



(19) ES	(11) NUMERO 238081	(10) A1
	(21) FECHA DE PRESENTACION 20 NOV 1976	

P.- 64.568

PATENTE DE INVENCION

238081
Case BL 5554/62-D1
Div. I

(12) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
456.640	1-4-74	EE.UU.
456.641	1-4-74	EE.UU.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA No 436.157
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE INDOLINA"

(71) SOLICITANTE (S)

PIPIER INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América.

(72) INVENTOR (ES)

JACOB JOHN PLATNER, CHARLES ARMON HARBERT, JAMES RAY TRETNER y WILLARD McKOWAN WELCH.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

LPG

POOR
QUALITY

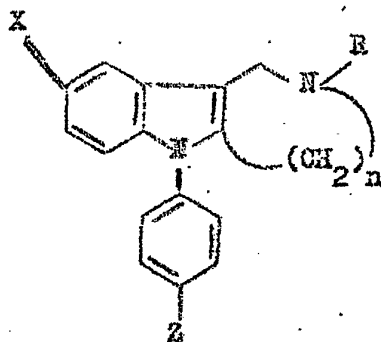
Después de la introducción de la reserpina y de la clorpromacina en la medicina sicoterapéutica, a principios de la década 1950-1960, se ha dedicado cada vez más esfuerzo a la búsqueda de otros agentes tranquilizantes que posean perfiles biológicos mejorados.

Ahora se ha descubierto que ciertos indoles y, más particularmente, una serie de las 5-aril-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolinas-2-substituidas y de los 4-aril-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[3,4]indoles-2-substituidos, son en extremo efectivos como agentes tranquilizantes.

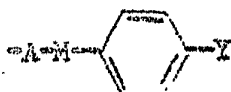
Las gama-Carbolinas no son nuevas en la bibliografía química y de patentes; la acción antihistamínica se reivindica en la patente británica 721,171, la acción antidepresora en las patentes estadounidenses 3.419,568, 3.687,960, 3.705,902 y 3.718,657, la acción antitripanosómica en las patentes alemanas 2.117,286 y 2.115,738, las acciones depresora y analgésica en la patente estadounidense 3.466,293 y la acción tranquilizante en las patentes estadounidenses números 3.687,961 y 3.755,584.

El sistema anular fundido pirrolo[3,4-b] es relativamente nuevo en la bibliografía química, siendo Southwick y colaboradores quienes reportaron la primera preparación satisfactoria en J. Org. Chem., 25, 1133 (1960). Estos 1,2,3,4-tetrahidropirrolo[3,4-b]indoles 2-substituidos sencillos fallaron en demostrar la actividad antitumoral para la cual se elaboraron y experimentaron.

Los agentes tranquilizantes del presente invento se representan por la fórmula:

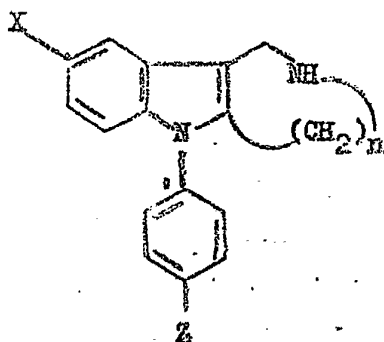


y sus sales ácidas de adición farmacépticamente aceptables, en la cual: X es flúor, cloro, bromo, metilo o hidrógeno; Z es flúor, cloro, metoxi o hidrógeno; n es 1 ó 2; y R es un alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, bencilo o un alquileo substituido, de fórmula:



en la cual: A es un alquileo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, M es $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\overset{\text{O}}{\underset{\cdot}{\text{C}}}-$, $-\overset{\text{OR}_1}{\underset{\cdot}{\text{C}}}-$ ó $-\overset{\text{OR}_1}{\underset{\cdot}{\text{C}}}-\text{C}(\text{CH}_3)-$, en donde: R_1 es hidrógeno o un alcanoilo que contiene de 2 a 5 átomos de carbono y Y es flúor, cloro, metilo o hidrógeno, siempre que cuando Z es hidrógeno y n es 2, X es flúor, cloro, bromo o metilo.

Los compuestos del presente invento, se fórmula:



en la cual: X, Z y n representan lo que se indica antes, son intermediarios útiles que conducen a los tranquilizantes del presente invento.

Un grupo preferido de compuestos quimioterapéuticos del presente invento son los de fórmula I, en los cuales Z es flúor, X es flúor, cloro, bromo, hidrógeno o metilo, n es 2 y R es un alquileo sustituido, de fórmula:



en la cual; A es un alquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, M es $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\overset{\text{OR}_1}{\underset{\text{OR}_1}{\text{C}}}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}-$, $-\text{CH}-$ ó $-\text{C}(\text{CH}_3)-$, en donde: R_1 es hidrógeno o un alcanóilo que contiene de 2 a 5 átomos de carbono y Y es flúor, cloro, metilo o hidrógeno.

Una segunda clase de compuesto preferido se refiere a los de fórmula I, en los cuales Z es metoxi, X es flúor, n es 2 y R es un alquileo substituido, de fórmula:



en la cual; A es un alquileo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, M es $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\overset{\text{OR}_1}{\underset{\text{OR}_1}{\text{C}}}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}-$, $-\text{CH}-$ ó $-\text{C}(\text{CH}_3)-$, en donde: R_1 es hidrógeno o un alcanóilo que contiene de 2 a 5 átomos de carbono y Y es flúor, cloro, metilo o hidrógeno.

Una tercera clase de compuestos preferidos es la de fórmula I, en los cuales Z es flúor, X₁ es flúor, cloro, bromo, hidrógeno o metilo, n es 2 y R es bencilo o un alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Una cuarta clase de compuestos preferidos es la de fórmula I, en los cuales Z es hidrógeno, X es flúor,

cloro, bromo o metilo, n es 2 y R es un alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un alquileno sustituido de fórmula:



en la cual: A es un alquileno que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, M es $-\text{CH}_2\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}-$, $-\text{CH}-$ ó $-\text{C}(\text{CH}_3)-$, en donde: R_1 es hidrógeno o un alcanoilo que contiene de 2 a 5 átomos de carbono y Y es flúor, cloro, metilo o hidrógeno.

Una quinta clase de compuestos preferidos es la de fórmula I, en los cuales Z es cloro, X es flúor, cloro, bromo o metilo, n es 2 y R es un alquileno sustituido, de fórmula:



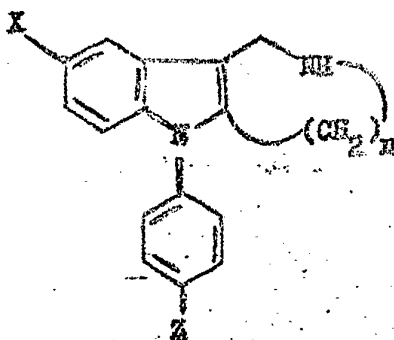
en la cual: A es un alquileno que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, M es $-\text{CH}-$ y Y es flúor, cloro, metilo o hidrógeno.

Una sexta clase de compuestos preferidos es la de fórmula I, en los cuales X es flúor, Z es flúor, cloro, hidrógeno o metoxi, n es 1 y R es un alquileno sustituido, de fórmula:



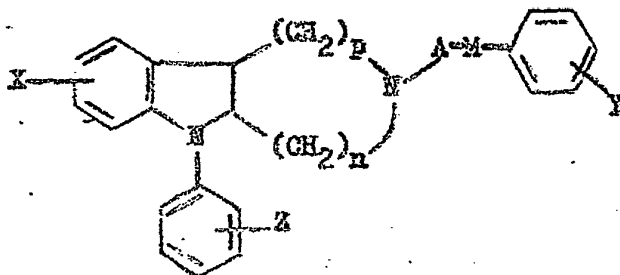
en la cual: A es un alquileo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, M es $\begin{matrix} OR_1 & & OR_1 \\ | & \delta & | \\ -CH- & & -C(CH_2)- \end{matrix}$ en donde: R_1 es hidrógeno o un alcanilo que contiene de 2 a 5 átomos de carbono y Y es flúor, cloro, metilo o hidrógeno.

Una clase preferida de intermediarios que conducen a los agentes quimioterapéuticos del presente invento son los de fórmula:



en la cual: X es flúor, n es 1 ó 2 y Z es flúor, cloro, metoxi o hidrógeno.

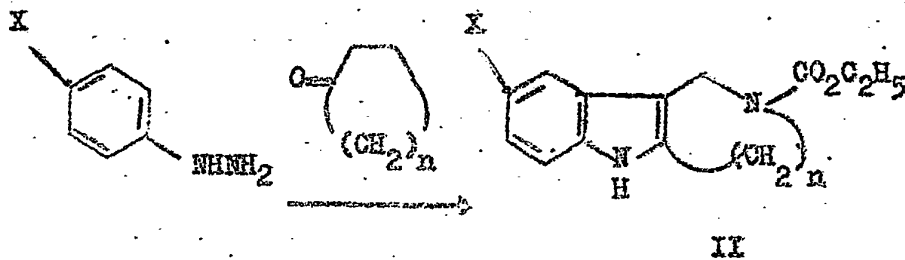
Asimismo, dentro de los objetivos del presente invento se consideran los congéneres de fórmula:

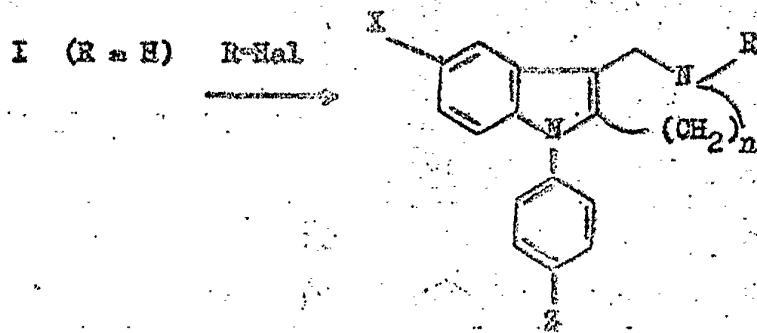
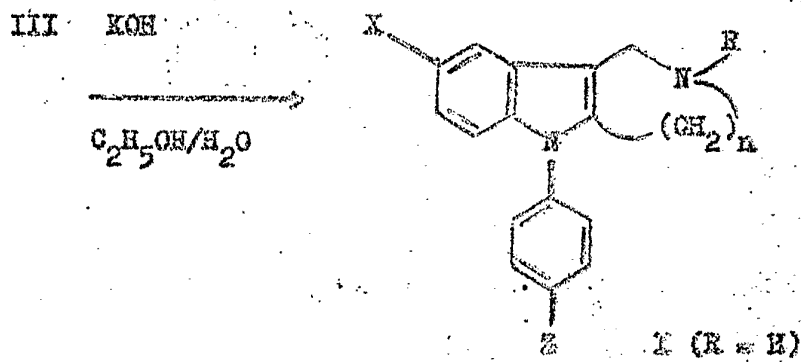
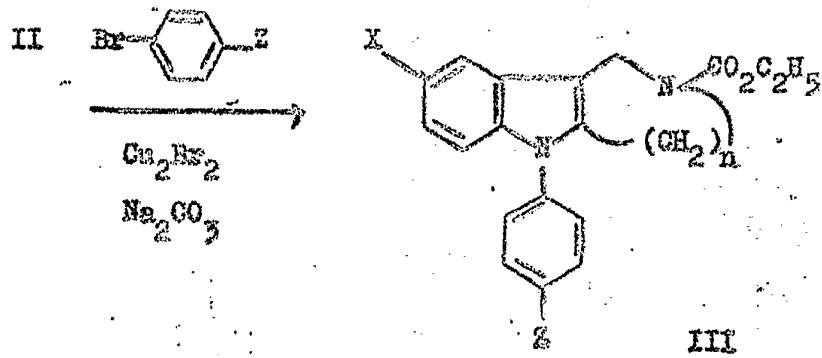


en la cual: X, Y, Z, n, M y A representan lo que se indica previamente y p es un número entero comprendido entre 1 y 2.

