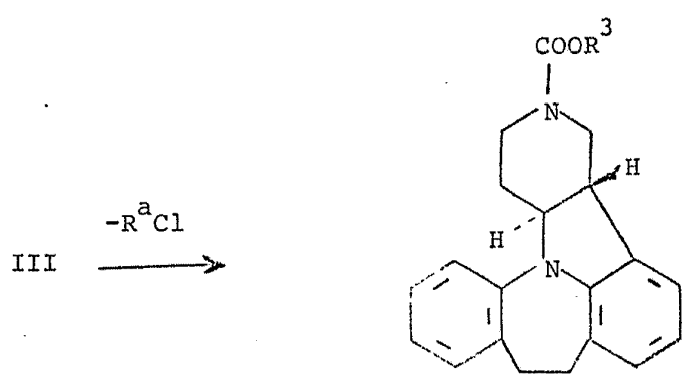
(2)



25

30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30



1 En las fórmulas anteriores, y siempre que se utilicen aquí, los símbolos tienen los siguientes significados:

$R^a$  es bencilo, bencilo sustituido en el anillo con metilo, metoxi o cloro; metilo, etilo o ciclopropilmetilo;

5  $R^2$  es igual que  $R^a$  o es  $-C-R^b$  donde



$R^b$  es fenilo, fenilo sustituido en el anillo con cloro, metilo o metoxi; hidrógeno, metilo o ciclopropilo;

$R^c$  es metilo o fenilo;

10 Z es -Cl, -Br, -I o  $-OS(O)_2R^2$ ;

$R^3$  es  $CH_3$ , fenilo o p-tolilo y

R es 3-oxobutilo, 4-oxopentilo o 3-oxo-3-fenilpropilo.

Materiales de partida

15 Las 1,2,3,4,8,9-hexahidropirido{4',3':2,3}indolo{1,7-ab}{1}benzazepinas de fórmula II pueden prepararse, por ejemplo, por el método descrito en las patentes estadounidenses de Hoffmann-La Roche citadas en la patente española n° 422.528; a saber, por N-nitrosación de iminodibencilo, reducción del producto a N-aminoiminodibencilo, condensación con una 4-piperidinona apropiadamente sustituida y ciclación con un ácido.

20 Las metil- y etil-hexahidropiridoindolobenzazepinas son compuestos de la técnica anterior; algunas otras hexahidropiridoindolobenzazepinas 3-sustituidas están descritas en la patente estadounidense 3.764.684, concedida el 9 de Octubre de 1973.

25 Los compuestos de fórmula II donde  $R^2$  es  $-C-R^b$  pueden ser preparados naturalmente por acilación convencional del correspondiente compuesto donde  $R^2$  es hidrógeno, empleando un agente acilante apropiado tal como un cloruro de acilo; alternatively, estos compuestos pueden ser obtenidos por condensación

30 de N-aminoiminodibencilo con una 1-acil-4-piperidona apropiada.

1      Reacción (1)

5      La reducción de los precursores hexahidro a los com-  
puestos octahidro se lleva a cabo de la mejor forma posible  
con un exceso de 4 a 5 veces de complejo de hidruro de boro/  
tetrahidrofurano, a una temperatura tan baja como 0°C o tan  
alta como la temperatura de reflujo del tetrahidrofurano. La  
reducción con el complejo  $BH_3/THF$  no solamente reduce al do-  
ble enlace indólico del precursor hexahidro sino que también  
reduce a cualquier grupo carbonilo del grupo  $R^2$ . El poder re-  
ductor del reactivo hidruro de boro/tetrahidrofurano puede  
10      ser aumentado todavía más por dilución con un éter de punto  
de ebullición más alto, por ejemplo diglima, que permite  
efectuar la reacción a una temperatura más alta, habitualmen-  
te no superior a 100-110°C. Después la mezcla de reacción  
15      se acidula con ácido clorhídrico alrededor de 4-10M, se ca-  
lienta a 100°C, se deja enfriar y se neutraliza con sosa  
cáustica. El producto puede ser recuperado por cualquier mé-  
todo adecuado, como extracción, evaporación seguida de extrac-  
ción, conversión en una sal de adición, etc.

