



ESPAÑA

COMO DIVISIONAL DE
LA SOLICITUD DE PATENTE Nº 432.646 del
5.12.74

ES	451600	AI
FECHA DE PRESENTACION		
16.9.76		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
422.613 522.145	6.12.73 8.11.74	estadounidenses II
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	
75 TITULO DE LA INVENCION		
UN METODO DE PREPARACION DE NUEVOS PIRIDOINDOLES.		
71 SOLICITANTE (S)		
ENDO LABORATORIES, INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1000 Stewart Avenue, Garden City, New York 11530, Estados Unidos.		
72 INVENTOR (ES)		
Joel Gilbert BERGER de nacionalidad estadounidense.		
73 TITULAR (ES)		
El mismo solicitante.		
74 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.		

POOR
QUALITY

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

Ciertos trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido [4,3-b]indoles son útiles como analgésicos y sedantes. Algunos también son útiles como tranquilizantes mayores (antipsicóticos) y/o tranquilizantes menores (ansiolíticos), relajantes musculares o hipotensores. Los compuestos de esta invención se preparan por reducción con borano/tetrahidrofurano de precursores $\Delta^{4a,9b}$ -tetrahidro, seguido si es necesario de desalquilación, alquilación y/o acilación/reducción.

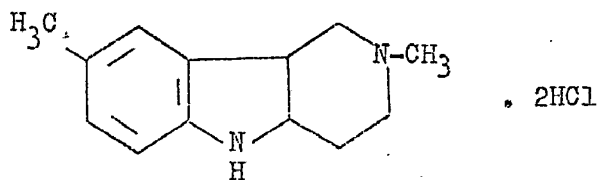
10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a 2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido [4,3-b]indoles farmacéuticamente útiles.

Barkov y colaboradores, patente estadounidense 3.657.254, describen el compuesto de fórmula:

15



20

que, de acuerdo con la nomenclatura IUPAC, es el 2,8-dimetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido [4,3-b]indol. Debido al método de producción, los átomos de hidrógeno unidos a los carbonos en las posiciones 4a y 9b están en relación cis. La patente indica que el compuesto tiene efectos psicotrópicos,

25

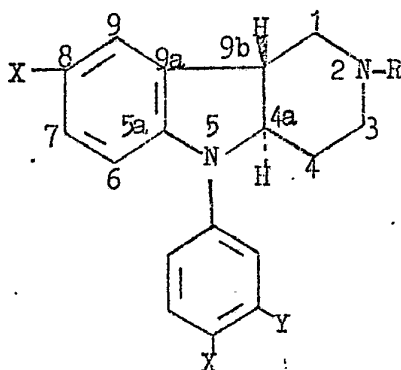
específicamente neurolépticos, antidepresivos y energizantes,

1 y que el mecanismo de acción es por bloqueo adrenérgico.

Heath-Brown, Chem. Ind. (Londres) pág. 1595-6,
1969, describe el hidrocloreto de 2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
2-metil-5-fenil-1H-pirido[4,3-b]indol. Los átomos de hidró-
5 geno unidos a los carbonos de las posiciones 4a y 9b están
en relación cis uno con respecto a otro, debido al método
de reducción usado (Na/NH₃ líquido). En la referencia no se
describe ninguna utilidad de este compuesto.

COMPENDIO DE LA INVENCION

10 Esta invención se refiere a una clase de nuevos trans-
2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indoles de fórmula:



15

20 y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde los hidróge-
nos unidos a los átomos de carbono en las posiciones 4a y 9b
están en relación trans uno con respecto a otro y donde:
cuando Y es -H, X es -H, -Cl, -Br, -CH₃, -terc-C₄H₉ o -OCH₃ y
cuando Y es -CF₃, X es -H; y

25

R es hidrógeno; 3-cloro-2-butenilo; 2-bromoalilo; ben-
cilo; bencilo sustituido en el anillo con metilo, me-

1 toxi o cloro; fenetilo; 3-fenilpropilo; 3-fenilpropilo sustituido en el anillo con cloro, bromo o metoxi; furfurilo; 2-tenilo; alquilo C₁-C₅; alqueni-
lo C₃-C₅; alquinilo C₃-C₅; cinamilo; cinamilo sus-
5 tituido en el anillo con cloro, bromo o metoxi; 3-
fenil-2-propinilo; cicloalquilo C₃-C₇; cicloalquil-
metilo C₄-C₈; (metilciclopropil)metilo; (cis-2,3-di-
metilciclopropil)metilo; cicloalquenilmetilo C₆-C₈;
cicloalcadienilmetilo C₆-C₈; (2,3-dimetilcicloprop-
10 2-en-1-il)metilo; exo-7-norcarilmetilo; (cis-1,6-di-
metil-endo-3-norcaren-7-il)metilo; (4-metilbiciclo
[2.2.2]oct-1-il)metilo; (4-metilbiciclo[2.2.2]oct-2-
en-1-il)metilo; (biciclo[2.2.1]hept-2-il)metilo; (bi-
ciclo[2.2.1]hept-2-en-5-il)metilo; 1-adamantilmetilo
15 o 2-adamantilmetilo.

Los compuestos de Fórmula I son útiles como analgésicos y sedantes. Además, algunos son útiles como tranquilizantes mayores o menores y otros son útiles como relajantes musculares. Muchos son útiles como hipotensores, presumiblemente
20 a través del mecanismo de bloqueo adrenérgico.

Los compuestos preferidos de esta invención son los de Fórmula I donde:

X es hidrógeno o bromo,
y los compuestos de Fórmula I donde:
25 R es hidrógeno, 3-cloro-2-butenilo, fenetilo, furfurilo, 2-

1 tenilo, alquilo C₁-C₅, alilo, propinilo, cicloalquilo C₃-C₅,
cicloalquilmetilo C₄-C₇, cicloalquenilmetilo C₇, (2,3-dime-
tilcicloprop-2-en-1-il)metilo, exo-7-norcarilmetilo, (4-me-
tilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)metilo, (4-metilbiciclo[2.2.2]oct-
5 2-en-1-il)metilo, 1-adamantilmetilo o 2-adamantilmetilo.

Naturalmente, los compuestos más preferidos de esta in-
vención son los de Fórmula I donde las dos variables X y R
se toman dentro de los valores establecidos en lo inmediatamen-
te anterior.

10 Todavía más preferidos son los compuestos de esta inven-
ción de Fórmula I donde:

X es hidrógeno o bromo e Y es hidrógeno

y los compuestos de Fórmula I donde:

R es hidrógeno, metilo, etilo, ciclobutilmetilo, ciclopentil-
15 metilo, exo-7-norcarilmetilo, 1-adamantilmetilo o 2-adamantil-
metilo.

Naturalmente, los compuestos más preferidos de esta in-
vención son los de Fórmula I donde las tres variables X, Y y
R se toman entre las indicadas inmediatamente antes.

20 Los compuestos más preferidos de Fórmula I son:

(1) trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-1H-pirido[4,3-b]in-
dol porque su actividad analgésica está separada de su acti-
vidad sedante por una diferencia en la dosis de 10 veces.

25 (2) y (3) trans-2-(1-adamantilmetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
5-fenil-1H-pirido[4,3-b]indol y trans-2-(2-adamantilme-

1 til)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]
indol, porque presentan una actividad tranquilizante me-
nor (ansiolítica) a dosis que no son sedantes. También
5 presentan una actividad tranquilizante mayor (antipsi-
cótica).

(4) trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-(exo-7-norcarilmetil)-5-
fenil-1H-pirido [4,3-b]indol, debido a su potencia para
reducir la actividad locomotora.

..... (5), (6), (7), y (8) trans-2-etil-, trans-2-(ciclobutilmetil)-
10 y trans-2-(ciclopentilmetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-
fenil-1H-pirido [4,3-b]indol y trans-8-bromo-5-(4-bromo-
fenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-1H-pirido [4,3-b]
indol debido a su actividad tranquilizante mayor (antipsi-
cótico).

15 La invención comprende las composiciones farmacéuticas
constituídas esencialmente por un vehículo farmacéuticamente
adecuado y medios para producir un efecto analgésico seleccio-
nados entre los compuestos de Fórmula I y un método para produ-
cir un efecto analgésico en un animal de sangre caliente que
20 consiste en administrar una cantidad efectiva de un compuesto
analgésico de Fórmula I. La invención también incluye proce-
dimientos para preparar los compuestos de Fórmula I, descritos
más adelante.

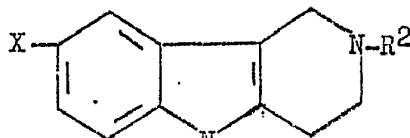
DESCRIPCION DE LA INVENCION

25 Síntesis de los compuestos

Todos los compuestos de Fórmula I pueden ser preparados

1 por una o más de las reacciones o serie de reacciones (1) a
5 (4).

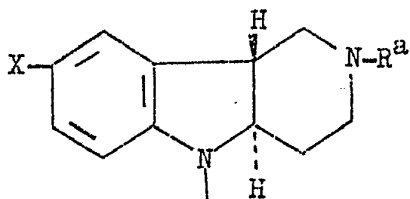
(1)



(1) BH_3/THF
(2) H^+

(II)

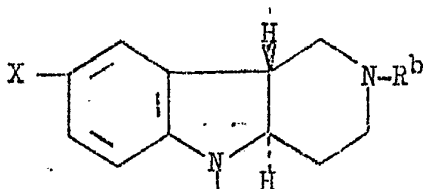
10



(Ia)

15

(2)



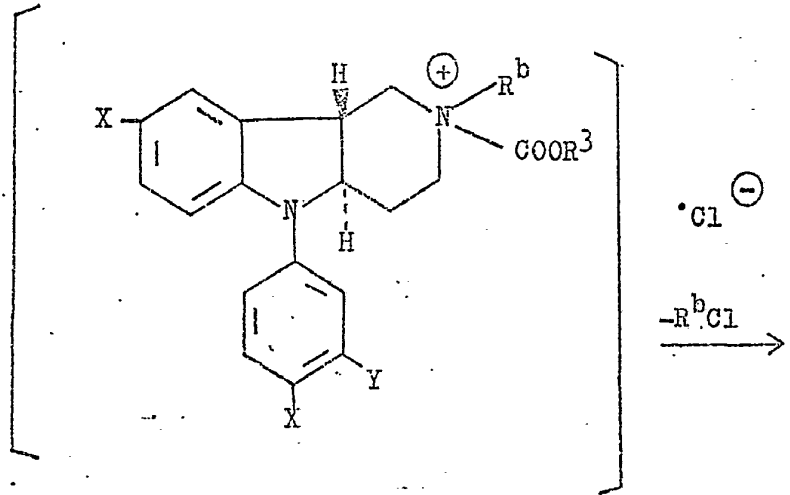
ClCOOR^3

(Ib)