Los compuestos del presente invento demuestran un marcado efecto tranquilizante inesperadamente superior con respecto a los compuestos conocidos más afines, o sea, la 5-fenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina que se describe en la patente británica 721,171 y la 5-fenil-2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, que se describe, por Spickett, en *J. Med. Chem.*, 9, 436 (1966).

De acuerdo con el procedimiento que se emplea para sintetizar los compuestos del presente invento, el siguiente esquema resulta ilustrativo:





en el cual: X, Z y n representan lo que se indica previamente
te, Hal es un halógeno o un éster de sulfonato y R es hidró-
geno, bencilo, un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de

carbono o un alquileo substituido, de fórmula:



en la cual: A es un alquileo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, M es $-\text{CH}_2-$ ó $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ y Y representa lo que se indica previamente.

En la práctica, los compuestos de fórmula II se preparan convenientemente a partir de la 1-carbetoxi-4-piperidona y de la 1-carbetoxi-3-pirrolidinona disponibles en el mercado, y de las necesarias fenilhidracinas mediante la clásica síntesis Fischer del indol, que consiste en calentar cantidades aproximadamente equimolares del clorhidrato de fenilhidracina apropiado con la piperidona, en un disolvente inerte para la reacción como el etanol absoluto.

La arilación del compuesto II se efectúa mediante la reacción de éste con un derivado *p*-bromobenceno adecuadamente substituido, empleando un exceso molar de 2 a 3 veces el derivado bromobenceno, para obtener rendimientos óptimos del producto III. Además, cantidades equimolares, adicionales hasta de un exceso del 100%, de bromuro cuproso y de carbonato de sodio, se emplean en esta reacción, la cual se desarrolla en un disolvente inerte para la reacción como el nitrobenceno, la hexametilfosforamida y la *N*-metil-2-

pirrolidiona, a una temperatura de 125-225°C., con una escala preferida de 175 a 200°C.

La hidrólisis de los compuestos correspondientes a la fórmula III se efectúa calentando una solución etanólica de la 2-carboxi-5-aril-1,2,3,4-tetrahydrocarbolina apropiada, cuando menos con equivalentes molares (dos) de hidróxido de potasio.

Esta secuencia de reacciones se prefiere para preparar los intermediarios útiles del presente invento, de fórmula I, en los cuales: R represente hidrógeno.

Los compuestos de fórmula I, en los cuales X y Z representan lo que se indica previamente y R es alquilo, bencilo o un alquileo sustituido, de fórmula:



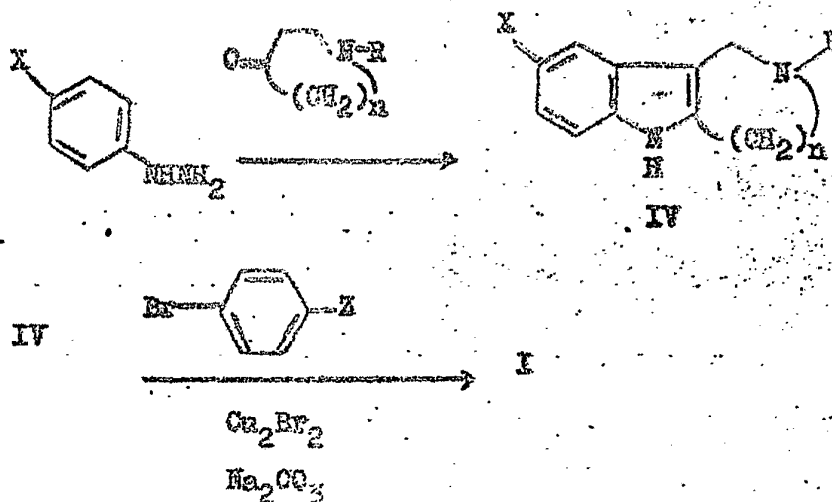
en la cual: A es alquileo, M es $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$ y I representa lo que se indica previamente, se sintetizan por la alquilación del producto I, en el cual R es hidrógeno.

Experimentalmente, la reacción se efectúa con una cantidad equimolar, adicionada hasta de un exceso del 10 al 20%, del agente de alquilación, en un disolvente polar, aprótico, inerte para la reacción, como la tetrametilensulfona, la dimetilformamida, el sulfóxido de dimetilo, la hexametilfosforamida o una cetona de dialquilo, a tempera-

POOR
QUALITY

turas elevadas. Para facilitar la consumación de la reacción, una cantidad catalítica de yoduro de potasio se incorpora a la mezcla de reacción formando, in situ, cantidades reactivas del agente de alquilización a base de yodo. Además, un exceso de cinco a seis moles de carbonato de sodio se incorpora como un depurador del halogenuro de hidrógeno que se produce como producto secundario en dicha alquilización.

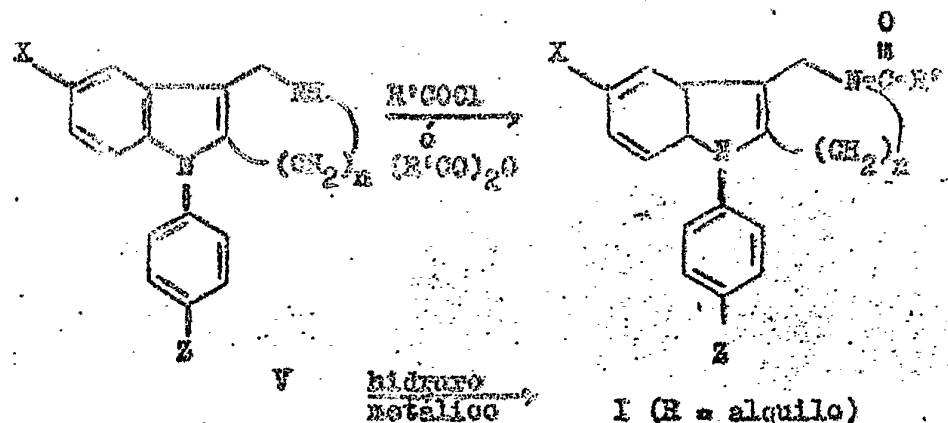
Varias vías sintéticas adicionales pueden emplearse para elaborar los compuestos de fórmula I, en los cuales R es alquilo. La primera ruta alterna utiliza la reacción inicial de un derivado de fenilhidracina con una 1-alquil-4-piperidona, a lo cual sigue la arilación de la posición 5-; este esquema de reacción se ilustra como sigue:



Las condiciones de la síntesis Fischer del indol, que conducen al producto de fórmula I, y la subsecuente

reacción de acilación del producto de fórmula IV, que conduce al producto de fórmula I, son semejantes a las que se han descrito con anterioridad.

El segundo esquema sintético alternativo, que conduce a las 2-alquil-5-aril-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolinas y a los 2-alquil-4-aril-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[3,4-b]indoles, emplea la acilación de los compuestos de fórmula I, en los cuales R es hidrógeno, con un halogenuro ácido apropiado, con un anhídrido o un anhídrido mixto, a lo cual sigue una reducción con un hidruro metálico de la amida que se forma, de acuerdo con la siguiente vía ilustrativa:



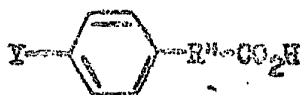
en la cual: X, Z y n representan lo que se indica previamente y R' es un alquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono.

En la práctica, la acilación de los compuestos de fórmula I (R = H), que se muestra antes, se efectúa con un halogenuro ácido, un anhídrido o un anhídrido mixto, empleando cantidades equimolares del agente de acilación, adicionadas con un exceso que llegan hasta el 20%, en un disolvente

inerte para la reacción como, por ejemplo, un hidrocarburo clorado. Una cantidad equimolar, con un exceso hasta del doble, de una amina terciaria, como la trietilamina, se incorpora para facilitar la consecución de la reacción, la cual puede desarrollarse a temperaturas ambiente.

De la manera más conveniente, la reducción de los compuestos de fórmula V se logra empleando un hidruro metálico como el hidruro de litio y aluminio, o el hidruro de aluminio, en un disolvente inerte para la reacción, por ejemplo uno de los éteres dialquílicos o cicloalquílicos.

De manera semejante, la acilación puede llegarse a cabo con el halogenuro o anhídrido ácido correspondiente de un ácido arilalcanoico, de fórmula:



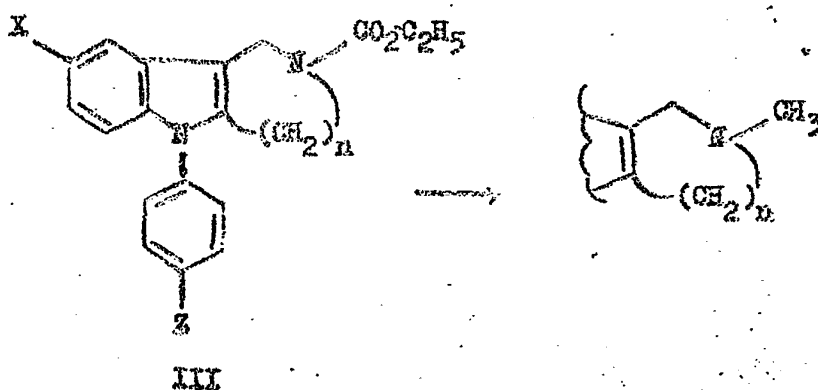
en la cual: Y representa lo que se indica previamente y Rⁿ es un alquileo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono.

La reducción de las amidas que se forman, semejantes a las de fórmula V, se efectúa empleando hidruro de litio y aluminio o hidruro de aluminio, y depara compuestos en los cuales el 2-substituyente es un aralquilo de fórmulas:



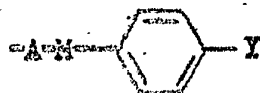
en la cual: Y, M y A representan lo que se indica previamente.
te.

Una tercera vía sintética para obtener los compuestos de fórmula I, en los cuales R es metilo, consiste en una reducción con hidruro de litio y aluminio o hidruro de aluminio de los compuestos de fórmula III, como sigue:

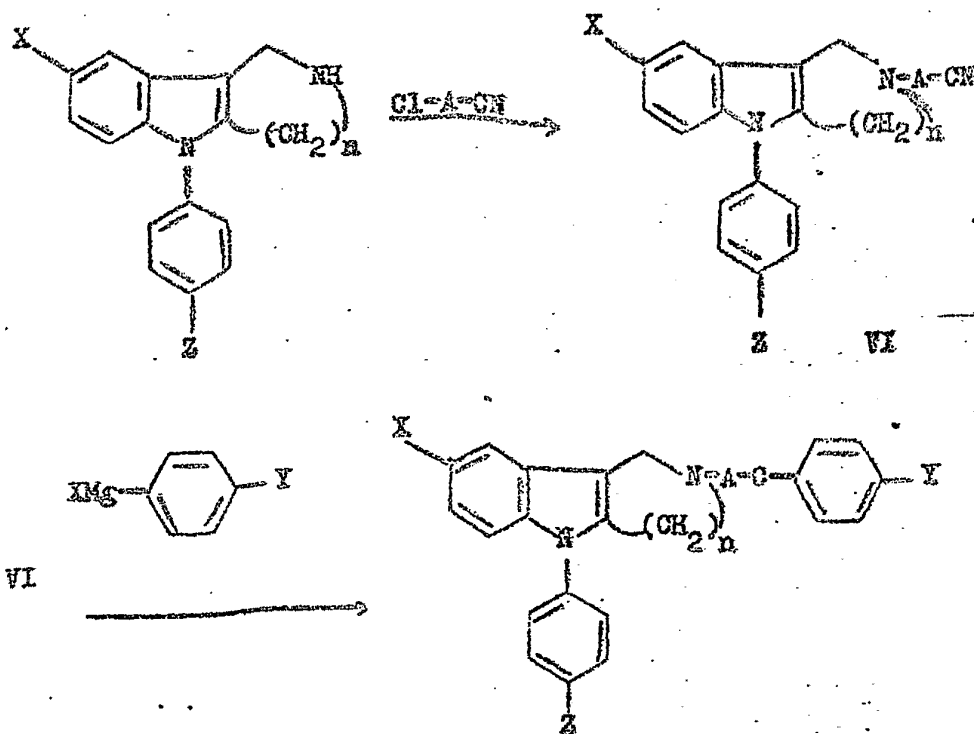


Como un ejemplo en el caso puede apreciarse con facilidad, en esta vía puede emplearse cualquier carbonilo que conduzca a los congéneres 2-metilo.