20      La formación por el procedimiento de esta invención  
de las octahidroindolobenzazepinas en las que los anillos B  
y C constituyen un radical indolina no solamente es nueva  
sino también totalmente inesperada, especialmente a la vista  
de los resultados de un reciente estudio de la reacción de  
25      los indoles con el diborano de Monti y colaboradores, Tetra-  
hedron 27, 3331 (1971).

30      Para los fines de esta memoria y reivindicaciones,  
los compuestos de esta invención serán denominados compues-  
tos trans para distinguirlos de los compuestos que tienen la  
configuración descrita en las patentes estadounidenses núms.

1 3.373.168 y 3.457.271. Sin embargo, esta denominación se uti-  
liza con el sobreentendido de que, si finalmente se demues-  
tra que esta atribución del isómero es incorrecta o que exis-  
te un isomerismo totalmente diferente, el término "trans" uti-  
5 lizado aquí todavía designará los compuestos que tienen la  
configuración de los compuestos específicamente descritos  
aquí. Por lo tanto, la configuración estérica de los compues-  
tos de esta invención puede caracterizarse como una configu-  
ración idéntica a la que resulta cuando el doble enlace  
10  $C_{4a}-C_{14a}$  es reducido con el complejo hidruro de boro/tetrahi-  
drofurano.

Serie de reacciones 2

Los compuestos de fórmula I donde R es H (fórmula Ic)  
no pueden ser producidos directamente por reducción con  
15  $BH_3/THF$  del correspondiente compuesto hexahidro; el compuesto  
hexahidro se recupera inalterado cuando se intenta reducir  
incluso con  $BH_3/THF$  en diglima. Por consiguiente, los compues-  
tos de fórmula Ic deben ser producidos a partir de compuestos  
de fórmula Ia de acuerdo con la serie de reacciones (2).

20 En la serie(2), el compuesto de fórmula Ia se hace  
reaccionar primero con un cloroformiato,  $ClCOOR^3$ . Esta reac-  
ción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida en-  
tre 20 y 110°C, preferiblemente entre 90 y 110°C, en un di-  
solvente orgánico inerte como benceno, tolueno o dioxano. La  
25 sal de amonio cuaternario III inicialmente producida por reac-  
ción con el cloroformiato no se aísla y la reacción transcurre  
hasta llegar al compuesto de fórmula IV. Este último com-  
puesto puede ser aislado aunque no es necesario. La hidrólisis  
del compuesto de fórmula IV para producir el compuesto  
30 Ie puede llevarse a cabo en un alcohol  $C_{1-5}$  que contiene 0-10%

1 de agua y un hidróxido de potasio, sodio, litio o calcio, a  
una temperatura comprendida entre 65 y 140°C. Alternativamen-  
te, puede llevarse a cabo en un ácido mineral acuoso (v.g.  
ácido acético o clorhídrico), a una temperatura comprendida  
5 entre 20 y 110°C. La hidrogenolisis, aplicable cuando R<sup>3</sup> es  
bencilo o bencilo sustituido, puede efectuarse a una presión  
de hidrógeno de 1-3 atmósferas, a una temperatura comprendi-  
da entre 30 y 60°C y un catalizador de platino, paladio o  
níquel Raney.

10 Reacción (3)

La reacción (3) es una reacción de alquilación con-  
vencional. El reactivo R-Z es una  $\omega$ -haloacetona (Z = Cl, Br o  
I) o una cetona con un grupo sulfonato terminal (Z = -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>).

15 La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico polar  
como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforami-  
da, acetona, metiletilcetona, metanol o etanol, en presencia  
de un carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalino-  
térreo o de una amina terciaria, por ejemplo piridina o trie-  
20 tilamina. Pueden utilizarse temperaturas de reacción compren-  
didas entre 0 y 100°C siendo el intervalo preferido de 20 a  
40°C.

Serie de reacciones (4)

25 La reacción (4) es una adición de Michael convencio-  
nal de la base Ic a través del sistema de enona conjugada  
(cetona  $\alpha$   $\beta$  -insaturada) del reactivo  $\text{CH}_2=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{R}^{\text{C}}$ . La reacción  
se lleva a cabo en condiciones similares a las de la reacción  
(3), a excepción de que no hay necesidad de agregar una base  
a la mezcla de reacción ya que durante la misma no se libera  
30 ningún ácido.