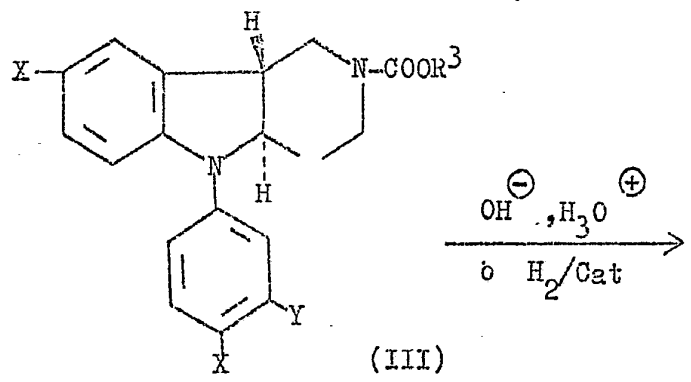
25

1

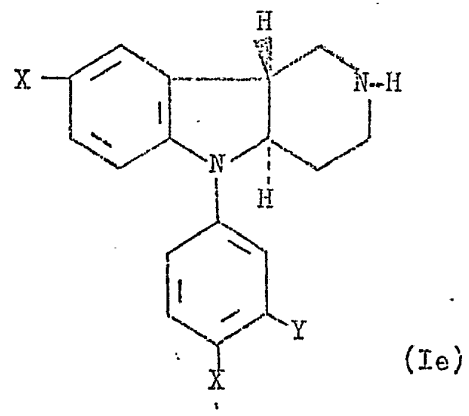
5



10



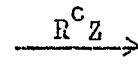
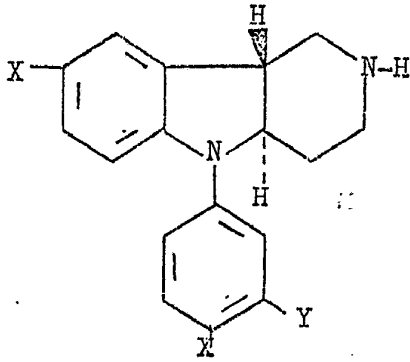
15



25

1

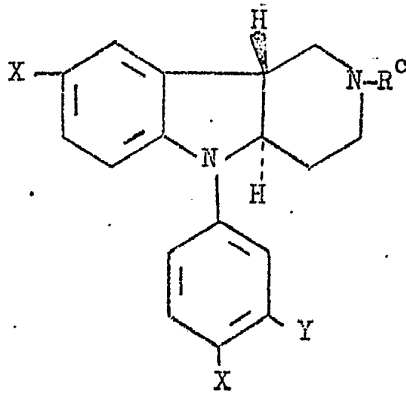
(3)



(Ie)

5

10

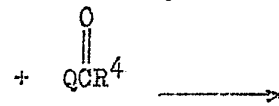
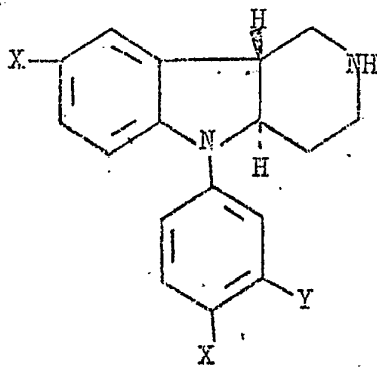


(Ic)

15

20

(4)



(Ie)

25

1

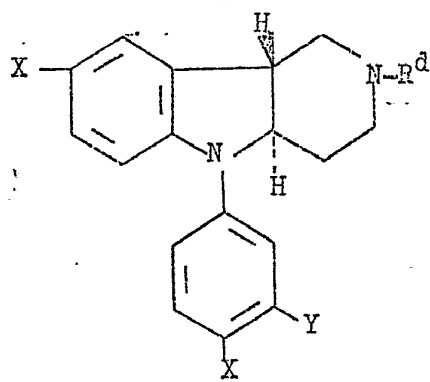
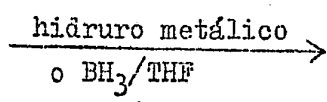
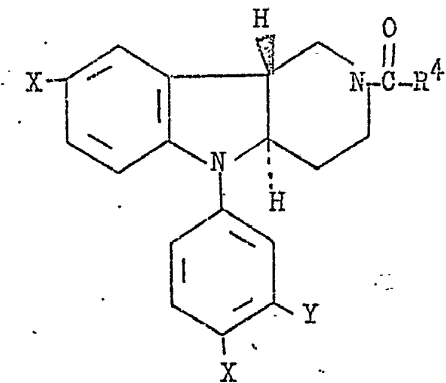
5

10

15

20

25



En las fórmulas anteriores, y siempre que se usen aquí:

R^a es bencilo; bencilo sustituido en el anillo con metilo, metoxi o cloro; fenetilo; 3-fenilpropilo; 3-fenilpropilo sustituido en el anillo con cloro, bromo o metoxi; furfurilo; 2-tenilo; alquilo C_1-C_5 ; cicloalquilo C_3-C_7 ; cicloalquilmetilo C_4-C_8 ; (metilciclopropil)metilo; (cis-2,3-dimetilciclopropil)metilo; oxo-7-norcarilmetilo; (4-metilbicyclo [2.2.2] oct-1-il)metilo; (bicyclo [2.2.1] hept-2-il)metilo; 1-adamantilmetilo o 2-adamantilmetilo;

- 1 R^2 es igual que R^a o es $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-R^7 \end{array}$
donde R^7 es el mismo que R^4 , con exclusión de alquinilo C_2-C_4 , 2-cloro-1-propenilo, 1-bromovinilo y cis-1,6-dimetil-endo-3-norcaren-7-ilo;
- 5 R^b es metilo; etilo; bencilo; bencilo sustituido en el anillo con cloro, metilo o metoxi; o ciclopropilmetilo;
- R^3 es alquilo C_1-C_4 ; vinilo; bencilo p-clorobencilo; p-metilbencilo; p-metoxibencilo o fenilo;
- 10 R^c es el mismo que R, con exclusión de hidrógeno, terc-butilo y ciclopropilo;
- R^4 es 2-cloro-1-propenilo; 1-bromovinilo; fenilo; clorofenilo; metilfenilo; metoxifenilo; bencilo; fenetilo; fenetilo sustituido en el anillo con cloro, bromo o metoxi; 2-furilo; 2-tienilo; hidrógeno; alquilo C_1-C_4 ; alquenilo C_2-C_4 ; alquinilo C_2-C_4 ; cicloalquilo C_3-C_7 ; metilciclopropilo; cicloalquenilo C_5-C_7 ; cicloalcadienilo C_5-C_7 ; 2,3-dimetilcicloprop-2-en-1-ilo; exo-7-norcarilo; cis-1,6-dimetil-endo-3-norcaren-7-ilo; 4-metilbiciclo[2.2.2]oct-1-ilo; biciclo[2.2.1]hept-2-ilo; 4-metilbiciclo[2.2.2]oct-2-en-1-ilo; biciclo[2.2.1]hept-2-en-5-ilo; 1-adamantilo o 2-adamantilo;
- 15 R^d es el mismo que R, con exclusión de hidrógeno, 3-cloro-2-butenilo; 2-bromoalilo; terc-butilo; alquenilo C_3-C_5 ; alquinilo C_3-C_5 ; cinamilo; cinamilo sustituido en el anillo con cloro, bromo o metoxi; 3-fenil-2-propinilo; cicloalquilo C_3-C_7 y cicloalcadienilmetilo C_6-C_8 ;
- 20
25

1 con la condición, sin embargo, de que cuando el agente reductor en la serie de reacciones (4) es BH_3/THF , también están
excluidos los siguientes sustituyentes:

5 cicloalquenilmetilo C_6-C_8 ; (2,3-dimetilcicloprop-2-en-1-il)metilo; (cis-1,6-dimetil-endo-3-norcaren-7-il)metilo;
(4-metilbicyclo[2.2.2]oct-2-en-1-il)metilo y (bicyclo
[2.2.1]hept-2-en-5-il)metilo;

pero, cuando el agente reductor en la serie de reacciones (4) es un hidruro metálico; también está excluido el sustituyente
10 (cis-2,3-dimetilciclopropil)metilo;

Q es -Cl, -Br, alcoxi C_1-C_4 ; $R^4-\overset{O}{\parallel}C-O-$; $R^5-\overset{O}{\parallel}C-O-$ o $R^6C-\overset{O}{\parallel}C-O-$;

R^5 es diferente de R^4 y es alquilo C_1-C_4 , con la condición de que, cuando R^4 es hidrógeno, R^5 es metilo;

15 R^6 es alquilo C_1-C_4 ;

Z es -Cl; -Br; -I; o $-OS(O)_2R^8$;

R^8 es CH_3 , fenilo o p-tolilo y

$R^C Z$ también puede ser $R^9OS(O)_2OR^9$, donde R^9 es alquilo C_1-C_4 .

Materiales de partida

20 La reacción (1) comienza con un 5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (Fórmula II). Cada una de las reacciones o serie de reacciones (2)-(4) comienza con un compuesto de Fórmula I y lo convierte en otro compuesto de Fórmula I.

25 Los materiales de partida de Fórmula II se preparan por la síntesis indólica de Fischer, una condensación catalizada

1 por los ácidos entre la 4-piperidona o una 4-piperidona 1-sus-
tituída y una 1,1-difenilhidrazina, de acuerdo con el procedi-
miento general descrito en la patente estadounidense
2.786.059 de Hörlein y en Hörlein, Chem. Ber. 87, 463 (1954)
5 seguida (en el caso de la 4-piperidona sin sustituir) por una
alquilación o acilación convencionales.

El compuesto 1,1-difenilhidrazina se encuentra en el
mercado. Las 1,1-difenilhidrazinas sustituídas pueden ser
preparadas por reacción de la correspondiente 1,1-diarilamina
10 con nitrito sódico y ácido clorhídrico en dimetilformamida a
unos 10°C para producir una N-nitrosodifenilamina, después
añadir el compuesto N-nitroso en tetrahidrofurano a una sus-
pensión de hidruro de litio y aluminio en éter seco bajo ni-
trógeno y mantener la temperatura a 25-35°C durante hora y
15 media aproximadamente. El procedimiento es análogo al descrito
para la preparación de N-amino-iminoámbencilo en Cohen y cola-
boradores, patente estadounidense 3.457.271.