Una vía alternativa de preparación, que conduce a los compuestos de fórmula I, en los cuales R es:



en donde: A y Y representan lo que se indica previamente y
M es $\begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{-C-} \end{matrix}$, se muestra en el siguiente esquema del proceso:



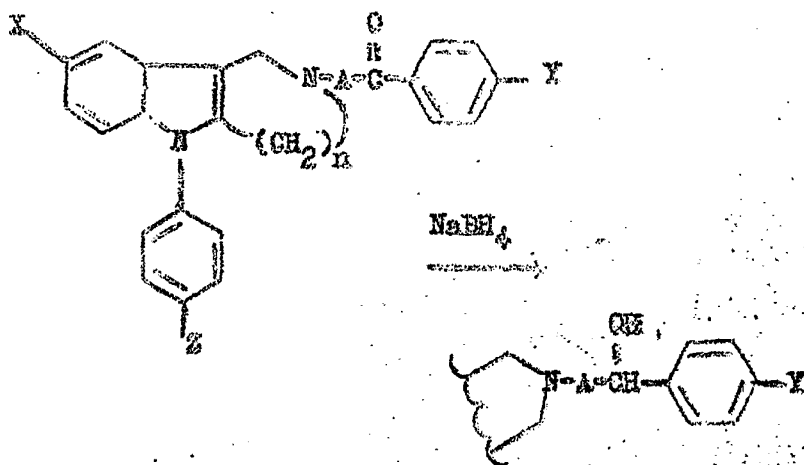
La alquilación de los compuestos de fórmula I ($R = H$) con un nitrilo de omega-haloalquilo se efectúa en las mismas condiciones de alquilación previamente descritas.

La reacción ulterior del nitrilo, VI, con el reactivo Grignard necesario conduce a las cetonas convenientes. Es preferible emplear cuatro moles del reactivo Grignard por mol del nitrilo, aunque el producto conveniente puede prepararse con menos de un exceso. Como acontece con las reacciones Grignard, es preferible efectuar la reacción en un disolvente inerte para la reacción como el éter dietílico.

La síntesis de los compuestos de fórmula I, en los cuales R es:



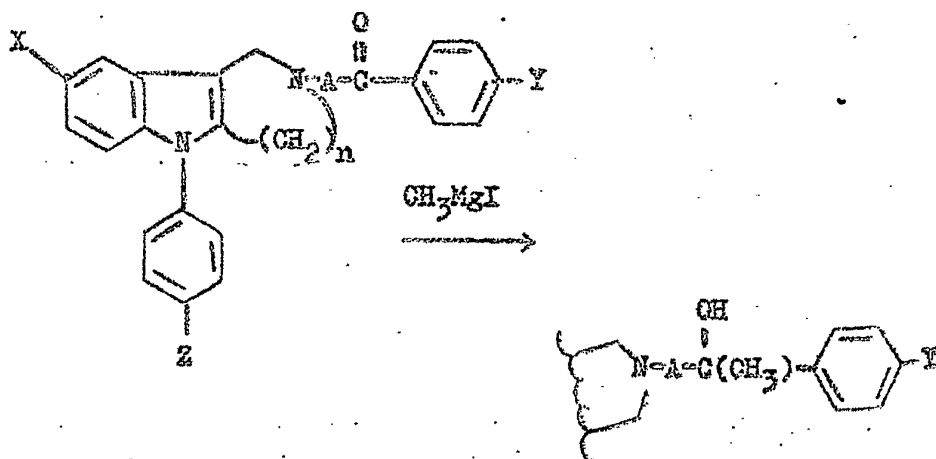
en donde: A y Y representan lo que se describe previamente, se efectúa por la reducción de la cetona correspondiente, empleando borohidruro de sodio, como se ilustra en el esquema siguiente:



En forma experimental, un mol de cetona se pone en contacto con cuatro moles, aproximadamente, del hidruro, en un disolvente inerte para la reacción, como el etanol, a una temperatura que varía de la ambiente hasta una elevada.

La incorporación de tetrahidrofurano facilita la reacción aumentando la solubilidad de los reactivos.

Los alcoholes terciarios del presente invento se preparan por la reacción de la cetona apropiada con yoduro de metil magnesio, que se ilustra como sigue:



en donde X, Z, n, A y Y representan lo que se indica previamente.

Como en la aludida reacción Grignard, aunque los materiales de partida reaccionan en cantidades equimolares, es preferible emplear un exceso hasta del 100% del yoduro de metil magnesio. Además, también es preferible llevar a cabo la reacción en un disolvente inerte para la reacción, como el éter dietílico, a temperaturas ambiente.

Los alcoholes del presente invento se convierten con facilidad en ésteres por una acilación con un halogenuro, o anhídrido ácido o con un anhídrido mixto. Estas reacciones de

acilación pueden desarrollarse en disolventes como los hidrocarburos clorados, empleando una amina terciaria, como la piridina o la trietil amina, para lograr la consumación de la reacción.

Los alcoholes secundarios del presente invento, por un tratamiento con ácido clorhídrico 6N a temperaturas elevadas, se convierten por deshidratación en los congéneres en los cuales M es $-CH_2CH_2-$. A menudo, es preferible emplear un coisolvente como el etanol, para acrecentar la solubilidad de la carbolina y del pirrolidol/3,4-b/indol.

Por lo que se refiere a los reactivos de partida necesarios, que conducen a la síntesis de los compuestos del presente invento, pueden encontrarse disponibles en el mercado, o bien, su preparación se reporta explícitamente en la bibliografía química o pueden elaborarse por métodos conocidos de los expertos en el ramo. Por ejemplo, las fenilhidracinas se encuentran en el comercio o se sintetizan reducción de la sal fenildiazonio, como lo registran Wagner y Zook en "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1956, Capítulo 26; las 4-piperidonas 1-substituidas son reactivos comerciales o se preparan por el método de McElvain y Borig, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 1326 (1948); las omega-haloalquil aril cetonas se sintetizan por el método descrito en la patente estadounidense 2.997,472 (C.A. 56, 11603 (1962)); y las 1-alquil-3-pirrolidionas se sintetizan como lo describen

POOR
QUALITY

Casi y colaboradores en J. Pharm. Pharmacol. 17(3), 157
(1965).

Como se ha mencionado previamente, los compuestos del presente invento pueden formar sales ácidas de adición. Dichos compuestos básicos se convierten en sus sales ácidas de adición por la interacción de la base con un ácido, en un medio acuoso o no acuoso. De manera semejante, el tratamiento de las sales ácidas de adición con una cantidad equivalente de una solución acuosa de base, v.gr.: hidróxidos alcalinometálicos, carbonatos alcalinometálicos y bicarbonatos alcalinometálicos, o con una cantidad equivalente de un catión metálico que forma un precipitado insoluble con el anión ácido, redundan en la regeneración de la forma de base libre. Las bases así regeneradas pueden reconcertarse en la misma o en una sal ácida de adición diferente.

Al utilizar la acción quimioterapéutica de los compuestos del presente invento, es preferible, naturalmente, usar sales farmacéuticamente aceptables. Aunque la insolubilidad en agua, una gran toxicidad o la falta de una naturaleza cristalina pueden hacer que algunas especies de sales particulares sean inadecuadas o menos convenientes de usarse en esa naturaleza en una aplicación farmacéutica determinada, las sales insolubles en agua o tóxicas pueden convertirse en las bases farmacéuticamente aceptables correspondientes por la descomposición de la sal, como se describe antes o, alter-

nativamente, pueden convertirse en cualquier sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable conveniente.

Ejemplos de ácidos que deparan aniones farmacéuticamente aceptables son los siguientes: ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico o sulfuroso, fosfórico, acético, láctico, cítrico, tartárico, succínico, maleico y glucónico.

Como se indica previamente, las gama-carbolinas y los pirrolo[3,4-b]indoles del presente invento, con excepción de los compuestos de fórmula I en los cuales R es hidrógeno, siendo útiles dichos compuestos como intermediarios, se adaptan con facilidad a un uso terapéutico como agentes tranquilizantes de mamíferos. Notables por su efectividad a este respecto, se mencionan los siguientes agentes: 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-[3-(p-fluorobenzoyl)propil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-fluoro-5-(p-fluorobenzil)-2-[4-p-fluorofenil-4-hidroxiutil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-(4-fenil-4-hidroxiutil)-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-clorofenil)-4-hidroxiutil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-tolil)-4-hidroxiutil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-fluorofenil)-4-acetoxiutil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-[3-(p-fluorofenil)-3-hidroxiutil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-

carbolina, 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-fluorofenil)-5-hidroxi-pentil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-fluorofenil)-4-hidroxi-pentil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-fluorofenil)-3-butenil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-cloro-5-(p-fluorofenil)-2-[3-(p-fluorobenzoil)-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-cloro-5-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-fluorofenil)-4-hidroxi-butyl]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-cloro-5-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-fluorofenil)-4-hidroxi-pentil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-bromo-5-(p-fluorofenil)-2-[3-(p-fluorobenzoil)-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-bromo-5-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-fluorofenil)-4-hidroxi-butyl]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-metil-5-(p-fluorofenil)-2-[3-(p-fluorobenzoil)-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-metil-5-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-fluorofenil)-4-hidroxi-butyl]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-fluoro-5-(p-metoxifenil)-2-[4-(p-fluorofenil)-4-hidroxi-butyl]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-fluoro-5-(p-metoxifenil)-2-[4-(p-tolil)-4-hidroxi-butyl]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-fluoro-5-(p-metoxifenil)-2-[4-(p-clorofenil)-4-hidroxi-butyl]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-

carbolina, 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-etil-1,2,3,4-tetra-
hidro-gama-carbolina, 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-n-propil-
1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-fluoro-5-(p-fluorofe-
nil)-2-(3,3-dimetil-p-butil)-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbo-
lina, 8-fluoro-5-(p-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-gama-
carbolina, 8-fluoro-5-(p-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-gama-
carbolina, 8-fluoro-5-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina,
8-fluoro-5-fenil-2-[4-(p-tolil)-4-hidroxiutil]-1,2,3,4-te-
trahidro-gama-carbolina, 8-cloro-5-fenil-2-[4-(p-tolil)-4-
hidroxiutil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-fluoro-5-
fenil-2-[3-(p-fluoro-benzoil)propil]-1,2,3,4-tetrahidro-
gama-carbolina, 8-fluoro-5-fenil-2-[4-(p-fluorofenil)-4-
hidroxiutil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-fluoro-5-
fenil-2-[4-(p-fluorofenil)-4-hidroxiutil]-1,2,3,4-tetra-
hidro-gama-carbolina, 8-cloro-5-fenil-2-[4-(p-fluorofenil)-
4-hidroxiutil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-fluoro-
5-fenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-cloro-
5-fenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-cloro-
5-fenil-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 8-fluoro-
5-(p-clorofenil)-2-[4-(p-fluorofenil)-4-hidroxiutil]-1,2,3,4-
tetrahidro-gama-carbolina, 8-fluoro-5-(p-clorofenil)-2-[4-
(p-clorofenil)-4-hidroxiutil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbo-
lina, 8-fluoro-5-(p-clorofenil)-2-[4-fenil-4-hidroxiutil]-
1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 7-fluoro-4-(p-fluorofenil)-
2-[4-(p-fluorofenil)-4-hidroxiutil]-1,2,3,4-tetrahidro-

pirrolo/3,4-b/indol, 7-fluoro-4-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-fluorofenil)-4-acetoxibutil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo/3,4-b/indol, 7-fluoro-4-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-fluorofenil)-4-hidroxipentil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo/3,4-b/indol y 7-fluoro-4-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-fluorofenil)-4-acetoxipentil]-1,2,3,4-tetrahidropirrolo/3,4-b/indol. Un compuesto intermediario preferido del presente invento es el 7-fluoro-4-(p-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo/3,4-b/indol.