1 Sales

Los ácidos farmacéuticamente adecuados representati-  
vos de los que pueden ser utilizados para formar las sales  
de adición de ácido de esta invención son los siguientes:  
5 clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico,  
nítrico, maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, cítrico,  
pamoico, succínico, metanosulfónico, 1,2-etanodisulfónico,  
2-naftalensulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicí-  
lico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citra-  
10 cónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicóli-  
co, p-aminobenzoico, glutámico y toluensulfónico.

Estereoisómeros

Todos los compuestos de fórmula I contienen como míni-  
mo dos centros asimétricos, resultantes de la reducción del  
15 sistema  $\Delta^{4a,14a}$  al sistema trans-fusionado. La invención in-  
cluye tanto el racemato como los enantiómeros individuales.

EJEMPLOS

La preparación de los compuestos de esta invención  
es ilustrada mediante los siguientes ejemplos, donde todas  
20 las partes, proporciones y porcentajes se dan en peso salvo  
indicación en contrario.

EJEMPLO 1

(±)-4-(Trans-1,2,3,4,4a,8,9,14a-octahidropirido{4',3':2,3}-  
25 indolo{1,7-ab}{1}benzazepin-3-il)-2-butanona

Se añaden 2,3 g de metilvinilcetona a una solución de  
8,3 g de (±)-trans-1,2,3,4,4a,8,9,14a-octahidropirido{4',3':  
2,3}indolo{1,7-ab}{1}benzazepina en 400 ml de etanol. Se de-  
ja que la mezcla permanezca a la temperatura ambiente duran-  
te 4 días después de los cuales se añaden 2,6 g más de metil-  
30 vinilcetona. Esta mezcla se deja en reposo a la temperatura

1 ambiente durante 3 días y después se filtra, se evapora a se-  
quedad a vacío y se tritura con pentano. El sólido resultan-  
te se recristaliza en etanol para dar 9 g del compuesto del  
título, p.f. 102,5°C.

5

EJEMPLO 2

(±)-5-(Trans-1,2,3,4,4a,8,9,14a-octahidropirido{4',3':2,3}in-  
dolo{1,7-ab}{1}benzazepin-3-il)-2-pentanona

10

Se añaden 3,6 g de yoduro potásico en 12 ml de trie-  
tilamina a una solución de 5,5 g de (±)-trans-1,2,3,4,4a,8,9,  
14a-octahidropirido{4',3':2,3}indolo{1,7-ab}{1}benzazepina en  
50 ml de dimetilformamida, seguido de la adición de 3,7 g de  
etilencetal de 5-cloro-2-pentanona. La mezcla se calienta a  
62°C aproximadamente, durante 20 horas. Después la mezcla se  
vierte en agua, se extrae con benceno y se cromatografía a  
15 través de alúmina básica para eliminar la benzazepina de par-  
tida residual. El cetal resultante se disuelve en éter. Se  
hace borbotear HCl gaseoso a través de esta solución para  
precipitar el hidrocioruro del compuesto del título. Por re-  
cristalización en etanol se obtienen 350 mg del hidrocioruro  
del compuesto del título, p.f. 258-259°C (desc.).

20

EJEMPLO 3

(±)-3-(Trans-1,2,3,4,4a,8,9,14a-octahidropirido{4',3':2,3}in-  
dolo{1,7-ab}{1}benzazepin-3-il)propiofenona

25

Se suspenden 5,5 g de (±)-trans-1,2,3,4,4a,8,9,14a-  
octahidropirido{4',3':2,3}indolo{1,7-ab}{1}benzazepina, 3,6 g  
de yoduro potásico, 6,5 ml de trietilamina y 4,2 g de β-clo-  
ropropiofenona en 100 ml de dimetilformamida y se calienta a  
60°C durante 2 horas. Se deja enfriar la mezcla a la tempera-  
tura ambiente, se vierte en 200 ml de agua y se extrae con  
30 benceno. La capa bencénica se lava con agua, se seca sobre

1 carbonato potásico, se filtra y se evapora a sequedad a va-  
cío. El aceite resultante se recoge en éter y se convierte en  
el hidrocioruro como en el ejemplo anterior, dando así 6,7 g  
del hidrocioruro del compuesto del título, p.f. 279°C (desc.).