Alternativamente, la N-nitrosodifenilamina puede ser
condensada directamente con la 4-piperidona sustituída ponien-
20 do en contacto los compuestos con cinc metálico en presencia
de ácido acético glacial y etanol y manteniendo la mezcla de
reacción a una temperatura de 20-25°C durante varias horas.
Después el líquido se separa del sólido y el líquido se pone
en contacto con un ácido fuerte a 50-80°C.

25 Las difenilaminas sustituídas pueden obtenerse por la

1 condensación catalizada por cobre de una anilina sustituida
con un halobenceno sustituido (síntesis de Ullman) o acetani-
lida sustituida con un halobenceno sustituido seguido de la
separación hidrolítica del grupo acetilo (síntesis de
5 Goldberg) o por la transposición de Chapman de un bencimida-
to de N,O-difenilo a una N,N-difenil-benzamida, seguida de se-
paración hidrolítica del grupo benzóilo. Tanto la síntesis de
Ullmann como la transposición de Chapman están revisadas por
Schulenberg y Archer en el volumen 14 de Organic Reactions,
10 John Wiley and Sons, New York, 1956.

A excepción de la 1-ciclopropil-4-piperidona y de la
1-terc-butil-4-piperidona, las 4-piperidonas N-sustituidas ne-
cesarias pueden prepararse simplemente por alquilación de 4-
piperidona o acilación/reducción del etilenacetal de 4-piperi-
15 dona seguido de hidrólisis en condiciones convencionales. El
siguiente procedimiento puede utilizarse para preparar la 1-
ciclopropil-4-piperidona:

Se agita a la temperatura ambiente durante 20 horas una
mezcla de 28,5 g de ciclopropilamina y 100 g de acrilato de
20 etilo y de la mezcla de reacción se separa por destilación
el 3,3'-(ciclopropilimino)dipropionato de dietilo, p.e. 122-
124° a 0,8 mm Hg. Se añade gota a gota una solución de 21,3 g
de este diéster en 30 ml de benceno a una suspensión enfriada
de 8,0 g de hidruro sódico en una mezcla de 150 ml de benceno
25 con 5 ml de etanol. Pronto se inicia una reacción exotérmica

1 que al principio requiere enfriamiento ocasional; después de
que cede el desprendimiento de calor, la mezcla de reacción
se deja en reposo a la temperatura ambiente durante la noche.
A la mañana siguiente se calienta en un baño de vapor duran-
5 te una hora, se enfría y se descompone con 20 g de ácido acé-
tico y 13,5 g de agua. Después de separar los sólidos por
filtración, la solución bencénica se lava con bicarbonato
acuoso, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a
sequedad. Enfriando el producto oleoso en el refrigerador du-
10 rante 3 días y triturando con hexano, se obtiene el 1-ciclo-
propil-4-oxo-3-piperidincarboxilato de etilo cristalino. Des-
pués de calentar a reflujo 17,8 g de este éster en 90 ml de
ácido clorhídrico 6N durante una hora, y llevando la solución
resultante a sequedad, el residuo sólido se tritura con alco-
15 hol isopropílico caliente para dar hidrocloruro de 1-ciclopro-
pil-1-piperidona, p.f. 209-210°.

La 1-terc-butil-4-piperidona puede ser preparada por el
procedimiento de Mistryukov, Aronova y Kucherov, Izvest. Akad.
Nauk. U.R.S.S., Otdel. Khim. Nauk. 1961, [véase Chem. Abstr.
20 55: 27310^d (1961)].

Reacción (1)

La reacción (1), reducción de los precursores tetrahidro
de Fórmula II a los compuestos hexahidro de Fórmula Ia, se lle-
va a cabo habitualmente en tetrahydrofurano con un exceso mo-
25 lar de 4 a 5 veces de complejo hidruro de boro/tetrahydrofu-

1 rano (BH_3/THF) a una temperatura tan baja como 0°C o tan alta
como la temperatura de reflujo del tetrahidrofurano. En algu-
nos casos es necesaria o conveniente una temperatura más alta
y el disolvente tetrahidrofurano se diluye o se sustituye por
5 un éter de punto de ebullición más alto tal como diglima o
dioxano. La temperatura de reacción generalmente no pasa de
 110°C . Después de la reducción, la mezcla se acidula, por
ejemplo con ácido-clorhídrico aproximadamente 4-10M, se ca-
lienta a unos 100°C , se deja enfriar y se neutraliza con
10 cáustica.

La reducción por BH_3/THF seguida de tratamiento con
ácido produce compuestos en los que los hidrógenos unidos a
los carbonos en las posiciones 4a y 9b están en relación
trans. Esto ha sido confirmado por cristalografía de rayos X
15 sobre el metoyoduro de (+)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-
fenil-1H-pirido [4,3-b]indol.

Serie de reacciones (2)

Los compuestos de Fórmula I donde R es H (Fórmula Ia)
no pueden ser producidos directamente por reducción con BH_3/THF
20 seguida de tratamiento con ácido del correspondiente com-
puesto tetrahidro; el compuesto tetrahidro se recupera inal-
terado en la reducción intentada incluso con BH_3/THF en digli-
ma. Por consiguiente, los compuestos de Fórmula Ie deben ser
producidos a partir de compuestos de Fórmula Ib de acuerdo
25 con la serie de reacciones (2).

1 En la serie (2), el compuesto de Fórmula Ib se hace
reaccionar primero con un cloroformiato ClCOOR^3 . Esta reac-
ción puede ser llevada a cabo a una temperatura comprendida
entre 20 y 110°C , preferiblemente 90 y 110°C , en un disol-
5 vente orgánico inerte como benceno, tolueno o dioxano. La
sal de amonio cuaternario inicialmente producida por reacción
con el cloroformiato no se aísla y la reacción transcurre has-
ta formar el compuesto de Fórmula III. Este último compuesto
puede ser aislado aunque no es necesario. La hidrólisis del
10 compuesto de Fórmula III para producir el compuesto Ie puede
llevarse a cabo en un alcohol C_{1-5} conteniendo 0-10 % de agua
y un hidróxido de potasio, sodio, litio o calcio, a una tempe-
ratura comprendida entre 65 y 140°C . Alternativamente, puede
ser efectuada en un ácido acuoso (v.g. ácido acético
15 o clorhídrico) a una temperatura comprendida entre 20 y 110°C .
La hidrogenolisis, aplicable cuando R^3 es bencilo o bencilo
sustituído, puede ser efectuada a una presión de hidrógeno
de 1-3 atmósferas, una temperatura comprendida entre 30 y
60 $^\circ\text{C}$ y un catalizador de platino, paladio o níquel-Raney.

20 Reacción (3)

 La reducción con BH_3/THF seguida de tratamiento con un
ácido por el método de la reacción (1) reduce no solamente
el doble enlace indólico del precursor tetrahidro sino tam-
bién cualquier grupo carbonilo y/o insaturación olefínica o
25 acetilénica del grupo R. Por consiguiente, los compuestos de

1 Fórmula I con grupos R reducibles deben ser preparados por
alquilación o acilación/reducción de los compuestos hexahidro
donde R es hidrógeno (Fórmula Ia) de acuerdo con la reacción
(3) y la serie de reacciones (4). Naturalmente, los compues-
5 tos que contienen grupos R no reducibles también pueden ser
preparados por estos métodos, excepto los compuestos donde R
es hidrógeno, terc-butilo o ciclopropilo.

La reacción (3) es una reacción de alquilación conven-
cional. El reactivo $R^C Z$ es un haluro orgánico ($Z = Cl, Br$ o
10 I), sulfato ($R^C Z = R^9 OS(O)_2 OR^9$) o sulfonato ($Z = -OS(O)_2 R^8$)
La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico polar
como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforami-
da, acetona, metil-etil-cetona, metanol o etanol, en presencia
de un carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalino-tér-
15 reo o de una amina terciaria, por ejemplo piridina o trietil-
amina. Pueden utilizarse temperaturas de reacción comprendidas
entre 0 y $100^\circ C$; el intervalo preferido es de 20 a $40^\circ C$.

Serie de reacciones (4)

La serie de reacciones (4) constituyen una acilación/re-
20 ducción convencional, el agente acilante QCR^4 es un haluro de
$$\begin{array}{c} O \\ || \\ Q-C-R^4 \end{array}$$

ácido ($Q = Cl, Br$), un éster ($Q = \text{alcoxi } C_{1-4}$), un anhídrido
$$\begin{array}{c} O \\ || \\ Q-C-O- \end{array}$$

25 ($Q = R^4-C-O-$), un anhídrido mixto ($Q = R^5-C-O-$ incluidos los
anhídridos mixtos con un éster de ácido carbónico

1

(Q = R $\overset{6}{\text{O}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-$). La acilación se efectúa en un disolvente orgánico tal como benceno, cloroformo o diclorometano a una temperatura de 0 a 80°C, preferiblemente 0 a 40°C. Cuando el

5

agente acilante es un haluro de ácido, hay presente una amina inorgánica o terciaria para reaccionar con el ácido liberado.

La reducción se lleva a cabo con un agente reductor convencional tal como hidruro de litio y aluminio en un disolvente etéreo, como tetrahidrofurano, glima o diglima, o hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio en un disolvente como benceno o tolueno, a una temperatura comprendida entre 30 y 100°C, preferiblemente 30 y 65°C. Glima y diglima son los nombres

10

triviales del éter dimetilico de etilenglicol y del éter dimetilico de dietilenglicol, respectivamente. Alternativamente,

15

puede utilizarse BH_3/THF como agente reductor esencialmente con los mismos disolventes y prácticamente bajo las mismas condiciones de reacción.

20

Los compuestos de Fórmula I donde R es (cis-2,3-dimetilciclopropil)metilo pueden prepararse por hidrogenación catalítica del correspondiente compuesto de Fórmula I donde R es (2,3-dimetilcicloprop-2-en-1-il)metilo a temperaturas comprendidas entre 20 y 50°C.

25

Los ácidos farmacéuticamente adecuados representativos que pueden ser utilizados para preparar las sales de adición de ácido de esta invención son los siguientes: clorhídrico,

1 bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, malei-
co, fumárico, benzoico, ascórbico, cítrico, pamoico, succíni-
co, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico,
5 tartárico, salicílico, glucónico, láctico, málico, mandélico,
cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, ita-
cónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico y toluensulfó-
nico.

Todos los compuestos de Fórmula I tienen por lo menos
dos centros asimétricos, resultantes de la reducción del
10 Δ^{4a9b} al sistema trans-fusionado. La invención incluye el ra-
cemato, así como los enantiómeros individuales. Además, si el
2-sustituyente incluye un grupo capaz de existir en formas
estereoisoméricas, todos los diastereoisómeros resultantes es-
tán también incluidos en esta invención.