Los agentes tranquilizantes del presente invento se caracterizan por el alivio de ciertas manifestaciones esquizofrénicas en los seres humanos como son las alucinaciones, la hostilidad, la suspicacia, el aislamiento emocional o social, la ansiedad, la agitación y la tensión. Los procedimientos comunes para detectar la acción tranquilizante, así como para comparar dicha acción, de los compuestos de esta serie, con respecto a la cual hay una excelente correlación con la eficacia humana, se refieren al antagonismo de los síntomas producidos por la amfetamina en ratas experimentales, como lo describen A. Weissman y colaboradores en J. Pharmacol. Exp. Ther., 151, 339 (1966) y Quinton y colaboradores en Nature, 200, 176 (1963).

Las gaa-carbolinas y los pirrolo/3,4-b/indoles, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, que son útiles como tranquilizantes, pueden administrarse como agentes

terapéuticos individuales o como mezclas de agentes terapéuticos. Pueden administrarse solos, aunque comúnmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado sobre la base de la vía de administración que se escoja y de la práctica farmacéutica común. Por ejemplo, pueden administrarse oralmente en forma de tabletas o cápsulas que contienen excipientes como el almidón, azúcar de leche o ciertos tipos de arcillas, etc. Pueden administrarse en forma de elixires o de suspensiones orales, en las cuales los ingredientes activos se combinan con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Pueden inyectarse parenteralmente y, para esta aplicación, dichos productos o sus derivados apropiados pueden prepararse en forma de soluciones acuosas estériles. Dichas soluciones acuosas deben tamponarse en forma adecuada, si es necesario, y deben contener otros solutos como suero salino o glucosa para que se vuelvan isotónicas.

Aunque la aplicación del presente invento está orientada al tratamiento de mamíferos en general, el sujeto preferido es el ser humano. Al determinar una dosis eficaz para la terapéutica humana, los resultados de la experimentación con animales se extrapolan con frecuencia y se supone una correlación entre la conducta del animal sujeto a la prueba y la dosis propuesta para el ser humano. Cuando se dispone de una norma empleada comercialmente, el nivel de la dosis del candidato clínico en los humanos se determina

frecuentemente comparando su rendimiento con la norma en una prueba efectuada en animales. Por ejemplo, si un agente tranquilizante común se administra efectivamente a los humanos a razón de 100 a 400 mg diariamente, se supone que si los compuestos del presente invento tienen una actividad comparable a la de esta norma en el experimento, entonces dosis semejantes deparan respuestas comparables en los seres humanos.

Evidentemente, es el médico quien determina finalmente la dosis más adecuada para un sujeto en particular, la cual varía con la edad, el peso y la reacción del paciente de que se trate, así como con la naturaleza y grado de los síntomas y de las características farmacodinámicas del agente que se administre en particular. Por lo general, las dosis pequeñas se administran inicialmente, aumentándolas gradualmente hasta que se determina el nivel óptimo. A menudo se encuentra que cuando la composición se administra oralmente, se requieren cantidades más grandes del ingrediente activo para obtener el mismo nivel que produce una cantidad pequeña administrada por vía parenteral.

Habiendo examinado plenamente los factores anteriores, se considera que una dosis diaria de los compuestos del presente invento en los seres humanos es, aproximadamente, la de 1 a 100 mg, siendo la escala preferida la de 1 a 50 mg., la cual tranquiliza efectivamente. En individuos en los

cuales los compuestos del presente invento tienen un efecto prolongado, la dosis puede ser de 5 a 150 mg por semana, administrada en una o dos dosis divididas. Estos valores son ilustrativos y, por supuesto, pueda haber casos individuales que ameriten escalas mayores o menores de dosificación.

Los siguientes ejemplos se ofrecen únicamente con fines ilustrativos, y no deben interpretarse como limitaciones a este invento, siendo posible hacer numerosas variaciones sin desviarse de su espíritu ni de su alcance.

EJEMPLO 1

8-Fluoro-5-(p-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina
(I; X = F, Z = F, n = 2 y R = H)

A. 8-Fluoro-2-carbetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina

(II; X = F)

Una mezcla de 15.9 g (0.093 mol) de N-carbetoxi-4-piperidona y 15.1 g (0.093 mol) de clorhidrato de p-fluorofenilhidracina en 150 ml de etanol se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla rojiza de reacción se enfría y se filtra, y los sólidos que se colectan se lavan con una pequeña cantidad de etanol frío al 95%, 21.3 g (rendimiento del 88%), punto de fusión: 169-170°C. La muestra analítica recristaliza en etanol y agua, punto de fusión: 169-170°C.

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{15}O_2N_2F$: C, 64.1. ; H, 5.8; N, 10.7

Encontrado: C, 63.8; H, 5.8; N, 10.6.

B. 8-Fluoro-5-(o-fluorofenil)-2-carbetoxi-1,2,3,4-tetra-
tetrahidro-gama-carbolina (III: X y Z = F)

A 30 ml de N-metil-2-pirrolidiona se incorporan 3.45 g (0.013 mol) de 8-fluoro-2-carbetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 7.8 g (0.045 mol) de p-fluorobromobenceno, 4.14 g (0.013 mol) de bromuro cuproso y 1.5 g (0.014 mol) de carbonato de sodio, y la mezcla resultante se calienta en un baño de aceite a 200°C. por 6 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente durante la noche y luego se decanta en 300 ml de agua que contienen 60 ml de etilendiamina. Se incorporan 200 ml de benceno y el sistema de dos fases se filtra a través de una almohadilla de super-cel. El filtrado se extrae posteriormente varias veces con un total de 700 ml de benceno. Los extractos se combinan, se lavan sucesivamente con agua y con una solución saturada de salmuera y se secan en sulfato de sodio anhidro. La separación del disolvente deja el producto crudo como un aceite residual oscuro.

El producto crudo en benceno se cromatografía en una columna de gel de sílice, utilizando como eluato benceno y acetato de etilo al 10%. Las fracciones 1 a 16, que son de 10 a 25 ml cada una, y que contienen p-fluorobromobenceno, se

colectan y se desecha. Las fracciones 16 a 38 se combinan y se concentran al vacío hasta formar un aceite que se solidifica al reposar a 5°C . durante la noche. El producto, 3.5 g (rendimiento del 76%), se tritura con pentano y se filtra. La muestra analítica recristaliza en pentano, con un punto de fusión de $118-120^{\circ}\text{C}$.

Análisis

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2\text{F}_2$: C, 67.4; H, 5.1; N, 7.9.
Encontrado: C, 67.4; H, 5.2; N, 7.8.

C. 8-Fluoro-5-(p-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-
gama-carbolina (I; X y Z = F, y R = H)

Una suspensión de 3.56 g (0.01 mol) de 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-carboxi-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina y 8.2 g (0.14 mol) de hidróxido de potasio, en 53 ml de etanol que contienen 5 ml de agua, se calienta a reflujo durante la noche. 3.0 g más de hidróxido de potasio se incorporan y el calentamiento continúa por 23 horas. La solución pardusca se enfría, se concentra al vacío hasta la desecación y se divide en agua y éter dietílico. La capa acuosa se extrae ulteriormente con éter, y las capas etéricas se combinan, se lavan con una solución saturada de salmuera y se secan en sulfato de magnesio. La separación del disolvente depura el producto conveniente como un sólido naranja, 2.6 g., punto de fusión de $125-127^{\circ}\text{C}$. La muestra analítica recristaliza en pentano, punto de fusión de $127-128^{\circ}\text{C}$.

Análisis

Calculado para $C_{17}H_{14}N_2F_2$: C, 71.8; H, 5.0; N, 9.9

Encontrado: C, 71.6; H, 5.1; N, 10.2.

La sal clorhidrato se prepara burbujeando cloruro de hidrógeno en una solución de la base libre en éter dietílico, punto de fusión: 270-272°C.

EJEMPLO 2

Partiendo de la fenilhidracina apropiada y empleando los procedimientos del Ejemplo 2, se preparan las siguientes 5-acil-1,2,3,4-tetrahydro-gama-carbolinas como la base libre y las sales clorhidrato: clorhidrato de 8-cloro-5-(p-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-gama-carbolina, punto de fusión: 269-271°C.; clorhidrato de 8-bromo-5-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-gama-carbolina, punto de fusión: 280-282°C.; 8-metil-5-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-gama-carbolina, punto de fusión: 288-289°C.; clorhidrato de 8-fluoro-5-(p-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-gama-carbolina, punto de fusión: 283 - 285°C.; y clorhidrato de 8-cloro-5-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-gama-carbolina, punto de fusión: 276-278°C.; y, como la base libre: 8-fluoro-5-(p-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydro-gama-carbolina, punto de fusión: 119-122°C.; 8-cloro-5-(p-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-gama-carbolina; 8-bromo-5-(p-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-gama-carbolina; 8-metil-5-(p-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-gama-carbolina; 5-(p-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-gama-carbolina y 5-(p-clorofenil)-

1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina.

EJEMPLO # 3

Clorhidrato de 3-Fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-(beta-fenetil)-

1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina (I; X y Z = F; n = 2;

A = -CH₂-; M = -CH₂- y Y = H)

A una suspensión agitada de 1.4 g (4.9 milimoles de 3-fluoro-5-(p-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina y 1.02 g (7.4 milimoles) de carbonato de potasio en 10 ml de dimetilformamida, calentada a 60°C., se incorporan a gotas 1.09 g (5.9 milimoles) de bromuro de beta-fenetilo en 10 ml del mismo disolvente. Después de calentar por 3.5 horas, la mezcla de reacción se decanta en 200 ml de una solución acuosa de carbonato de potasio al 2%, y la solución resultante se extrae subsiguientemente (3 x 200 ml) con benceno. Los extractos combinados se lavan sucesivamente con agua y con una solución saturada de salmuera y se secan en sulfato de magnesio. El disolvente se separa al vacío y el aceite residual que cristaliza durante el reposo se tritura con hexano y se filtra, 1.6 g.; punto de fusión: 115-121°C.

El producto crudo se cromatografía en una columna de gel de sílice, utilizando 25% de acetato de etilo y 75% de benceno como eluato. Las fracciones 12-32, que contienen de 5 a 7 ml por fracción, se colectan y se evaporan hasta la desecación. El producto cristalino residual se disuelve en éter dietílico y cloruro de metileno y se convierte en la

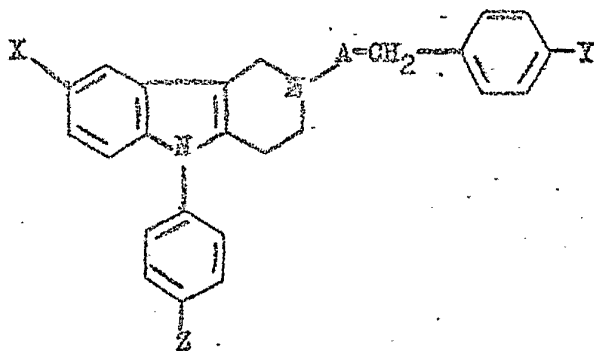
sal clorhidrato utilizando cloruro de hidrógeno gaseoso, 1.13 g. (rendimiento del 54%), punto de fusión de: 275 - 276°C.

Análisis

Calculado para $C_{25}H_{22}N_2F_2 \cdot HCl$: C, 70.7; H, 5.5; N, 6.6
 Encontrado: C, 70.4; H, 5.5; N, 6.5.