5 Datos biológicos

Los compuestos de esta invención presentan actividad  
analgésica y efectos sedantes-tranquilizantes. La actividad  
analgésica se pone de manifiesto por el ensayo de las convul-  
siones causadas por fenilquinona (CCP) y los efectos sedan-  
tes-tranquilizantes se ponen de manifiesto en los resultados  
10 de la selección de roedores. Los procedimientos utilizados  
son los siguientes:

Selección primaria de roedores

Disminución de la actividad locomotora (D.A.L.)

15 Resultados dados en mg/kg p.o./ratón.

Este síntoma de reacción se mide subjetivamente obser-  
vando como se comporta un animal cuando se saca de una jaula  
de observación y se coloca sobre la parte superior de una  
20 mesa. Los animales no tratados comienzan inmediatamente una  
exploración activa de sus alrededores. Los animales que han  
recibido un compuesto depresor presentan una respuesta gradual-  
mente decreciente a un nuevo ambiente. El grado de estimula-  
ción que debe efectuar el observador para producir una loco-  
moción activa se clasifica de acuerdo con una escala arbitra-  
ria. Esta oscila entre una puntuación de -1 cuando solamente  
25 se requiere un ligero toque del cuerpo del animal hasta una  
puntuación de -4 cuando el animal no responde o responde de  
forma mínima a la aplicación de un estímulo doloroso (pre-  
sión en la base de la cola). La DE<sub>50</sub> es la dosis oral que  
30 produce una disminución evidente de la actividad locomotora

1 (con una puntuación de -1 como mínimo). Unos grupos de 5 ra-  
tones reciben unas dosis orales decrecientes a intervalos  
de 0,5 log (300, 100, 30... etc) hasta que desaparecen los  
5 efectos de conducta. La disminución de la actividad locomoto-  
ra indica una actividad depresora del sistema nervioso cen-  
tral en general.

Ptosis (Pto.)

Resultados dados en mg/kg p.o./ratón.

10 Se utiliza el grado de cierre de los párpados como  
medida de la depresión del sistema nervioso central. Se saca  
un animal de su jaula de observación y se deja permanecer  
fuera de la jaula durante 30 segundos. Al cabo de este tiem-  
po se realiza una clasificación del grado de cierre de los  
15 párpados según una escala arbitraria. La ptosis pasiva, es  
decir, cierre del ojo, que puede ser invertida temporalmente  
por manipulación, indica en general una actividad sedante de  
un compuesto psicotrópico. (La ptosis activa, es decir, cie-  
rre de los párpados que permanece inalterado cuando se mani-  
pula, generalmente sugiere una actividad de bloqueo adrenér-  
20 gico. Se trata de un fenómeno observado relativamente con  
poca frecuencia). En el caso de los compuestos de esta inven-  
ción solamente se observó ptosis pasiva, para la cual se dan  
los valores DE<sub>50</sub>.

Catálepsia (Cat.)

25 Resultados dados en mg/kg p.o./ratón.

30 Se utiliza la capacidad de un animal para permanecer  
en una posición anormal como otra indicación de la actividad  
depresora del sistema nervioso central. Se saca un animal ex-  
perimental de su jaula de observación y se coloca de manera  
que sus patas traseras se encuentren sobre una mesa y sus pa-

1       tas delanteras descansen sobre una pared de la jaula de ob-  
servación. Si un animal mantiene esta posición durante 10  
segundos como mínimo, se considera que presenta comportamien-  
to cataléptico.

5       La actividad analgésica de los compuestos de esta invención  
se determina convenientemente en el ensayo de contorsiones  
causadas por la fenilquinona, como se describe a continua-  
ción:

Contorsiones causadas por la fenilquinona (C.C.P.) (P.Q.W.)

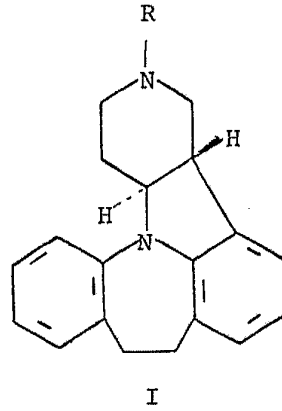
10       Resultados dados en mg/kg p.o./ratón.