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

20 EJEMPLO 1

Hidrocloreuro de (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-
fenil-1H-pirido[4,3-b]indol

25 A una solución de 180 ml de BH_3 1 molar en THF (0,18 mo-
les de BH_3) que se ha enfriado en un baño de hielo, se añade
una solución de 7,9 g (0,03 moles) de 2,3,4,5-tetrahidro-2-me-
til-5-fenil-1H-pirido[4,3-b]indol en 200 ml de THF recién cro-

1 matografiado, gota a gota y agitando durante 30 minutos en
atmósfera de nitrógeno. Después el baño de hielo se susti-
tuye por una mufla de calefacción y la mezcla se calienta a
reflujo durante 19 horas en atmósfera de nitrógeno. Se enfría
5 la mezcla y se evapora a vacío hasta formar un gel transpa-
rente. Después el gel se refluye en 75 ml de una mezcla 1:1
de ácido acético glacial y HCl 5N. Se obtiene una solución
parda clara transparente después de media hora aproximadamen-
te y se continúa refluendo durante un total de una hora. La
10 solución resultante se enfría a unos 50°C y se trata con so-
lución acuosa de NaOH al 50 % hasta basicidad, durante cuyo
tiempo la temperatura asciende a 80°C. La mezcla se enfría
de nuevo y el aceite púrpura claro se extrae en CHCl₃. La
mezcla se extrae de nuevo con CHCl₃, se combinan los extrac-
15 tos y se lavan con solución saturada de NaCl y después se se-
can sobre Na₂SO₄. Después el CHCl₃ se evapora a vacío, que-
dando un residuo oleoso púrpura que se recoge en unos 50 ml
de éter dietílico y algo de etanol. Se agrega HCl etéreo y
se obtienen 8,1 g de un polvo blanco verdoso pálido por
20 filtración y secado. Por recristalización en metanol se ob-
tiene 6,2 g del compuesto del título, p.f. 256-258°C.

Utilizando el correspondiente compuesto de Fórmula II
como material de partida y procediendo de forma similar a
la descrita en el Ejemplo 1, pueden prepararse los compues-
25 tos ilustrativos de Fórmula I dados en la Tabla I:

1

TABLA I

- (1) hidrocioruro de (+)-trans-2-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol, p.f. 249,5-251°C (desc.)
- 5 (2) (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-(4-metilbencil)-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol
- (3) (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol
- 10 (4) hidrocioruro de (+)-trans-2-terc-butil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol, p.f. 267°C (desc.)
- (5) (+)-trans-2-bencil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol
- (6) (+)-trans-2-(4-clorobencil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol
- 15 (7) (+)-trans-2-ciclopropil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol, p.f. 101-102°C
- (8) hidrocioruro de (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-isopropil-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol, p.f. 274°C (desc.)
- 20 (9) hidrocioruro de (+)-trans-8-bromo-5-(4-bromofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-1H-pirido [4,3-b]indol, p.f. 224°C (desc.)
- (10) (+)-trans-8-terc-butil-5-(4-terc-butilfenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-1H-pirido [4,3-b]indol
- 25 (11) (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-8-metoxi-5-(4-metoxi-

- 1 fenil)-2-metil-1H-pirido [4,3-b]indol
- (12) (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2,8-dimetil-5-(4-metilfenil)-1H-pirido [4,3-b]indol
- 5 (13) (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-8-metoxi-5-(4-metoxifenil)-2-pentil-1H-pirido [4,3-b]indol
- (14) (+)-trans-8-cloro-5-(4-clorofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-1H-pirido [4,3-b]indol
- (15) (+)-trans-8-cloro-5-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido [4,3-b]indol
- 10 (16) hidrocloreuro de (+)-trans-8-bromo-5-(4-bromofenil)-2-ciclopropil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido [4,3-b]indol, p.f. 236°C (desc.)
- (17) hidrocloreuro de (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-[3-trifluormetil]fenil]-1H-pirido [4,3-b]indol, p.f. 223,5°C (desc.)
- 15 (18) (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-isopropil-8-metoxi-5-(4-metoxifenil)-1H-pirido [4,3-b]indol.

EJEMPLO 2

20 (+)-Trans-2-(ciclobutilmetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol

25 Se suspenden 8,3 g (0,29 moles) de la sal hidrocloreuro de 2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol, preparada por condensación catalizada por ácido entre 4-piperidona y 1,1-difenilhidrazina, en 130 ml de CHCl₃ a los que se añaden 12,4 ml (0,090 moles) de trietilamina. Después de agitar

1 durante varios minutos, se obtiene la disolución y a con-
tinuación se añaden 3,6 g (0,030 moles) de cloruro de ci-
clobutanócarbonilo en 10 ml de CHCl_3 . La mezcla se calien-
ta a reflujo durante una hora, se deja enfriar a la tempe-
5 ratura ambiente, se lava con agua, se seca sobre K_2CO_3 ,
se filtra y se evapora a sequedad a vacío. El residuo oleo-
so se disuelve en benceno y se filtra a través de una co-
lumna de alúmina neutra. Dejando en reposo durante la noche
cristaliza el aceite, dando 8,2 g (0,025 moles) de 2-(ciclo-
10 butilcarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1H-pirido[4,3-b]
indol, p.f. 124°C .

Bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelven 8,2 g (0,025
moles) de la amida anterior en 130 ml de THF, que está re-
cien cromatografiado sobre alúmina neutra. Después la so-
15 lución se agrega a 160 ml de una solución 1M del complejo
 BH_3/THF en THF (0,160 moles de BH_3). La mezcla resultante
se calienta a reflujo durante unas 20 horas. El THF se sepa-
ra por destilación en un baño de vapor bajo atmósfera de ni-
trógeno. El residuo se enfría en un baño de hielo, después
20 se añaden 360 ml de una solución 1:1 de ácido acético gla-
cial y HCl 5N y la mezcla se calienta a reflujo durante
2 horas. Después la mezcla se vierte en un vaso de precipi-
tados rodeado de un baño de hielo y se alcaliniza por adi-
ción de NaOH acuosa. Al enfriar, comienza a solidificar el
25 residuo oleoso. La mezcla básica se extrae cinco veces con

1 CHCl₃. Los extractos combinados se lavan con agua hasta
que el agua es neutra frente al papel de tornasol, se
secan después con carbonato potásico, se filtran y se eva-
poran a sequedad a vacío. Rascando las paredes en un baño
5 de hielo, solidifica el residuo. Por recristalización en
etanol se obtienen 2,6 g del compuesto del título, p.f.
76,5-77°C.

Los compuestos de Fórmula I citados en la Tabla II
pueden ser preparados de forma similar, empleando el clo-
10 ruro de ácido apropiado en lugar del cloruro de ciclobu-
tanócarbonilo en la etapa de acilación y, cuando sea nece-
sario, en la etapa de reducción, utilizando una mezcla de
4-5 partes de diglima por cada parte de THF como medio de
reacción para alcanzar una temperatura de reflujo de 95-
15 105°C. Como indica la Tabla II, algunos de los compuestos
se recuperan en forma de su sal hidrocioruro, de manera
similar a la descrita en el Ejemplo 1.

TABLA II

- 20 (1) (+)-trans-2-(ciclopropilmetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
5-fenil-1H-pirido[4,3-b]indol, hidrocioruro, p.f. 276-
277°C
- (2) (+)-trans-2-(ciclopentilmetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
5-fenil-1H-pirido[4,3-b]indol, p.f. 76-77°C
- 25 (3) (+)-trans-2-(ciclohexilmetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
5-fenil-1H-pirido[4,3-b]indol, hidrocioruro, p.f. 273-

- 1 274°C (desc.)
- (4) (+)-trans-2-(1-adamantilmetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol, hidrocioruro, p.f. 270°C (desc.).
- 5 (5) (+)-trans-2-(furfuril)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol, hidrocioruro, p.f. 241°C (desc.)
- (6) (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2-(2-tenil)-1H-pirido [4,3-b]indol, hidrocioruro, p.f. 215°C (desc.)
- 10 (7) (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-isobutil-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol, p.f. 100-101,5°C
- (8) (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-[(4-metilbiciclo [2.2.2] oct-1-il)metil]-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol, hidrocioruro, p.f. 257°C (desc.)
- 15 (9) (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-(exo-7-norcarilmetil)-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol, hidrocioruro, p.f. 245-247°C (desc.)
- (10) (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-neopentil-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol, hidrocioruro, p.f. 241°C (desc.)
- 20 (11) (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-fenetil-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol, hidrocioruro, p.f. 250°C (desc.)
- (12) (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-[(trans-2-metilciclopropil)metil]-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol
- (13) (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-[(1-metilciclopropil)metil]-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol
- 25 (14) (+)-trans-2-(2-adamantilmetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-

- 1 fenil-1H-pirido [4,3-b]indol, hidrocloreuro, p.f. 288°C
(desc.)
- (15) (+) trans-2-(1-adamantilmetil)-8-cloro-5-(4-clorofe-
nil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido [4,3-b]indol
- 5 (16) (+)-trans-8-cloro-5-(4-clorofenil)-2-(ciclohexilmetil)-
2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido [4,3-b]indol
- (17) (+)-trans-2-(ciclobutilmetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
8-metil-5-(4-metilfenil)-1H-pirido [4,3-b]indol
- (18) (+)-trans-8-terc-butil-5-(4-terc-butilfenil)-2-(ciclo-
10 propilmetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido [4,3-b]
indol
- (19) (+)-trans-2-(2-adamantilmetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
8-metoxi-5-(4-metoxifenil)-1H-pirido [4,3-b]indol
- (20) (+)-trans-2-(1-adamantilmetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
15 8-metil-5-(4-metilfenil)-1H-pirido [4,3-b]indol
- (21) (+)-trans-2-(ciclopentilmetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
5-[3-(trifluormetil)fenil]-1H-pirido [4,3-b]indol.