EJEMPLO A

Se repite el procedimiento del Ejemplo 3, partiendo del agente de alquilización apropiado y de la 5-azil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina necesaria, para preparar los análogos siguientes como sal clorhidrato:



<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>Y</u>
F-	F-	-CH ₂ -	Cl-
F-	F-	-CH ₂ -	H-
F-	F-	-(CH ₂) ₃ -	F-
F-	F-	-(CH ₂) ₅ -	F-
F-	Cl-	-CH ₂ -	Cl-

<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>Y</u>
F-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	F-
F-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	F-
F-	Cl-	-(CH ₂) ₄ -	Cl-
F-	H-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	H-	-(CH ₂)-	H-
Cl-	H-	-(CH ₂) ₃ -	H-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₅ -	F-
Cl-	Cl-	-CH ₂ -	Cl-
Cl-	Cl-	-CH ₂ -	H-
Br-	Cl-	-(CH ₂) ₄ -	Cl-
Br-	F-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Br-	F-	-(CH ₂)-	H-
Br-	H-	-CH ₂ -	Cl-
CH ₃ -	H-	-CH ₂ -	H-
CH ₃ -	H-	-(CH ₂) ₂ -	H-
CH ₃ -	H-	-(CH ₂) ₃ -	F-
CH ₃ -	F-	-(CH ₂) ₃ -	F-
CH ₃ -	F-	-CH ₂ -	H-
H-	F-	-(CH ₂) ₃ -	F-
H-	F-	-CH ₂ -	F-
H-	F-	-(CH ₂) ₄ -	Cl-
H-	Cl-	-CH ₂ -	H-
H-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	F-

EJEMPLO 5

Clorhidrato de 8-Fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-(3-(p-fluoro-
benzoil)propil)-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina

(I; X y Z = F; n = 2; A = $-(CH_2)_3-$; M = $-C(=O)-$ y Y = F)

De manera semejante a la del Ejemplo 3, 2.84 g (0.01 mol) de 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 2.8 g (0.01 mol) de omega-cloro-p-fluorobutirofenona, 3.15 g (0.03 mol) de carbonato de sodio y una huella (50 mg) de yoduro de potasio, en 50 ml de 3-metil-2-pentanona dan, después de calentar a reflujo durante 15 horas, 2.6 g del producto conveniente, como la base libre, punto de fusión: 150-155°C.

La base cruda en éter dietílico se convierte en el clorhidrato utilizando gas cloruro de hidrógeno, 2.72 g., punto de fusión: 235°C., con descomposición. La recristalización en etanol que contiene una pequeña cantidad de éter dietílico da el producto puro, 2.2 g., punto de fusión de 237-238°C.

Análisis

Calculado para $C_{27}H_{23}ON_2F_3 \cdot HCl \cdot 1/4 H_2O$:

C, 66.3; H, 4.9; N, 5.7

Encontrado: C, 66.3; H, 5.2; N, 5.6.

EJEMPLO 6

Empleando un procedimiento de alquilización semejante al de los Ejemplos 3, 4 y 5, y partiendo del agente de alquilización apropiado y de la 1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina adecuada, se preparan los siguientes análogos:

clorhidrato de 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-(2-(p-fluorobenzoyl)etil)-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, punto de fusión: 195-198°C.

Análisis

Calculado para $C_{26}H_{21}ON_2F_3 \cdot HCl \cdot 1/3 H_2O$:

C, 65.5; H, 4.7; N, 5.9

Encontrado: C, 65.6; H, 4.7; N, 5.9;

clorhidrato de 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-(4-(p-fluorobenzoyl)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, punto de fusión: 242-244°C.

Análisis

Calculado para $C_{28}H_{25}ON_2F_3 \cdot HCl \cdot 1/4 H_2O$:

C, 66.8; H, 5.3; N, 5.6

Encontrado: C, 66.8; H, 5.3; N, 5.5;

clorhidrato de 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-(3-benzoylpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, punto de fusión: 208-211°C.

Análisis

Calculado para $C_{27}H_{24}ON_2F_2 \cdot HCl \cdot H_2O$:

C, 66.9; H, 5.6; N, 5.8

Encontrado: C, 67.2; H, 5.4; N, 5.8;

8-fluoro-5-(p-fluorofenil-2-[3-(p-toluoil)propil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, punto de fusión: 125-127°C.

Análisis

Calculado para $C_{28}H_{26}O_2F_3 \cdot 1/4 H_2O$:

C, 74.9; H, 5.8; N, 6.2

Encontrado: C, 74.6; H, 6.0; N, 6.0;

clorhidrato de 8-fluoro-5-(p-fluorobenil)-2-[3-(p-clorobenzoil)-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, punto de fusión: 201-203°C.

Análisis

Calculado para $C_{27}H_{23}ON_2ClF$ (base Libre):

C, 69.7; H, 5.0; N, 6.0

Encontrado: C, 69.4; H, 5.0; N, 5.9;

clorhidrato de 8-fluoro-5-(p-trifluorometilfenil)-2-[3-(p-fluoro-benzoil)propil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, punto de fusión: 245-247°C.

Análisis

Calculado para $C_{28}H_{23}ON_2F_5 \cdot HCl$:

C, 62.9; H, 4.5; N, 5.5

Encontrado: C, 62.5; H, 4.5; N, 5.2;

clorhidrato de 8-fluoro-5-(p-trifluorometilfenil)-2-[3-(p-fluorobenzoil)propil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, punto de fusión: 247-248°C.

Análisis

Calculado para $C_{28}H_{23}ON_2F_5 \cdot HCl \cdot 1/3 H_2O$:

C, 62.2; H, 4.6; N, 5.2

Encontrado: C, 62.2; H, 4.5; N, 5.2;

clorhidrato de 8-fluoro-5-(p-netoxifenil)-2-[3-(p-fluorobenzoil)-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina;
punto de fusión: 209-211°C.

Análisis

Calculado para $C_{28}H_{26}O_2N_2F_2 \cdot HCl \cdot 1/4 H_2O$:

C, 67.1; H, 5.5; N, 5.6

Encontrado: C, 67.3; H, 5.3; N, 5.5.

clorhidrato de 8-cloro-5-(p-fluorofenil)-2-[3-(p-fluorobenzoil)-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina,
punto de fusión: 233-235°C.

Análisis

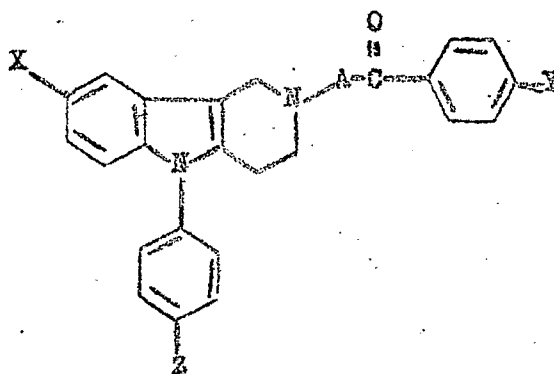
Calculado para $C_{27}H_{23}ON_2ClF_2 \cdot 2HCl$:

C, 64.7; H, 4.8; N, 5.6

Encontrado: C, 64.3; H, 4.6; N, 5.7.

EJEMPLO 7

Una vez más, repitiendo el procedimiento de alqui-
lización de los Ejemplos 3, 4, 5 y 6, y partiendo de los reac-
tivos necesarios, se preparan los siguientes compuestos:



<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>Y</u>
F-	F-	-(CH ₂) ₅ -	F
F-	F-	-CH ₂ -	Cl-
F-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	F-
F-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	Cl-
F-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
F-	OCH ₃	-(CH ₂) ₂ -	F-
F-	OCH ₃	-(CH ₂) ₂ -	H-
F-	OCH ₃	-(CH ₂) ₃ -	Cl-
F-	H-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	F-	-CH ₂ -	Cl-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₃ -	Cl-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
Cl-	H-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	H-	-(CH ₂) ₅ -	F-
Cl-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	OCH ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	OCH ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -

<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>Y</u>
Br ⁻	H ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	F ⁻
Br ⁻	H ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	H ⁻
Br ⁻	H ⁻	-(CH ₂) ₄ ⁻	F ⁻
Br ⁻	OCH ₃	-(CH ₂) ₂ ⁻	F ⁻
Br ⁻	OCH ₃	-(CH ₂) ₃ ⁻	F ⁻
Br ⁻	F ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	F ⁻
Br ⁻	Cl ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻	F ⁻
CH ₃	Cl ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	CH ₃
CH ₃	Cl ⁻	-(CH ₂) ₅ ⁻	H ⁻
CH ₃	F ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	F ⁻
CH ₃	OCH ₃ ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	F ⁻
CH ₃	OCH ₃ ⁻	-(CH ₂) ₄ ⁻	F ⁻
CH ₃	H ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	CH ₃ ⁻
H ⁻	OCH ₃	-(CH ₂) ₃ ⁻	F ⁻
H ⁻	OCH ₃ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ ⁻	Cl ⁻
H ⁻		-(CH ₂) ₅ ⁻	CH ₃ ⁻
H ⁻	OCH ₃	-(CH ₂) ₃ ⁻	H ⁻
H ⁻	Cl ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	F ⁻
H ⁻	Cl ⁻	-(CH ₂) ₅ ⁻	H ⁻

EJEMPLO 8

Clorhidrato de 8-Cloro-5-(p-fluorofenil)-2- \int 4-(p-fluorofenil)-4-hidroxiutil/ \int -1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina

(I: X = Cl; Z = F; n = 2; A = $-(CH_2)_3-$; M = $\overset{OH}{\underset{|}{C}}$ y Y = F)

A 575 mg (15.2 milimoles) de borohidruro de sodio en 25 ml de etanol se incorporan a gotas 1.8 g (3.8 milimoles) de 8-cloro-5-(p-fluorofenil)-2- \int 3-(p-fluorobenzoil)propil/ \int -1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, en una solución caliente de 40 ml. de etanol y 10 ml. de tetrahidrofurano, en tal proporción que se mantiene un reflujo moderado. Después de consumir la incorporación, la reacción se calienta a reflujo durante una hora más y luego se enfría a temperatura ambiente. El flotante se decanta en 200 ml de agua y los disolventes orgánicos se separan de la solución acuosa al vacío. El agua residual se extrae (3 x 75 ml) con cloruro de metileno y las capas orgánicas se combinan, se lavan a contracorriente con una solución saturada de salmuera y se secan en sulfato de magnesio. El disolvente se separa a presión reducida y el producto residual se disuelve en éter dietílico y cloruro de metileno. Gas cloruro de hidrógeno se burbujea con cuidado en la solución hasta que ya no se forma un precipitado. El producto conveniente se filtra y se seca, 1.9 g., punto de fusión: 245-246°C.

Análisis

Calculado para $C_{27}H_{25}ON_2ClF_2.HCl.H_2O$:

C, 62.2; H, 5.4; N, 5.4

Encontrado: C, 62.3; H, 5.1; N, 5.3.

EJEMPLO 9

Se repite el procedimiento de reducción que se describe en el Ejemplo 8, partiendo de la cetona apropiada, para preparar las siguientes gama-carbolinas:

clorhidrato de 8-fluoro-5-(p-metoxifenil)-2- γ -4-(p-fluorofenil)-4-hidroxibutil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, punto de fusión: 235-236°C.

Análisis

Calculado para $C_{28}H_{28}O_2N_2F_2.HCl$:

C, 67.4; H, 5.9; N, 5.6

Encontrado: C, 67.7; H, 5.8; N, 5.6;

clorhidrato de 8-fluoro-5-(m-trifluorometilfenil)-2- γ -4-(p-fluorofenil)-4-hidroxibutil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, punto de fusión: 243-245°C.

Análisis

Calculado para $C_{28}H_{25}ON_2F_2.HCl.1/2 H_2O$:

C, 61.6; H, 5.0; N, 5.1

Encontrado: C, 61.6; H, 4.8; N, 5.1;

clorhidrato de 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2- γ -4-(p-tolil)-4-hidroxibutil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, punto de fusión: 236-237°C.

Análisis

Calculado para $C_{28}H_{28}ON_2F_2 \cdot HCl \cdot 1.2 H_2O$

C, 68.3; H, 6.1; N, 5.7

Encontrado: C, 68.7; H, 6.3; N, 5.6;

clorhidrato de 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-clorofenil)-4-hidroxi-butil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, punto de fusión: 242-244°C.

Análisis

Calculado para $C_{27}H_{25}ON_2F_2Cl \cdot HCl \cdot 3/4 H_2O$

C, 62.7; H, 5.1; N, 5.4

Encontrado: C, 62.7; H, 5.1; N, 5.3;

clorhidrato de 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-[4-(trifluorometilfenil)-4-hidroxi-butil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, punto de fusión: 225-227°C.