      Unos grupos de 10 ratones como mínimo reciben 2,5 mg/  
kg de fenil-p-benzoquinona por vía intraperitoneal, 30 minu-  
tos después de la administración oral de dosis graduadas de  
la sustancia de ensayo. Para cada compuesto se utilizan dos  
15       o más niveles de dosis. Con fines de puntuación, una "con-  
torsión" se define como estiramiento, torsión de una pata  
trasera hacia adentro o contracción del abdomen. El número  
total de contorsiones para cada animal, animales tratados  
y de control unos junto a otros, se cuenta durante un inter-  
20       valo de tiempo de 30 minutos. Para cada compuesto sometido  
a este ensayo de selección se registra una DE<sub>50</sub>, calculada  
sobre la base del porcentaje de animales a cada nivel de do-  
sis que presentan un 50 % o menos del número promedio de las  
contorsiones de los animales de control. El ensayo C.C.P.  
25       (P.Q.W.) es ampliamente utilizado como indicador de la acti-  
vidad analgésica potencial en el hombre, especialmente para  
sustancias no narcóticas.

      Los resultados obtenidos con los compuestos de esta  
invención se encuentran en la siguiente tabla, donde se uti-  
30       lizan la codeína y clorpromazina como patrones de compara-

1

ción.



5

10

<u>Compuesto</u>	<u>D.A.L.</u>	<u>Cat.</u>	<u>Pto.</u>	<u>DL<sub>50</sub></u>	<u>C.C.P.</u>
I, R = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	8	5,6	7,1	324	1,25
I, R = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	2,6	4,4	1,3	324	1,4
sal hidrocioruro					

15

I, R = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_5$	200	300	20	324	26
sal hidrocioruro					

20

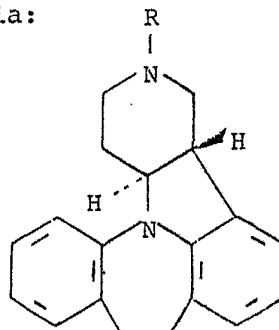
clorpromazina (HCl)	5	6	6	-	-
fosfato de codeína	-	-	-	-	19

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

25

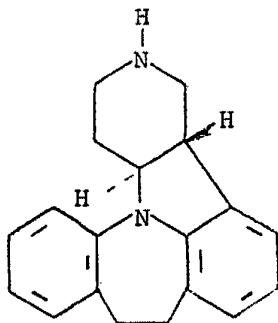
1. Un procedimiento para la preparación de nuevas cetonas de fórmula:



30

1 que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

5



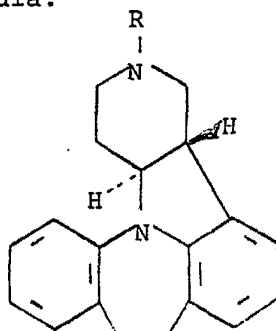
10

con un compuesto de fórmula R-Z, donde  
R es 3-oxobutilo, 4-oxopentilo o 3-oxo-3-fenilpropilo y  
Z es -Cl, -Br, -I o -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, donde R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>, fenilo o  
p-tolilo.

15

2. Un procedimiento para la preparación de nuevos  
compuestos de fórmula:

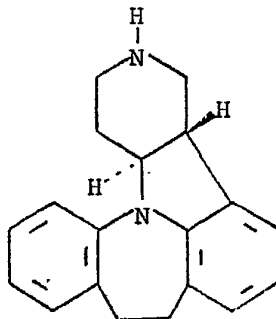
20



25

que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

30



1 con un compuesto de fórmula  $\text{CH}_2=\text{CH}-\underset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-\text{R}^{\text{C}}$ , donde

R es 3-oxobutilo o 3-oxo-3-fenilpropilo y  
R<sup>C</sup> es metilo o fenilo.

5 3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2, que comprende además la etapa de convertir el producto de dichos procedimientos en una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS CETONAS.

Todo tal y como queda descrito en la presente memoria descriptiva que consta de quince páginas mecanografiadas.

15

Madrid, 16 de Julio de 1.976

BERNARDO UNGERÍA  
P.º



20

25

30