EJEMPLO 3

20 (+)-Trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]
indol

Una solución de 22 g (0,2 moles) de cloroformiato de
etilo en 100 ml de benceno seco se agrega a una solución de
(+)-trans-2-ciclopropilmetil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fe-
25 nil-1H-pirido [4,3-b]indol (16 g de material crudo, preparado
como se ha descrito antes, 0,047 moles en teoría) en 400 ml

1 de benceno anhidro, con agitación. La mezcla resultante se
calienta a reflujo durante 3 horas. A medida que refluye la
mezcla, precipita un sólido blanquecino. Después de refluír,
5 la mezcla se enfría y se filtra para separar el precipitado
y a continuación el filtrado se evapora a sequedad a va-
cío, dando un aceite amarillo. Este aceite se disuelve en
400 ml de n-butanol, se añaden 40 g de lentejas de KOH y
la mezcla resultante se calienta a reflujo con agitación du-
rante una hora. Después de refluír, se enfría la mezcla y se
10 concentra a vacío. Se añaden agua y tolueno y la mezcla se
introduce en un embudo de separación. Se separa la capa to-
luénica y se lava con agua hasta que las aguas de lavado son
neutras frente al papel de tornasol. La capa toluénica se ex-
trae entonces cuatro veces con 125 ml de ácido tartárico 1M.
15 Los extractos combinados se lavan después una vez con éter,
se alcalinizan por adición de NaOH acuoso al 50 %, se enfría
y se extrae dos veces con 75 ml de CHCl_3 . El extracto en
 CHCl_3 se lava con agua hasta que el agua de lavado es neutra
frente al tornasol, se seca con K_2CO_3 , se filtra y se evapo-
20 ra a sequedad a vacío, dando 9,7 g de un aceite. Este se de-
ja en un frigorífico durante la noche y después se tritura
con hexano dando un sólido. Por recristalización en hexano,
se obtienen 4,9 g del compuesto del título, p.f. 94-94,7°C.

25 En lugar del material de partida 2-ciclopropilmetílico
del Ejemplo 3 puede utilizarse el correspondiente compuesto

1 2-metilico, 2-etílico, 2-bencílico, 2-metoxibencílico, 2-me-
tilbencílico o 2-clorobencílico. En lugar del cloroformiato
de etilo, puede emplearse cloroformiato de vinilo, cualquier
5 cloroformiato de alquilo C₃-C₄, cloroformiato de fenilo, clo-
roformiato de bencilo o cloroformiato de metil-, metoxi- o
cloro-bencilo.

Los compuestos representativos de la Tabla III pueden
prepararse de forma similar, empleando los materiales de par-
tida apropiados:

10

TABLA III

- (1) (+)-trans-8-bromo-5-(4-bromofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahi-
dro-1H-pirido [4,3-b]indol, hidrocioruro, p.f. 322°C
(desc.)
- 15 (2) (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-[3-(trifluorometil)fe-
nil]-1H-pirido [4,3-b]indol, hidrocioruro, p.f. 248,6-
249,8°C (desc.)
- (3) (+)-trans-8-cloro-5-(4-clorofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-pirido [4,3-b]indol
- 20 (4) (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-8-metoxi-5-(4-metoxi-
fenil)-1H-pirido [4,3-b]indol.

EJEMPLO 4

(+)-Trans-2-(3-cloro-2-butenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-
fenil-1H-pirido [4,3-b]indol, hidrocioruro

25

A una solución de 3 g (0,012 moles) de (+)-trans-2,3,4,-
4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol en 50 ml de

1 dimetilformamida se añaden 5 ml de trietilamina (0,040 moles).
Después se añaden 1,6 g de 1,3-dicloro-2-buteno (0,013 moles)
y la mezcla se agita durante 2 horas con formación de un pre-
cipitado blanco. Después la mezcla de reacción se vierte en
5 agua y se extrae con éter. El éter se lava varias veces con
agua, se seca con K_2CO_3 , se filtra y se evapora a sequedad a
vacío. El residuo se recoge en benceno y se cromatografía a
través de una columna de alúmina neutra. El aceite resultante
se recoge en éter anhidro, se añade HCl etéreo y se forma un
10 hidrocioruro sólido. Por recristalización en etanol se obtie-
nen 2,6 g del compuesto del título, p.f. $242^{\circ}C$ (desc.).

La Tabla IV es una lista de compuestos ilustrativos
de Fórmula I que pueden prepararse de manera similar emplean-
do el agente acilante apropiado en lugar del 1,3-dicloro-2-
15 buteno.

TABLA IV

- (1) (+)-trans-2-alil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-1H-piri-
do [4,3-b]indol, p.f. $68-68,5^{\circ}C$
- 20 (2) (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2-(2-propinil)-
1H-pirido [4,3-b]indol, p.f. $98-98,5^{\circ}C$
- (3) (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-(3-metil-2-butenil)-
5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol
- (4) (+)-trans-2-ciclopentil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-
1H-pirido [4,3-b]indol, hidrocioruro, p.f. $301,5^{\circ}C$, (desc.)
- 25 (5) (+)-trans-2-cicloheptil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-8-metoxi-

- 1 5-(4-metoxifenil)-1H-pirido [4,3-b] indol
- (6) (+)-trans-2-(2-bromoalil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-8-metil-5-(4-metilfenil)-1H-pirido [4,3-b] indol
- (7) (+)-trans-2-(trans-2-butenil)-8-cloro-5-(4-clorofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido [4,3-b] indol
- 5 (8) (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-8-metoxi-5-(4-metoxifenil)-2-neopentil-1H-pirido [4,3-b] indol
- (9) (+)-trans-2-(2-clorocinamil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-8-metil-5-(4-metilfenil)-1H-pirido [4,3-b] indol
- 10 (10) (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-(3-metoxicinamil)-5-fenil-1H-pirido [4,3-b] indol
- (11) (+)-trans-8-bromo-5-(4-bromofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-(3-fenil-2-propinil)-1H-pirido [4,3-b] indol
- (12) (+)-trans-8-cloro-5-(4-clorofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-(3-fenilpropil)-1H-pirido [4,3-b] indol.
- 15

EJEMPLO 5

(+)-Trans-2-[(3-ciclohexen-1-il)metil]-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-1H-pirido [4,3-b] indol, hidrocioruro

20 A una solución de 2,9 g de (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-1H-pirido [4,3-b] indol, (0,116 moles) en 30 ml de CHCl₃ se añaden 5 ml de trietilamina (0,040 moles) seguido de 0,126 moles de cloruro de 3-ciclohexen-1-carbonilo en 20 ml de CHCl₃. La solución resultante se calienta a reflujo durante la noche (aproximadamente 16 horas), se enfría, se lava primero con agua, después con solución acuosa diluida de HCl, des

25

1 pués de nuevo con agua hasta que el agua de lavado es neutra
frente al papel de tornasol. A continuación la solución se
seca sobre K_2CO_3 , se filtra y evapora a sequedad, dando 3,1 g
de (+)-trans-2 [(3-ciclohexen-1-il)carbonil]-2,3,4,4a,5,9b-he-
5 xahidro-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol.

En atmósfera de nitrógeno, la amida anterior (3,1 g,
0,0088 moles) disuelta en 250 ml de benceno anhidro se añade
gota a gota y agitando a una solución compuesta de 17 ml de
un reactivo reductor (hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)-
10 aluminio al 70 % en benceno) en 100 ml de benceno seco. La
mezcla se enfría en un baño de hielo y se añaden 100 ml de so-
lución acuosa al 40 % de NaOH. La mezcla se introduce en un
embudo de separación. Se separa la capa bencénica, se lava con
agua hasta que el agua de lavado es neutra frente al papel de
15 tornasol, se filtra y se evapora a sequedad a vacío. El re-
siduo se recoge en éter, se añade HCl etéreo y precipita un
sólido. Por recristalización en acetona se obtienen 1,1 g del
compuesto del título, p.f. 241°C (desc.).

La Tabla V es una lista de compuestos ilustrativos adi-
20 cionales de Fórmula I que pueden ser preparados por el proce-
dimiento del Ejemplo 5, empleando el cloruro de acilo apro-
piado (o un agente acilante equivalente de fórmula OCR_4 , supra).

TABLA V

25 (1) (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-[(4-metilbicyclo [2.2.2]
oct-2-en-1-il)metil]-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol, hi-

1 drocloruro, p.f. 254°C (desc.)

(2) (+)-trans-[(cis-1,6-dimetil-endo-3-norcaren-7-il)metil]-
2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-1H-pirido[4,3-b]indol

5 (3) (+)-trans-2-[(2,3-dimetilcicloprop-2-en-1-il)metil]-2,3,4,-
4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-1H-pirido[4,3-b]indol, hidroclo-
ruro, p.f. 141°C (desc.)

La reducción catalítica del compuesto (3) de la Ta-
bla V con hidrógeno sobre paladio al 5 % en carbón da el (+)-
trans-2-[(cis-2,3-dimetilciclopropil)metil]-2,3,4,4a,5,9b-he-
10 xahidro-5-fenil-1H-pirido[4,3-b]indol.

EJEMPLO 6

(+)-Trans-2-(1-adamantilmetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fe-
nil-1H-pirido[4,3-b]indol

15 Una solución de 4 g de cloruro de 1-adamantanocarboni-
lo (0,02 moles) en 40 ml de cloroformo se agrega gota a gota
a una solución agitada de 5 g de (+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-5-fenil-1H-pirido[4,3-b]indol (0,02 moles) y 15 ml (10 g)
de trietilamina (0,10 moles) en 100 ml de cloroformo. La solu-
ción se calienta a reflujo durante 45 minutos, se enfría y se
20 lava dos veces con agua. La capa orgánica se seca sobre K₂CO₃
y se evapora el disolvente para dar un aceite que solidifica
por trituración bajo hexano dando 7,52 g de amida cruda, p.f.
211-213°C.

25 Se añade gota a gota una solución de 4,1 g de esta ami-
da (0,01 moles) en 50 ml de THF a 25 ml de BH₃/THF 1M con agi-

1 tación bajo nitrógeno. Después se calienta a reflujo duran-
te 3 horas, se enfría en hielo y se añaden con precaución
25 ml de HCl concentrado. Después la mezcla se calienta a re-
flujo durante otras 3 horas y se deja en reposo durante la no-
5 che a la temperatura ambiente formando un voluminoso precipi-
tado blanco. Esta mezcla se alcaliniza con 25 ml de NaOH al
50 % y se añade agua suficiente para disolver las sales. Se
obtienen dos fases transparentes. La fase superior se evapora
a sequedad y la fase inferior (acuosa) se extrae con cloroformo.
10 Después se utiliza este cloroformo para recoger el residuo
de la capa superior de THF evaporada. Los extractos orgánicos
combinados se lavan con agua y se secan sobre K_2CO_3 . La eva-
poración del disolvente y recristalización del residuo en
50 ml de etanol da 2,7 g del compuesto del título, p.f.
15 117-119°C cuyo análisis cromatográfico de gases indica que
presenta una pureza mayor del 99,9 %.

Ensayos biológicos

Los compuestos de esta invención han sido evaluados
para determinar su actividad farmacológica en los siguientes
20 ensayos:

Analgésicos

Convulsión producida por fenilquinona (CPQ):

Los resultados vienen dados en: mg/kg p.o./ratón.