Análisis

Calculado para $C_{28}H_{25}ON_2F_3 \cdot HCl \cdot 1/4 H_2O$

C, 62.2; H, 4.7; N, 5.2

Encontrado: C, 62.2; H, 4.9; N, 5.2;

clorhidrato de 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-[3-(p-fluorofenil)-4-hidroxipropil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, punto de fusión: 237-239°C.

Análisis

Calculado para $C_{26}H_{23}ON_2F_3 \cdot HCl$

C, 66.0; H, 5.1; N, 5.9

Encontrado: C, 65.8; H, 5.1; N, 5.9;

**POOR
QUALITY**

clorhidrato de 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-(4-(p-fluorofenil)-4-hidroxi**butil**)-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, punto de fusión: 249-250°C.

Análisis

Calculado para $C_{27}H_{25}ON_2F_3 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$:

C, 65.4; H, 5.5; N, 5.6

Encontrado: C, 65.6; H, 5.4; N, 5.6;

clorhidrato de 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-(4-(p-fluorofenil)-4-hidroxi**butil**)-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, punto de fusión: 236-238°C.

Análisis

Calculado para $C_{27}H_{26}ON_2F_2 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$:

C, 68.0; H, 5.7; N, 5.9

Encontrado: C, 67.7; H, 5.8; N, 5.8;

clorhidrato de 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-(4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-4-hidroxi**butil**)-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, punto de fusión: 216-217°C.

Análisis

Calculado para $C_{28}H_{24}ON_2F_2Cl \cdot HCl$:

C, 58.9; H, 4.4; N, 5.0

Encontrado: C, 58.7; H, 4.3; N, 5.0;

clorhidrato de 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-(p-fluorofenil)-5-hidroxi**pentil**)-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, punto de fusión: 207-208°C.

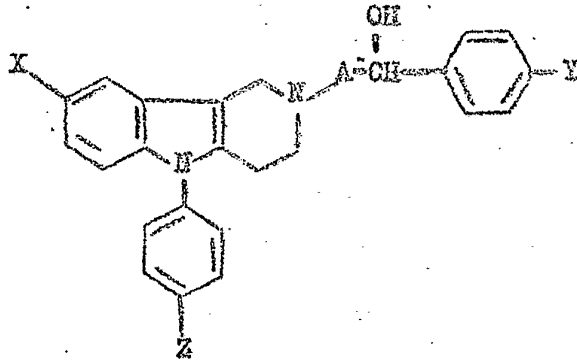
Análisis

Calculado para $C_{28}H_{27}ONF_3 \cdot HCl \cdot 3/4 H_2O$

C, 65.4; H, 5.8; N, 5.4.

Encontrado: C, 65.2; H, 5.6; N, 5.4.

EJEMPLO 10



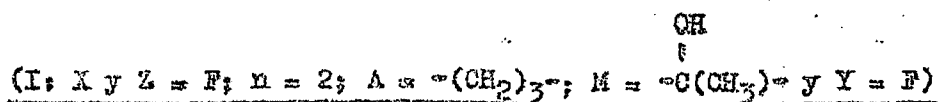
<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>Y</u>
F-	F-	$-(CH_2)_5-$	F-
F-	F-	$-CH_2-$	Cl-
F-	Cl-	$-(CH_2)_3-$	F-
F-	Cl-	$-(CH_2)_3-$	Cl-
F-	Cl-	$-(CH_2)_3-$	CH_3-
F-	CH_3O-	$-(CH_2)_2-$	F-
F-	CH_3O-	$-(CH_2)_5-$	H-
F-	CH_2O-	$-(CH_2)_3-$	Cl-
F-	H-	$-(CH_2)_3-$	F-

<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>Y</u>
Cl-	F-	-CH ₂ -	Cl-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₃ -	Cl-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
Cl-	H-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	H-	-(CH ₂) ₅ -	F-
Cl-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
Br-	H-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Br-	H-	-(CH ₂) ₃ -	H-
Br-	H-	-(CH ₂) ₄ -	F-
Br-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₂ -	F-
Br-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Br-	F-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Br-	Cl-	-(CH ₂) ₂ -	F-
CH ₃ -	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
CH ₃ -	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₅ -	H-
CH ₃ -	F-	-(CH ₂) ₃ -	F-
CH ₃ -	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	F-
CH ₃ -	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₄ -	F-
CH ₃ -	H-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
H-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	F-
H-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	Cl-
H-	F-	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -

<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>Y</u>
H-	F-	$-(CH_2)_5-$	H-
H-	Cl-	$-(CH_2)_3-$	F-
H-	Cl-	$-(CH_2)_5-$	H-

EJEMPLO 11

Clorhidrato de 8-Fluoro-5-(p-Fluorofenil)-2-(3-(p-Fluorobenzil)propil)-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina



Una solución de 3.3 g (7.3 milimoles) de la 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-(3-(p-fluorobenzil)propil)-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, en 15 ml de tetrahidrofurano, se incorpora a gotas a una solución enfriada de yoduro de metil magnesio en 30 ml de éter dietílico, que se prepara con 4.56 g (32.2 milimoles) de yoduro de metilo y 788 mg (32.2 milimoles) de metal magnesio, y la mezcla de reacción resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se decanta en 150 ml de agua helada, y el disolvente orgánico se separa de la solución al vacío. La solución acuosa se extrae (3 x 75 ml) con cloruro de metileno y los extractos orgánicos se combinan, se secan en sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida hasta quedar un aceite amarillillo. El producto residual en éter dietílico se convierte en el clorhidrato utilizando gas cloruro de hidrógeno. El producto precipitado que resulta se filtra y se seca, 1.35 g.

punto de fusión: 216-217°C.

Análisis

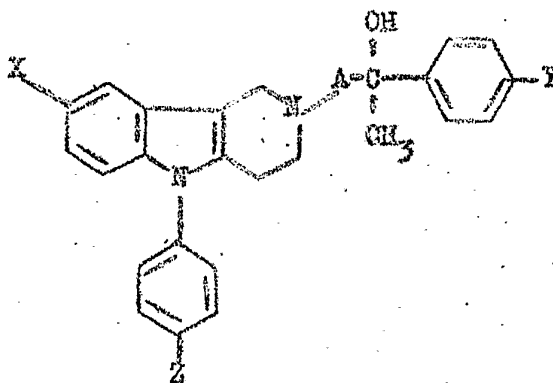
Calculado para $C_{28}H_{27}ONP_3 \cdot HCl \cdot 1/3 H_2O$

C, 66.3; H, 5.6; N, 5.5

Encontrados C, 66.6; H, 5.7; N, 5.6.

EJEMPLO 12

Partiendo del yoduro de metil magnesio y de las 5-aryl-2-benzofalquil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolinas de los Ejemplos 6 y 7, y aplicando el procedimiento del Ejemplo 11, se preparan los siguientes congéneres:



<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>Y</u>
F-	F-	$-(CH_2)_5-$	F-
F-	F-	$-(CH_2)_4-$	CH_3-
F-	F-	$-(CH_2)_4-$	Cl-
F-	Cl-	$-(CH_2)_3-$	F-
F-	Cl-	$-(CH_2)_3-$	Cl-

<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>Y</u>
F-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
F-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₂ -	F-
F-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₅ -	H-
F-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	F-
F-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	Cl-
F-	H-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	F-	-CH ₂ -	Cl-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₃ -	Cl-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
Cl-	H-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	H-	-(CH ₂) ₅ -	F-
Cl-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
Br-	H-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Br-	H-	-(CH ₂) ₃ -	H-
Br-	H-	-(CH ₂) ₄ -	F-
Br-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₂ -	F-
Br-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Br-	F-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Br-	Cl-	-(CH ₂) ₂ -	F-
CH ₃ -	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
CH ₃ -	Cl-	-(CH ₂) ₅ -	H-
CH ₃ -	F-	-(CH ₂) ₃ -	F-

**POOR
QUALITY**

<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>Y</u>
CH ₃	CH ₃ O	-(CH ₂) ₃ -	F-
CH ₃	CH ₃ O	-(CH ₂) ₄ -	F-
CH ₃	H-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
H-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	F-
H-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	Cl-
H-	F-	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -
H-	F-	-(CH ₂) ₅ -	H-
H-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	F-
H-	Cl-	-(CH ₂) ₅ -	H-

EJEMPLO 13

8-fluoro-5-(o-fluorofenil)-2- $\sqrt{4}$ -(o-fluorofenil)-4-acetoxi-
butil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina

OH₁
|

(I: X y Z = F; n = 2; A = -(CH₂)₃-; M = -CH- en donde: H₁ =
COCH₃ y Y = F)

260 mg (3.3 milimoles) de cloruro de acetilo, en 10 ml de cloruro de metileno, se incorporan a gotas a una solución fría de 1.0 g (2.2 milimoles) de 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2- $\sqrt{4}$ -(p-fluorofenil)-4-hidroxibutil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, en 30 ml de cloruro de metileno que contienen 350 mg (4.4 milimoles) de piridina. Después de la incorporación, la mezcla de reacción se calienta a la temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla se decanta en una solución acuosa, saturada y fría de bicarbo-

nato de sodio; y el producto crudo se extrae (3 x 50 ml) con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se secan en sulfato de magnesio y se concentran hasta formar un aceite, el cual, al cromatografiarse en una columna de gel de sílice, utilizando benceno y acetato de etilo (1:1) como eluato, depara el producto purificado en las fracciones 4-7 como un aceite amarillo, 392 mg.

Análisis

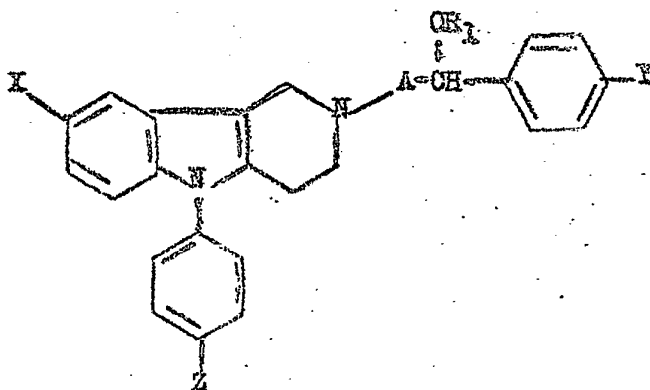
Calculado para $C_{29}H_{27}O_2N_2F_3$:

C, 70.7; H, 5.5; N, 5.9

Encontrado: C, 70.6; H, 5.4; N, 5.8.