25 Unos grupos de 10 ratones como mínimo reciben intraperi-
tonealmente 2,5 mg/kg de fenil-p-benzoquinona 30 minutos des-

1 pués de la administración oral de dosis graduales de la sustan-
cia de ensayo. Para cada compuesto se utilizan dos o más nive-
les de dosis. Con fines de clasificación, una "convulsión" se
define como estiramiento y retorcimiento de la pata trasera
5 hacia adentro o contracción del abdomen. El número total de
convulsiones para cada animal, los animales tratados y los de
control juntos, se cuenta durante un intervalo de tiempo de
30 minutos. Para cada compuesto sometido a este ensayo de se-
lección se registra una DE_{50} , calculada sobre la base del por-
10 centaje de animales a cada nivel de dosis que presenta un 50 %
o menos del número medio de convulsiones de los animales de
control. El ensayo CPQ es ampliamente utilizado como indicador
de la actividad analgésica potencial en el hombre, especialmen-
te para sustancias no narcóticas.

15

Sedantes

Actividad locomotora disminuida (AID):

Los resultados vienen dados en: mg/kg p.o./ratón

20

Esta señal de reacción es medida subjetivamente ob-
servando como se comporta un animal cuando se saca de una jaula
de observación y se coloca encima de una mesa. Los animales no
tratados comienzan inmediatamente una exploración activa de
sus alrededores. Los animales que han recibido un compuesto
depresivo presentan una respuesta gradualmente decreciente al
nuevo ambiente. El grado de estimulación producida por el ob-
25 servador, necesario para producir una locomoción activa, se

1 clasifica sobre una escala arbitraria. Esta varía desde una
puntuación de -1, cuando solamente se requiere un ligero to-
que del cuerpo del animal hasta -4 cuando el animal no res-
ponde o responde mínimamente a la aplicación de un estímulo
5 doloroso (presión en la base de la cola). La dosis efectiva
mínima (DEM) es la dosis oral más pequeña que produce una dis-
minución evidente de la actividad locomotora (con una puntua-
ción de -1 como mínimo). Unos grupos de 3 ratones reciben do-
sis orales decrecientes a intervalos de 0,5 log (300, 100,
10 30... etc) hasta que no se observan efectos de comportamiento.
La disminución de la actividad locomotora es indicativa de una
actividad depresiva general del sistema nervioso central.

Tranquilizante mayor

Respuesta de evitación del acondicionamiento en ratas (REA):

15 Los resultados vienen dados en: mg/kg p.o./rata.
Se adiestran unas ratas para que salten fuera de un
foso hasta un borde para evitar el shock cuando se les presen-
ta un estímulo condicionado por una luz y un sonido. Los anima-
les son probados 1, 2 y 4 horas después de la administración del
20 compuesto de ensayo. Se utilizan de 3 a 4 niveles de dosis y
grupos de 4 a 8 animales/dosis. La DE_{50} es la dosis que produ-
ce un bloqueo de la REA en el 50 % de los animales. El bloqueo
de la REA a dosis no tóxicas parece estar relacionado con una
25 actividad tranquilizante mayor (antipsicótica) en el hombre.

1

Tranquilizante menor

Ensayo de conflicto (acercamiento-evitación) en ratas (Conf)

Los resultados vienen dados en: mg/kg p.o./rata

5 Unas ratas privadas de alimento se adiestran para que pasen de un compartimiento a otro adyacente para obtener el alimento. El adiestramiento consiste en tres exposiciones a la situación de ensayo el primer día del experimento. Las ratas tienen libre acceso limitado (1-2 horas) al alimento en sus jaulas originales el primer día y después son privadas del
10 alimento durante 18 horas como mínimo. El segundo día del experimento, las ratas reciben una exposición de control a la situación experimental seguida de una segunda exposición después de 0,5 a 1 hora en la que son sometidas a shock después de haber cruzado y comido. A continuación unos grupos de 6 a
15 8 ratas reciben una dosis oral de disolvente o de compuesto de ensayo y luego son expuestas de nuevo a la situación experimental al cabo de 1 o 2 horas.

Los compuestos que presentan una actividad tranquilizante menor (ansiolítico) en el hombre, como el diazepam y
20 meprobamate, producen un temor aparentemente disminuido en los animales de ensayo de manera que cruzan para obtener el alimento a pesar de haber recibido un shock antes. Este efecto depende de la dosis (y la DEM es la dosis mínima a la cual se obtiene este efecto); las ratas que han recibido solamente
25 el disolvente constantemente presentan un alto nivel de

1 temor evidenciado por su menor movilidad y la ausencia de
alimentación cuando se colocan en la situación experimental
después de haber recibido un shock.

Relajantes musculares

5 Ensayo del antagonismo del etonitazeno (AE):

El etonitazeno es un potente compuesto narcótico.
El ensayo de antagonismo del etonitazeno se utilizó para
evaluar la capacidad de nuevos compuestos químicos para antago-
nizar el mayor tono muscular producido por el compuesto narcó-
tico. Una hora después de la administración oral de un com-
puesto de ensayo a ratones, se administran por vía subcutánea
20 mcg/kg de etonitazeno. Treinta minutos después de la admi-
nistración del etonitazeno, se examinan las ratones para deter-
minar la presencia de cola de Straub. También se palpa la mus-
culatura abdominal para determinar el grado de tono relativo
a los animales de control probados al mismo tiempo. Los com-
puestos con actividad relajante muscular potencial (v.g. clor
promazina, diazepam) antagonizan el tono muscular aumentado
y/o la cola de Straub en un grado que depende de la dosis.

20

Hipotensores (Hipo)

La capacidad de los compuestos para reducir la pre-
sión sanguínea en ratas conscientes se determina registrando
directamente la presión sanguínea de la rata por canulación
de la arteria de la cola. Se registra la dosis oral que pro-
duce un descenso significativo de la presión sanguínea.

25

1

Bloqueo adrenérgico (BA)

5

Se preparan unos perros para el registro directo de la presión sanguínea desde una cánula situada en la arteria femoral. Las drogas se administran intravenosamente a través de una cánula en la vena femoral. La capacidad de los compuestos para bloquear la respuesta presora a la epinefrina y/o la nor-epinefrina se registra a diversas dosis.

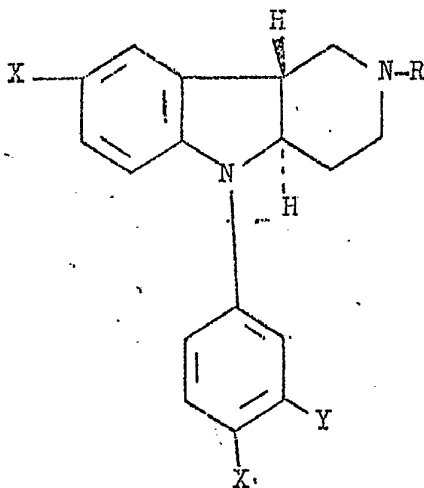
10

Los resultados obtenidos en los ensayos anteriores para los compuestos de esta invención se encuentran en la siguiente tabla. También se muestran los resultados en los ensayos pertinentes para la clorpromazina (un tranquilizante mayor), el diazepam (un tranquilizante menor) y el fosfato de codeína y la aspirina (analgésicos).

15

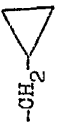
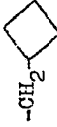
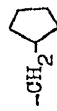
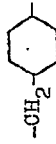
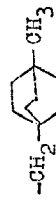
TABLA VI

20



25

1

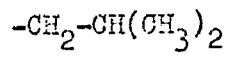
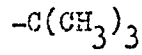
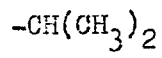
Compuesto # R	CPQ ratón DE 50	AID ratón DEM	REA rata DE 50	Conf rata DEM	AE ratón	HIPO rata DEM	BA perro DEM
-CH ₃	4	10	5	I	-	30	0,01
-C ₂ H ₅	1	1	6	NE	+	NE	NE
-CH(CH ₃) ₂	2,6	14	NE	NE	+	NE	NE
-C(CH ₃) ₃	40	NE	NE	NE	NE	NE	NE
-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	4	10	NE	NE	-	NE	NE
	3	3	NE	NE	-	NE	NE
	2	3	4	I	+	3	0,10
	1	10	5	I	-	10	0,03
	4	3	20	I	+	10	0,03
-CH ₂ -C≡CH	3	30	NE	NE	+	NE	NE
-CH ₂ CH=CH ₂	4	10	NE	NE	-	NE	NE
	80	30	NE	NE	+	NE	NE

25

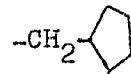
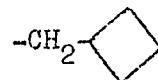
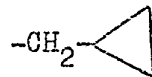
1

Compuesto^x R

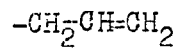
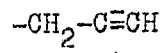
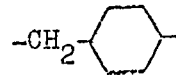
5



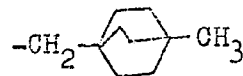
10



15


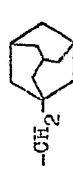
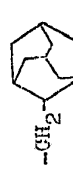

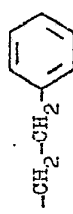



20



25

CPQ ratón DE 50	AID ratón DEM	REA rata DE 50	Conf rata DEM	AE ratón	HIPO rata DEM	BA perro DEM
4	10	5	I	-	30	0,01
1	1	6	NE	+	NE	NE
2,6	14	NE	NE	+	NE	NE
40	NE	NE	NE	NE	NE	NE
4	10	NE	NE	-	NE	NE
3	3	NE	NE	--	NE	NE
2	3	4	I	+	3	0,10
1	10	5	I	-	10	0,03
4	3	20	I	+	10	0,03
3	30	NE	NE	+	NE	NE
4	10	NE	NE	-	NE	NE
80	30	NE	NE	+	NE	NE

	Compuesto $\frac{1}{2}$ R	CPQ ratón DE50	ADD ratón DE50	RFA ratón DE50	Conf ratón DEM	A.E. ratón	HFO ratón DEM	BA perro DEM
1								
5		1	0,1	NE	NE	+	NE	NE
		19	30	50	10	-	NE	>1
10		27	2	NE	10 ^{de}	+	NE	NE
		2	1	NE	NE	+	NE	NE
15		2	10	NE	NE	+	NE	NE
20		14	30	NE	NE	+	NE	NE


1	Compuesto [±] R	CPO rató DE ₅₀
5	<chem>-CH2-C12CCC1C2</chem>	1
	<chem>-CH2-C12CCC1C2</chem>	19
10	<chem>-CH2-C12CCC1C2</chem>	27
	<chem>-CH2-CH=C(Cl)CH3</chem>	2
15	<chem>-CH2-CH2-C1=CC=CC=C1</chem>	2
	<chem>-CH2-C12CCC1C2C</chem>	14
20	<hr/>	
25		

<u>CPQ</u> <u>ratón</u> <u>DE₅₀</u>	<u>AED</u> <u>ratón</u> <u>DEM</u>	<u>REA</u> <u>rata</u> <u>DE₅₀</u>	<u>Conf</u> <u>rata</u> <u>DEM</u>	<u>AE</u> <u>ratón</u>	<u>HIPO</u> <u>rata</u> <u>DEM</u>	<u>BA</u> <u>perro</u> <u>DEM</u>
1	0,1	NE	NE	+	NE	NE
19	30	50	10	-	NE	>1
27	2	NE	10 ^{1/2}	+	NE	NE
2	1	NE	NE	+	NE	NE
2	10	NE	NE	+	NE	NE
14	30	NE	NE	+	NE	NE



1

Compuesto ^a R	CPQ ratón DE-50	LEP ratón DE-50	REA rata DE-50	Conf rata DEM	AE ratón	HIPO rata DEM	EA perro DEM
-CH ₂ -C(CH ₃) ₃	13	30	NE	NE	-	NE	NE

5

-CH ₂ - 	2	3	NE	NE	+	NE	NE
-H	0,9	30	>100	NE	-	NE	NE

10

	21	10	NE	NE	-	NE	NE
	7,7	10	NE	NE	+	NE	NE

15

-CH ₃ (X = Br, Y = H)	2,5	3	4	NE	-	NE	0,1
-H (X = Br, Y = H)	19	10	NE	NE	-	NE	NE
-CH ₃ (X = H, Y = CF ₃)	24	100	NE	NE	-	NE	NE

Compuestos patrón

clorpromazina

diazepam

fosfato de codeína

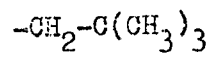
aspirina

20

2-10 I
3-10 Ia 3-10^a

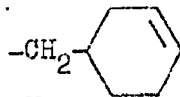
25

1

Compuesto⁴ RCPQ
ratón
DE₅₀

13

5



2

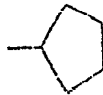
-H

0,9

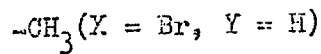


21

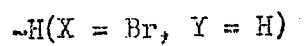
10



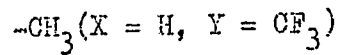
7,7



2,5



19



24

15

Compuestos patrón

clorpromazina

diazepam

fosfato de codeína

19

aspirina

94

20

25

<u>CPQ</u> <u>ratón</u> <u>DE</u> <u>50</u>	<u>AID</u> <u>ratón</u> <u>DEM</u>	<u>REA</u> <u>rata</u> <u>DE</u> <u>50</u>	<u>Conf</u> <u>rata</u> <u>DEM</u>	<u>AE</u> <u>ratón</u>	<u>HIPO</u> <u>rata</u> <u>DEM</u>	<u>BA</u> <u>perro</u> <u>DEM</u>
13	30	NE	NE	-	NE	NE
2	3	NE	NE	+	NE	NE
0,9	30	>100	NE	-	NE	NE
21	10	NE	NE	-	NE	NE
7,7	10	NE	NE	+	NE	NE
2,5	3	4	NE	-	NE	0,1
19	10	NE	NE	-	NE	NE
24	100	NE	NE	-	NE	NE
	2-10	6	I			
	3-10	Ia	3-10 ^a			
19						
94						

- 1 I - actividad mínima o nula
NE - no ensayado
Ia - inactivo a dosis que no producen ataxia
a - activo, pero también produce ataxia a esta dosis
5 ‡ - excepto salvo indicación en contrario, X = Y = H
‡‡ - activo a esta dosis; la DEM no ha sido determinada todavía.

Formulación y administración

Para producir analgesia, los compuestos de esta invención pueden ser administrados a los animales de sangre caliente por vía oral o rectal, a un nivel de aproximadamente 0,1 a 10 mg por kg de peso corporal, 4 a 6 veces al día según sea necesario. Las sales solubles en agua de los compuestos pueden ser administradas por inyección subcutánea o intramuscular a un nivel de 0,05 a 5 mg/kg de peso corporal, aproximadamente, 4 a 6 veces al día según sea necesario. Para el analgésico preferido, trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol, los intervalos preferidos correspondientes son alrededor de 0,1 a 1 mg/kg por vía oral o rectal y alrededor de 0,05 a 0,5 mg/kg por vía parenteral.

20 Para producir sedación, el trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-(exo-7-norcarilmetil)-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol puede ser administrado a los animales de sangre caliente por vía oral o rectal, a un nivel de aproximadamente 0,1 a 2 mg/kg. Sus sales solubles en agua pueden ser administradas parenteralmente a un nivel de unos 0,05 a 1 mg/kg. Los otros compuestos

1 menos activos pueden ser utilizados para sedación a dosis proporcionalmente mayores. La dosis puede ser repetida 3 a 6 veces al día si es necesario.

5 Para una actividad tranquilizante menor en seres humanos, el trans-2-(1-adamantilmetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-1H-pirido[4,3-b]indol y trans-2-(2-adamantilmetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-1H-pirido[4,3-b]indol pueden ser administrados por vía oral o rectal a una dosis de aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal. Sus sales solubles en agua pueden ser administradas parenteralmente a una
10 dosis de aproximadamente 0,05 a 5 mg/kg de peso corporal. La dosis puede ser repetida 3 a 6 veces al día si es necesario.

Para obtener una actividad tranquilizante mayor en los seres humanos, el trans-2-(ciclobutilmetil)- y trans-2-(ciclopentilmetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-1H-pirido [4,3-b] indol y el trans-8-bromo-5-(4-bromofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-1H-pirido[4,3-b]indol pueden ser administrados por vía oral o rectal a una dosis de aproximadamente 0,1 a
15 5 mg/kg de peso corporal. Sus sales solubles en agua pueden ser administradas parenteralmente a aproximadamente 0,05-3 mg/
20 kg de peso corporal. La dosis puede ser repetida 3 a 6 veces al día si es necesario.

La dosis humana probable para los analgésicos puede ser estimada comparando la dosis analgésica animal para los
25 compuestos de esta invención con la dosis de una droga patrón

1 en el mismo sistema animal. Por ejemplo, se ha demostrado que el compuesto del Ejemplo 3 tiene actividad analgésica en comparación con la codeína y la aspirina:

	<u>Dosis analgésica (ratones)</u>	<u>Dosis analgésica habitual (humanos)</u>
5 fosfato de codeína	19 mg/kg	15-300 mg/día
aspirina	94 mg/kg	300-8000 mg/día
compuesto del Ejemplo 3	1 mg/kg	1- 80 mg/día

10 Como el compuesto del Ejemplo 3 es alrededor de 20 veces más potente que la codeína y casi 100 veces más potente que la aspirina, su dosis humana puede ser alrededor de 1-80 mg/día, es decir, aproximadamente la vigésima parte de la dosis de codeína o la centésima parte de la dosis de aspirina.

15 Las formas de dosificación para el compuesto del Ejemplo 3 contendrán habitualmente entre 1 y 20 mg del ingrediente activo. Sin embargo, pueden ser necesarias unas concentraciones mayores o menores según la edad y el estado del paciente en tratamiento, la intensidad del dolor y la frecuencia de tratamiento requerida.

20 Análogamente, comparando los efectos de las drogas SNC patrón como la clorpromazina y diazepam en los mismos sistemas animales que los compuestos de esta invención, puede determinarse la concentración de las formas de dosificación para uso humano.

25

1

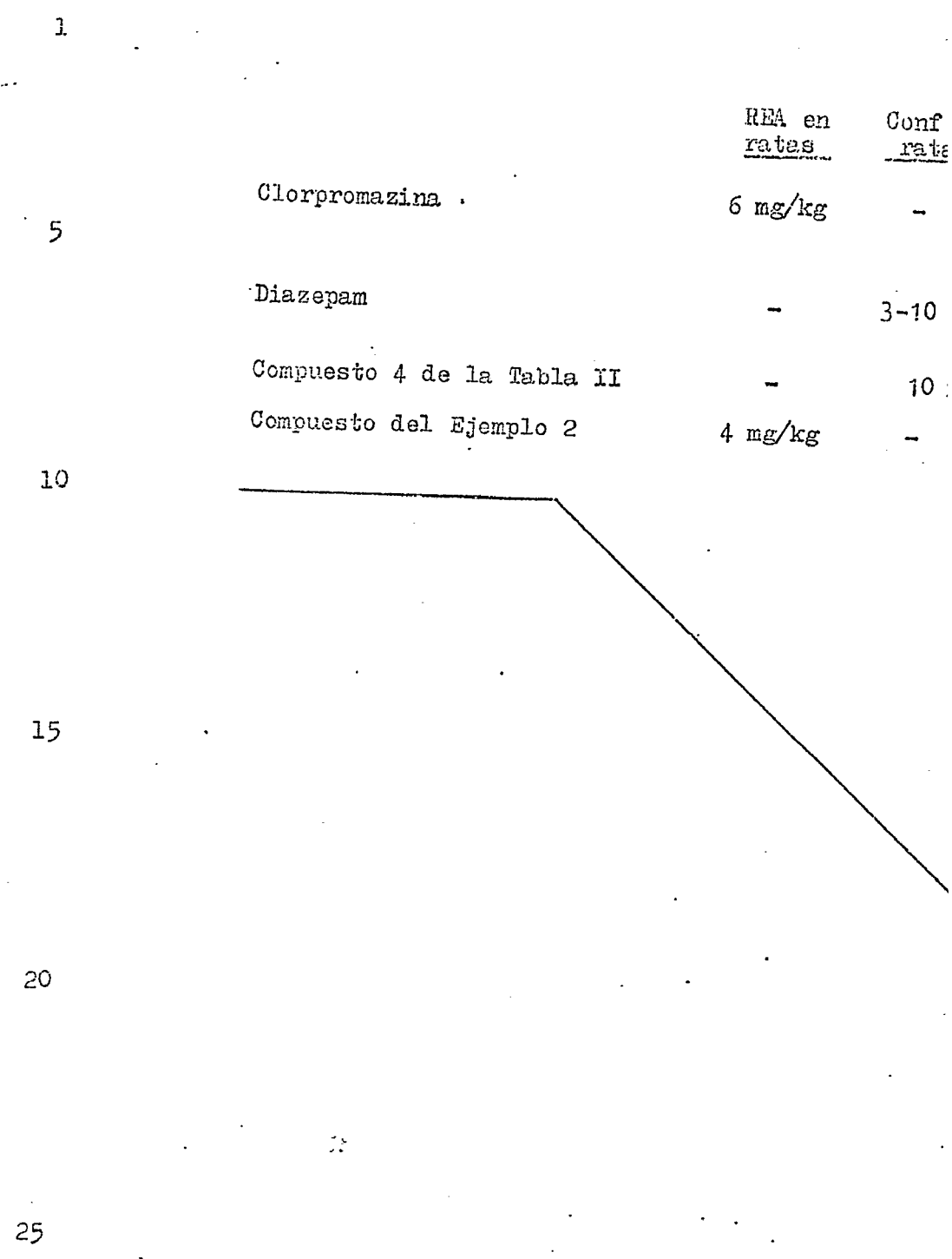
	RM en mg/kg	Conf en mg/kg	Dosis humana habitual	Concentración de la forma de dosificación
Clorpromazina	6 mg/kg	-	10-100 mg/día	10-200 mg en tabletas 25 mg/ml en inyección jarabe al 0,2 %
Diazepam	-	3-10 mg/kg	4-40 mg/día	2-10 mg/tableta 5 mg/ml en inyección
Compuesto 4 de la Tabla II	-	10 mg/kg	5-50 mg/día	2,5-25 mg/dosis
Compuesto del Ejemplo 2	4 mg/kg	-	5-500 mg/día	5-100 mg/dosis