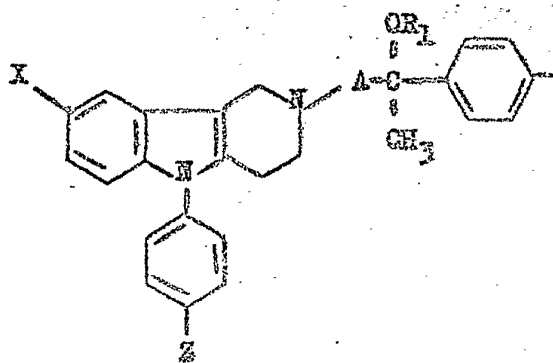
EJEMPLO 14

Partiendo del carbinol apropiado de los Ejemplos 8 a 12, y del cloruro o anhídrido ácido necesario, y aplicando el procedimiento que se describe en el Ejemplo 13, se sintetizan los ésteres siguientes:



<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>R₁</u>	<u>Y</u>
F-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	F-
F-	F-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ CO-	F-
F-	F-	-(CH ₂) ₃ -	(CH ₃) ₃ CCO-	CH ₃ -
F-	F-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	Cl-
F-	F-	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃ CO-	F-
F-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO-	Cl-
F-	H-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	F-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₃ -	(CH ₃) ₂ CHCO	F-
Cl-	F-	-CH ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO-	Cl-
Cl-	H-	-(CH ₂) ₅ -	CH ₃ CO-	F-
Cl-	H-	-(CH ₂) ₅ -	(CH ₃) ₃ CCO-	F-
Cl-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ CO-	F-
Cl-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	CH ₃ -
Cl-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	F-
Cl-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO-	F-
Br-	H-	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃ CO-	F-
Br-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₂ -	(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCO-	F-
Br-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)CO-	F-
Br-	F-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	F-
Br-	Cl-	-(CH ₂) ₂ -	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CO-	F-
CH ₃ -	Cl-	-(CH ₂) ₅ -	CH ₃ CO-	H-
CH ₃ -	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	CH ₃ -
CH ₃ -	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	(CH ₃) ₃ CCO-	CH ₃ -
CH ₃ -	F-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO-	F-

<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>R₁</u>	<u>Y</u>
CH ₃	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	F-
CH ₃ -	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃ CO-	F-
CH ₃ -	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃ CH ₂ CO	F-
CH ₃ -	H-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	CH ₃
CH ₃ -	H-	-(CH ₂) ₃ -	(CH ₃) ₂ CHCO-	CH ₃
H-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	F-
H-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	Cl-
H-	F-	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO-	CH ₃ -
H-	F-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO-	H-
H-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	H-
H-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	F-
H-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ CO-	F-
H-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	(CH ₃) ₃ CCO-	F-
Y				



<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>R₁</u>	<u>Y</u>
F-	F-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ CO-	F-
F-	F-	-(CH ₂) ₃ -	(CH ₃) ₃ CCOO-	F-
F-	F-	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃ CO-	CH ₃ -
F-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	Cl-
F-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₂ -	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CO-	F-
F-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₅ -	CH ₃ CO-	H-
F-	H-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	F-
F-	H-	-(CH ₂) ₃ -	(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCO-	F-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ CO-	Cl-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	Cl-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO-	CH ₃ -
Cl-	H-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	F-
Cl-	H-	-(CH ₂) ₅ -	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO-	F-
Br-	H-	-(CH ₂) ₃ -	(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCO-	F-
Br-	H-	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃ CH ₂ CO-	F-
Br-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ CO-	F-
Br-	Cl-	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO-	F-
CH ₃ -	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	CH ₃ -
CH ₃ -	Cl-	-(CH ₂) ₅ -	CH ₃ CO-	H-
CH ₃ -	F-	-(CH ₂) ₃ -	(CH ₃) ₃ CCOO-	F-
CH ₃ -	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	(CH ₃) ₃ CCOO-	F-
CH ₃ -	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃ CO-	F-
CH ₃ -	H-	*(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	CH ₃ -
H-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)CO-	F-

<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>R₁</u>	<u>Y</u>
H-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	Cl-
H-	F-	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ CO-	CH ₃ -
H-	F-	-(CH ₂) ₄ -	(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCO-	H-
H-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	F-
H-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO-	F-
H-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO-	F-

EJEMPLO 15

Clorhidrato de 8-Fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-etil-1,2,3,4-
tetrahidro-gama-carbolina (I : X y Z = F; n = 2 y R = C₂H₅)

A. 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-acetil-1,2,3,4-
tetrahidro-gama-carbolina (V : X y Z = F y
R^o = CH₃)

A una solución de 1.4 g (4.9 milimoles) de 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, en 10 ml de cloruro de metileno, enfriada en un baño de hielo, se incorporan 1.49 g (5.4 milimoles) de trietilamina y la solución se agita durante 5 minutos. A la solución agitada se agregan 423 mg (5.4 milimoles) de cloruro de acetilo disueltos en 5 ml de cloruro de metileno, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por una hora. La mezcla se decanta en 75 ml de bicarbonato de sodio saturado y frío y, posteriormente, se extrae (3 x 50 ml) con cloruro de metileno. Los extractos combinados se lavan a contracorriente con una

solución saturada de salmuera y se secan en sulfato de magnesio. La separación del disolvente a presión reducida da lugar al producto como un sólido vidrioso, el cual, al triturarse con hexano, cristaliza en un polvo blanco, 1.55 g., punto de fusión: 150-152°C.

Análisis

Calculado para $C_{19}H_{16}ON_2F_2$:

C, 69.9; H, 4.9; N, 8.6

Encontrado: C, 69.9; H, 5.3; N, 8.4.

B. Clorhidrato de 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina.

Una mezcla de 243 mg (6.4 milimoles) de hidruro de litio y aluminio, en 20 ml de éter dietílico y 10 ml de tetrahidrofurano, se enfría a 0-5°C., y se trata con 283 mg (2.1 milimoles) de cloruro de aluminio y la mezcla se agita en frío durante 30 minutos. Mientras se enfría, 271 mg (2.6 milimoles) de 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-acetil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, en 15 ml de tetrahidrofurano, se incorporan a gotas durante un lapso de 20 minutos a la mezcla de hidruro metálico. Al consumarse la incorporación, la reacción se agita por 2 horas más y luego se enfría en agua. El éter se separa y la capa acuosa se extrae con el mismo disolvente. Los extractos etéricos combinados se secan y se concentran hasta la desecación para preparar la base cruda como un aceite semicristalino, 868 mg.

La base cruda (818 mg), disuelta en éter dietílico, se convierte en la sal clorhidrato empleando gas cloruro de hidrógeno, 848 mg.; punto de fusión: 250-253°C.

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{13}N_2F_2 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$:

C, 63.8; H, 5.6; N, 7.8

Encontrado: C, 63.7; H, 5.5; N, 8.1.

EJEMPLO 16

Clorhidrato de 8-Fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-gama-carbolina

A 316 mg (3.3 milisoles) de hidruro de litio y alu-
mino, en 30 ml de tetrahydrofurano, se incorporan a gotas
2.7 g (7.58 milisoles) de 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-car-
betoxi-1,2,3,4-tetrahydro-gama-carbolina, en 65 ml del mismo
disolvente, y la mezcla de reacción se agita a temperatura
ambiente por 2 horas. Se agregan 5 ml de agua para enfriar
la reacción y la mezcla se filtra. El filtrado se concentra
al vacío y el aceite residual se separa en benceno y agua.
La capa orgánica se separa, se seca en sulfato de magnesio y
se concentra a presión reducida a 2.6 g de un aceite amari-
llo. El producto crudo se cromatografía en una columna de gel
de sílice utilizando metanol como el eluato, y se colectan
de 5 a 10 ml por fracción. Las fracciones 24 a 39 se combinan
y se concentran al vacío a un sólido amarillo el cual, al
ser tratado con cloruro de hidrógeno gaseoso, en éter dietí-

lico, produce la sal clorhidrato, 1.06 g., punto de fusión:
295-297°C.

Análisis

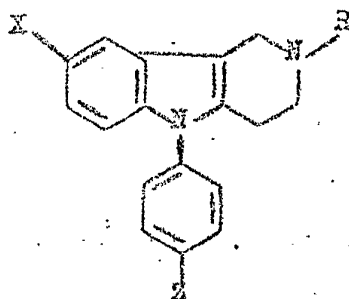
Calculado para $C_{13}H_{16}N_2F_2 \cdot HCl$:

C, 64.6; H, 5.1; N, 8.4

Encontrado: C, 64.3; H, 5.2; N, 8.4.

EJEMPLO 17

Empleando el procedimiento indicado, y partiendo de los reactivos apropiados, se sintetizan los siguientes clorhidrato de 2-alkil-1,2,3,4-tetrahydro-gama-carbolina:



<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>R</u>	<u>P.F. °C.</u>	<u>Procedimiento</u>
Cl-	H-	CH ₃ -	281-283	Ejemplo 16
Br-	H-	CH ₃ -	279-281	Ejemplo 16
F-	H-	CH ₃ -	250-252	Ejemplo 16
H-	H-	CH ₃ -	247-250	Ejemplo 16
CH ₃ -	H-	CH ₃ -	123-130*	Ejemplo 16
CH ₃ O-	H-	CH ₃ -	265-266	Ejemplo 16

<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>R</u>	<u>P.F.°C.</u>	<u>Procedimiento</u>
CH ₃ O-	F-	CH ₃ -	262-265	Ejemplo 16
Cl-	F-	CH ₃ -	286-288	Ejemplo 16
Cl-	H-	C ₂ H ₅ -	272-274	Ejemplo 15
F-	F-	n-C ₃ H ₇ -	276 desca.	Ejemplo 15
F-	F-	(CH ₃) ₃ C(CH ₂) ₂	274-276	Ejemplo 15

*base libre.

EJEMPLO 18

De nuevo se repite el procedimiento que se describe en los Ejemplos 15 ó 16, partiendo de la amida o éster apropiado, para preparar las siguientes 2-alquil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolinas:

8-fluoro-5-(p-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina (procedimiento del Ejemplo 16); 8-cloro-5-(p-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina (procedimiento del Ejemplo 16); 8-metil-5-(p-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina (procedimiento del Ejemplo 16); 8-fluoro-5-(p-clorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina (procedimiento del Ejemplo 16); 8-cloro-5-(p-clorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina (procedimiento del Ejemplo 16); 8-metil-5-(p-clorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina (procedimiento del Ejemplo 16); 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-n-butil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina (procedimiento del Ejemplo 15); 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-i-butil-1,2,3,4-tetrahidro-

**POOR
QUALITY**

gamma-carbolina (procedimiento del Ejemplo 15); 8-fluoro-5-(p-metoxifenil)-2-p-hexil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina (procedimiento del Ejemplo 15); 8-fluoro-5-(p-clorofenil)-2-neopentil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina (procedimiento del Ejemplo 15); 8-cloro-5-(p-fluorofenil)-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina (procedimiento del Ejemplo 15); 8-metil-5-fenil-2-p-pentil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina (procedimiento del Ejemplo 15); y 5-p-metoxifenil-2-p-propil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina (procedimiento del Ejemplo 15).

EJEMPLO 19

Clorhidrato de 8-cloro-5-fenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina (I: X = Cl; Z = H; n = 2 y R = CH₃)

A. 8-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina

A 35.6 g (0.2 mol) del clorhidrato de p-clorofenil-hidracina se incorporan, enfriando en un baño de hielo, 22.6 g (0.2 mol) de 1-metil-4-piperidona en 400 ml de etanol saturado con gas cloruro de hidrógeno. Al consumarse la incorporación, se retira el baño de hielo y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas y luego se enfría por la noche. Se agregan 100 ml de etanol y se deja que el precipitado repose durante 3 horas a 5°C. Los sólidos se filtran y se secan a 50°C., a una presión de 25 mm por varios días.

11.0 g. La base libre se libera mediante un tratamiento de la sal clorhidrato con una solución de hidróxido de sodio al 40%, la base se extrae con éter dietílico. La separación del éter deja el producto como un sólido de color canela, 7.3 g., punto de fusión: 194-196°C.

B. Clorhidrato de 8-cloro-5-fenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-gama-carbolina

Una mezcla de 7.3 g (33.2 milimoles) de 8-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-gama-carbolina, 18.23 g (0.116 mol) de bromobenceno, 10.4 g (0.0364 mol) de bromuro cuproso y 4.51 g (0.0364 mol) de carbonato de sodio en 125 ml de N-metil-2-pirrolidinona, se calienta bajo una atmósfera de nitrógeno, a una temperatura interna de 184° durante 9 horas. La mezcla se enfría, se decanta en 300 ml de agua que contienen 30 ml de etilendiamina y cloruro de sodio y se extrae con benceno. Los extractos combinados se lavan a contracorriente con una solución saturada de salmuera, se secan en sulfato de magnesio y se concentran al vacío.

El producto crudo se cromatografía en una columna de gel de sílice utilizando metanol como eluato, y fracciones de 5 ml cada una. La elución del producto es seguida de una cromatografía en capa delgada, y las fracciones que contienen al material conveniente se combinan y concentran a presión reducida hasta la desecación. Se induce al material residual a que cristalice por trituración con acetato de

etilo frío, 945 mg., punto de fusión: 124-126°C.

La sal clorhidrato se prepara tratando una solución metanólica de la base libre con gas cloruro de hidrógeno hasta el punto de saturación, a lo cual sigue la incorporación de un volumen igual de éter dietílico, punto de fusión: 281-283°C.