10

15

20

25



	<u>REA en ratas</u>	<u>Conf en ratas</u>	<u>Dosis humana habitual</u>	<u>Concentración de la forma de dosificación</u>
	6 mg/kg	-	10-1000 mg/día	10-200 mg en tabletas 25 mg/ml en inyección jarabe al 0,2 %
	-	3-10 mg/kg	4-40 mg/día	2-10 mg/tableta 5 mg/ml en inyección
a II	-	10 mg/kg	5-50 mg/día	2,5-25 mg/dosis
2	4 mg/kg	-	5-500 mg/día	5-100 mg/dosis

1 Los compuestos pueden ser formulados en composiciones
que contienen un compuesto de Fórmula I o una sal de adición
de ácido del mismo, farmacéuticamente adecuado, junto con
un vehículo farmacéuticamente adecuado. El vehículo puede
5 ser sólido o líquido y las composiciones pueden adoptar la
forma de tabletas, cápsulas llenadas con un líquido, cápsu-
las llenadas en seco, soluciones acuosas, soluciones no acuo-
sas, supositorios, jarabes, suspensiones y similares. Las com-
posiciones pueden contener preservativos, agentes colorantes
10 y agentes aromatizantes adecuados. Algunos ejemplos de los ve-
hículos que pueden ser utilizados en la preparación de los
productos de esta invención son las cápsulas de gelatina; azú-
cares como lactosa y sacarosa; almidones, dextranos y celuló-
sicos, como metilcelulosa; acetato-ftalato de celulosa; gela-
15 tina; talco; sales de ácido esteárico; aceites vegetales como
aceite de cacahuet, aceite de algodón, aceite de sésamo, acei-
te de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma; petrolato
líquido; polietilenglicol; glicerina; sorbitol; propilengli-
col; etanol; ágar; agua y solución salina isotónica.

20 Cuando se formulan los compuestos, se adoptan las prác-
ticas y las precauciones convencionales. La composición desti-
nada a administración entérica debe ser estéril y esto puede
garantizarse empleando ingredientes estériles y efectuando la
producción en condiciones asépticas o esterilizando la compo-
25 sición final por uno de los procedimientos habituales tales

1 como tratamiento en autoclave en condiciones apropiadas de
temperatura y presión. Debe ejercerse el cuidado habitual
de que no existan condiciones incompatibles entre los com-
ponentes activos y el diluyente, el agente preservativo o
5 el agente aromatizante o en las condiciones empleadas en
la preparación de las composiciones.

Las formulaciones típicas del tipo antes citado que
pueden ser utilizadas para la administración de estos com-
puestos son:

10

EJEMPLO A

<u>Ingredientes</u>	<u>mg/tableta</u>
trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-1H-pi- rido [4,3-b]indol	15 mg
Lactosa, Farmacopea de Estados Unidos	185 mg

15

Todos los ingredientes anteriores se pasan por un
tamiz adecuado, se mezclan durante 20 minutos y se comprimen
directamente en tabletas de 200 mg en una prensa de tabletas
adecuada, utilizando una matriz y un troquel de 11/32"
(8,7 mm).

20

EJEMPLO B

<u>Ingredientes</u>	<u>mg/tableta</u>
trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-(exo-7-norcar- rilmetil)-5-fenil-1H-pirido[4,3-b]indol	50 mg
Lactosa, Farmacopea de Estados Unidos	215 mg
25 Metilcelulosa, Farmacopea de Estados Unidos	15 mg

1	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/tableta</u>
	Talco, Farmacopea de Estados Unidos	6 mg
	Almidón, Farmacopea de Estados Unidos	10 mg
	Estearato magnésico, Farmacopea de Estados Unidos	4 mg
5	Color (si se desea)	c.s.

La lactosa y el ingrediente activo se granulan en mo-
 jado con una solución de metilcelulosa en una mezcladora has-
 ta que se consigue una masa satisfactoria. Se seca la masa y
 se clasifica a través de un tamiz apropiado. Los ingredien-
 tes restantes se pasan por un tamiz de 80 mallas y se mez-
 clan con el material granulado seco. Después la mezcla se
 comprime en tabletas en una prensa de tabletas adecuada, has-
 ta un peso de 300 mg empleando una matriz y un troquel de
 3/8" (9,5 mm).

10

15

EJEMPLO C

	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/cápsula</u>
	trans-2-(1-adamantilmetil)-2,3,4,4a,5,9b-hexa- hidro-5-fenil-1H-pirido[4,3-b]indol	25 mg
20	Lactosa, Farmacopea de Estados Unidos	100 mg
	Estearato magnésico, Farmacopea de Estados Unidos	1 mg
	Dióxido de silicio coloidal, N.F.	2 mg

25

Los ingredientes combinados se mezclan y se pasan por
 un tamiz de 40 mallas y la mezcla se encapsula en una cápsu-
 la de gelatina dura de dos piezas del nº 3, en una máquina

1 encapsuladora adecuada hasta un peso neto de 128 mg.

EJEMPLO D

	<u>Ingredientes</u>	<u>gramos/litro</u>
5	(+)-trans-2-etil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol, hidrocloreuro	3 g
	Azúcar granulado	600 g
	Bencato sódico	1 g
	Aroma	c.s.
	Color	c.s.
10	Agua desionizada	c.s.

Todos los ingredientes anteriores se disuelven en agua y se llevan hasta un volumen de 1 litro.

EJEMPLO E

	<u>Ingredientes</u>	<u>gramos/litro</u>
15	(+)-trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-1H-pirido [4,3-b]indol, hidrocloreuro	10 g
	Propilparaben, Farmacopea de Estados Unidos	0,2 g
	Metilparaben, Farmacopea de Estados Unidos	1,8 g
20	Agua para inyección	c.s. hasta 1 litro

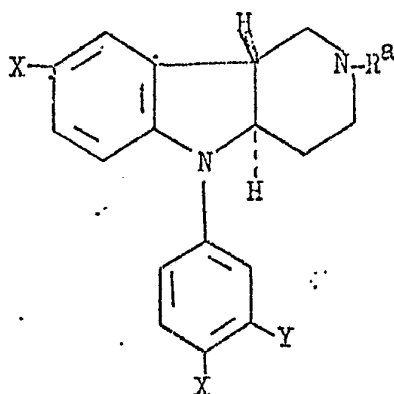
20 Se disuelven los parabenos en aproximadamente 800 ml de agua para inyección a 80°. Se enfría a la temperatura ambiente, se añade el ingrediente activo y se agita hasta disolver. Si la solución se prepara asépticamente, se requiere
25 una filtración esterilizante a través de un filtro de mili-

1 poros u otro filtro retentor adecuado. También puede emplearse una esterilización final en autoclave para esterilizar el producto.

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

5 REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de nuevos piridoindales de fórmula:



15

donde cuando Y es -H,

X es -H, -Cl, -Br, -CH₃, -terc-C₄H₉ o -OCH₃ y cuando Y es -CF₃,

X es -H; y

20

R^a es bencilo; bencilo sustituido en el anillo con metilo, metoxi o cloro; fenetilo; 3-fenilpropilo; 3-fenilpropilo sustituido en el anillo con cloro, bromo o metoxi; furfurilo; 2-tenilo; alquilo C₁-C₅; cicloalquilo C₃-C₇; cicloalquilmetilo C₄-C₈; (metilciclopropil)-metilo; (cis-2,3-dimetilciclopropil)metilo; exo-7-norcarilmetilo;

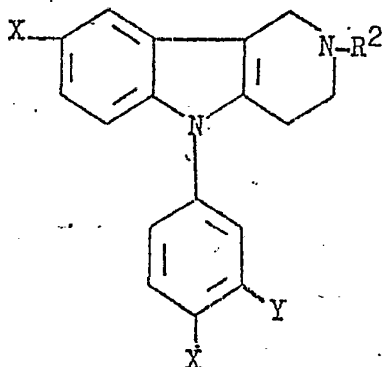
25

1

(4-etilbiciclo [2.2.2] oct-1-il)metilo; (biciclo [2.2.1] hept-2-il)metilo; 1-adamantilmetilo; o 2-adamantilmetilo

cuyo método consiste en reducir un compuesto de fórmula

5



(II)

10

donde

R² es igual que R^a o es -C(=O)-R^7 donde

15

R⁷ es fenilo, clorofenilo, metilfenilo; metoxifenilo; bencilo; fenetilo; fenetilo sustituido en el anillo con cloro, bromo o metoxi; 2-furilo; 2-tienilo; hidrógeno; alquilo C₁-C₄; alqueno C₂-C₄; cicloalquilo C₃-C₇; metilciclopropilo; cicloalqueno C₅-C₇; cicloalcadienilo C₅-C₇; 2,3-dimetilcicloprop-2-en-1-ilo; exo-7-norcarilo; 4-metilbiciclo[2.2.2] oct-1-ilo; biciclo[2.2.2] hept-2-ilo; 4-metilbiciclo[2.2.2] oct-2-en-1-ilo; biciclo[2.2.2] hept-2-en-5-ilo; 1-adamantilo; o 2-adamantilo;

20

con hidruro de boro/tetrahidrofurano, seguido de tratamiento con un ácido.

25

1

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

UN METODO DE PREPARACION DE NUEVOS PIRIDOINDOLES.

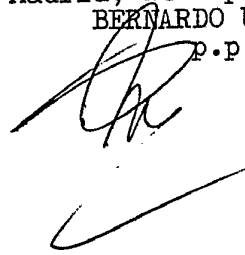
5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cincuenta y tres páginas mecanografiadas.

Madrid, 16 septiembre 1.976

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25