Análisis

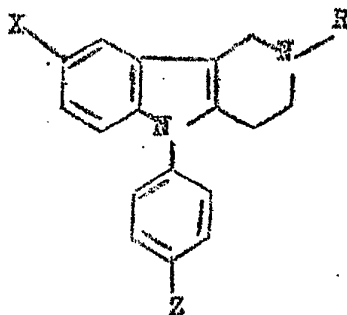
Calculado para $C_{18}H_{18}N_2Cl_2 \cdot HCl$:

C, 64.9; H, 5.4; N, 8.4

Encontrado: C, 64.6; H, 5.5; N, 8.4.

EJEMPLO 20

Partiendo de la fenilhidracina apropiadamente sustituida y de la 1-alkil-4-piperidona y del halobenceno necesarios, y aplicando el procedimiento que se describe en el Ejemplo 19, se sintetizan las siguientes 5-aryl-2-alkil-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolinas:



<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>R</u>
F-	F-	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$
F-	F-	$(\text{CH}_3)_3\text{C-}$
F-	F-	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH-}$
F-	$\text{CH}_3\text{O-}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$
F-	Cl-	$\text{CH}_3(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH-}$
F-	Cl-	$(\text{CH}_3)_3\text{C-}$
Cl-	Cl-	$(\text{CH}_3)_3\text{C-}$
Cl-	Cl-	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$
Cl-	F-	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$
Cl-	F-	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH-}$
Cl-	H-	$(\text{CH}_3(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH-}$
Cl-	H-	$(\text{CH}_3)_3\text{C-}$
Br-	$\text{CH}_3\text{O-}$	$(\text{CH}_3)_3\text{C-}$
Br-	$\text{CH}_3\text{O-}$	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH-}$
Br-	$\text{CH}_3\text{O-}$	$(\text{CH}_3)\text{CH-}$
Br-	F-	$(\text{CH}_3)\text{CH-}$
CH_3-	F-	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$
CH_3-	F-	$(\text{CH}_3)_3\text{C-}$
CH_3-	$\text{CH}_3\text{O-}$	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH-}$
CH_3-	$\text{CH}_3\text{O-}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH-}$
CH_3-	Cl-	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH-}$
H-	Cl-	$(\text{CH}_3)_3\text{C-}$
H-	H-	$(\text{CH}_3)_3\text{C-}$
H-	H-	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$
H-	CH_3-	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$
H-	F-	$(\text{CH}_3(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH-}$

8-Fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-(3-benzofurpropil)-1,2,3,4-
tetrahidro-gama-carbolina (I : X y Z = F; n = 2; A = -(CH₂)₃-;

0
H
M = -O-; y Y = H)

A. 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2(3-cianopropil)-
1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina

Una mezcla de 25.0 g (0.038 mol) de 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, 18.3 g (0.1232 mol) de bromobutironitrilo, 27.7 g (0.264 mol) de carbonato de sodio y 100 mg de yoduro de potasio en 250 ml de 4-metil-2-pentanona, se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfría y se decanta en un volumen igual de agua. La capa disolvente orgánica se separa, se concentra al vacío y el aceite residual se absorbe en cloruro de metileno y se lava sucesivamente con agua y con una solución saturada de salmuera. La capa de cloruro de metileno se seca en sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida a 30 g de un aceite rojizo. Una muestra pequeña del producto en éter dietílico, al tratarse con gas cloruro de hidrógeno, libera la sal clorhidrato, punto de fusión: 234-236^oC.

B. Clorhidrato de 8-fluoro-5-(o-fluorofenil)-2-(3-
benzofurpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina

Bromuro de fenil magnesio, que se prepara en condi-

ciones normales de una reacción Grignard, con 4.8 ml de bromobenceno y 1.1 g de polvo de magnesio, en 80 ml de éter dietílico, se incorpora a gotas a 4.0 g (0.114 mol) de la 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-(3-cianopropil)-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, en un lapso de 30 minutos. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante una hora y luego se enfría y el éter se decanta del precipitado que se forma. El residuo se lava varias veces con éter y en seguida se incorpora a 80 ml de ácido clorhídrico 12N en hielo. A continuación, la mezcla ácida se calienta a reflujo durante 1.5 horas, se enfría a la temperatura ambiente y se trata con suficiente hidróxido de sodio acuosa 1.0N para volver básica la solución. La separación del disolvente produce 3.8 g del producto en la forma de base libre. Una pequeña muestra se convierte en la sal clorhidrato, punto de fusión: 208-211°C.

Empleando una secuencia semejante de reacciones, y partiendo de la 5-axil-2-cianoalquil-1,2,3,4-tetrahidro-alfa-carbolina y del reactivo Grignar apropiados, también se preparan las cetonas de los Ejemplos 5, 6 y 7.

EJEMPLO 22

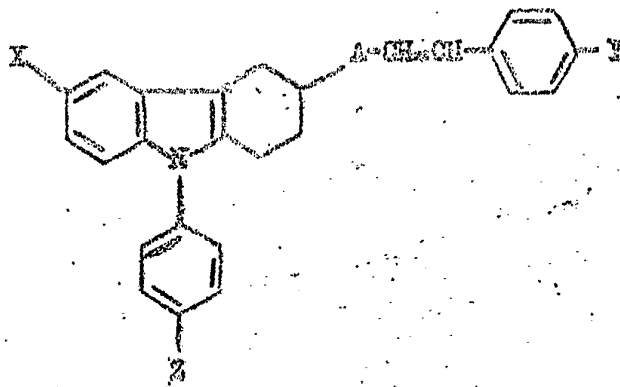
8-Fluoro-5-(p-fluorofenil)-2- / 4-(p-fluorofenil)-3-butenil /
1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina (I: X y Z = F; n = 2; A =
-(CH₂)₂; M = -CH=CH-; y Y = F)

Una solución de 2.0 g (4.1 milimoles de 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2- / 4-(p-fluorofenil)-4-hidroxibutil /

1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, en 20 ml de etanol y 50 ml de ácido clorhídrico 6N, se calienta a reflujo durante 4 horas, y en seguida se agita a temperatura ambiente por varios días. El producto que precipita se filtra y se seca, 1.8 g. Una purificación adicional se logra por una recristalización en etanol, punto de fusión: 253-259°C.

EJEMPLO 23

Partiendo del carbinoles que se describen en los Ejemplos 8, 9 y 10 y aplicando el procedimiento que se expone en el Ejemplo 22, se preparan las siguientes gama-carbolinas:



<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>Y</u>
F-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₂ -	F-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₂ -	F-
F-	F-	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃
F-	F-	-(CH ₂) ₂ -	Cl-
F-	F-	-CH ₂ -	F-
F-	F-	-(CH ₂) ₂ -	F-

<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>Y</u>
F-	F-	-(CH ₂) ₂ -	H-
F-	F-	-(CH ₂) ₃ -	F-
F-	F-	-(CH ₂) ₄ -	F-
Cl-	Cl-	-CH ₂ -	F-
Cl-	CH ₃ O-	-CH ₂ -	F-
Cl-	CH ₃ O-	-CH ₂ -	Cl-
Br-	H-	-CH ₂ -	F-
Br-	H-	-(CH ₂) ₂ -	F-
Br-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₂ -	B-
Br-	CH ₃ -	-CH ₂ -	F-
CH ₃ -	Cl-	-CH ₂ -	CH ₃ -
CH ₃ -	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	H-
CH ₃ -	F-	-(CH ₂) ₄ -	F-
CH ₃ -	CH ₃ O-	-CH ₂ -	F-
CH ₃ -	H-	-CH ₂ -	CH ₃ -
H-	CH ₃ O-	-CH ₂ -	F-
H-	CH ₃ O-	-CH ₂ -	Cl-
H-	F-	-(CH ₂) ₃ -	H-
H-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	H-

EJEMPLO 24

Clorhidrato de 7-Fluoro-4-(p-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-
pirrulo/3,4-b/indol (I: X y Z = F; n = 1 y R = H)

A. 7-fluoro-2-carbetoxi-1,2,3,4-tetrahidropirrulo-
3,4-b/indol (II: X = F)

A una suspensión agitada de 5.67 g (0.035 mol) del clorhidrato de p-fluorofenil hidracina y 2.87 g (0.035 mol) de acetato de sodio en 200 ml de agua, se incorporan a gotas 5.5 g (0.035 mol) de 1-carbetoxi-3-pirrolidinona en 50 ml del mismo disolvente. Después de agitar durante 20 minutos, la hidrazona que precipita se filtra, se lava con agua y se seca, 9.0 g. La muestra analítica recristaliza en cloruro de metileno y hexano, punto de fusión: 157-160° C.

A 3.9 g (14.7 milimoles) de la hidrazona anterior se incorporan 25 ml de ácido fosfórico al 85%, y la mezcla se vuelve moderadamente exotérmica a medida que el sólido se disuelve. En el espacio de 30 minutos, la mezcla se asienta en un semisólido, el cual se trata con 10 ml más de ácido fosfórico y se agita hasta que resulta una suspensión café uniforme. La mezcla de reacción se enfría con 200 ml de agua fría, y el precipitado que resulta se filtra y se seca, 2.19 g. La recristalización en etanol y agua produce 1.4 g del producto conveniente, con un punto de fusión de 248-249° C.

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{13}O_2N_2F$:

C, 62.9; H, 5.2; N, 11.3

Encontrado: C, 62.9; H, 5.3; N, 11.5.

B. 7-fluoro-4-(p-fluorofenil)-2-carbetoxi-1,2,3,4-tetrahidropirrolol/3,4-b/indol (III: X y Z = F)

Una mezcla de 6.6 g (0.028 mol) del 7-fluoro-2-carbetoxi-1,2,3,4-tetrahidropirrolol/3,4-b/indol, 8.86 g (0.031 mol) de bromuro cuproso, 3.23 g (0.031 mol) de carbonato de sodio y 17.2 g (0.093 mol) de p-bromofluorobenceno, en 75 ml de N-metil-2-pirrolidiona, se calienta a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría y se vierte en hielo y agua que contiene 40 ml de etilendiamina. La mezcla se extrae con benceno, y posteriormente, los extractos de benceno se lavan a contracorriente con agua y con una solución saturada de salmuera y se secan en sulfato de magnesio. La separación del disolvente al vacío produce una goma que, al triturarse con hexano, depara 5.3 g del producto como un sólido café, punto de fusión: 143-145°C.

C. Clorhidrato de 7-fluoro-4-(p-fluorofenil)-1,2-tetrahidropirrolol/3,4-b/indol (II: X y Z = F y R = H)

342 mg (0.001 mol) de 7-Fluoro-4-(p-fluorofenil)-2-carbetoxi-1,2,3,4-tetrahidropirrolol/3,4-b/indol y 1.12 g (0.02 mol) de hidróxido de potasio en 20 ml de etanol y 2 ml

de agua, se calientan a reflujo durante 24 horas, a lo cual sigue la evaporación de la solución a una goma café. El residuo se divide en cloruro de metileno y agua, y la fase orgánica se separa, se lava con agua y se seca en sulfato de magnesio. La separación del disolvente depura el producto como un sólido de color canela el cual, al disolverse en éter dietílico, y al ser tratado con una solución etérea de cloruro de hidrógeno, da lugar a 193 mg de la sal clorhidrato, con punto de fusión de 145-150°C.

EJEMPLO 25

Partiendo de las fenilhidracinas apropiadas y empleando el procedimiento que se describe en el Ejemplo 24, se preparan los siguientes 4-oxil-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[3,4-b]indoles como la base libre y las sales clorhidrato: 7-cloro-4-(p-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[3,4-b]indol; 7-bromo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[3,4-b]indol; 7-metoxi-4-(p-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[3,4-b]indol; 7-fluoro-4-(p-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[3,4-b]indol; 7-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[3,4-b]indol; 7-fluoro-4-(p-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[3,4-b]indol; 7-fluoro-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[3,4-b]indol; 7-cloro-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[3,4-b]indol; 7-cloro-4-(p-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[3,4-b]indol; 7-bromo-4-(p-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[3,4-b]indol; 7-metil-4-(p-cloro-

fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[3,4-b]indol; 4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[3,4-b]indol; 4-(p-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[3,4-b]indol; 4-(p-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[3,4-b]indol y 7-cloro-4-(p-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[3,4-b]indol.

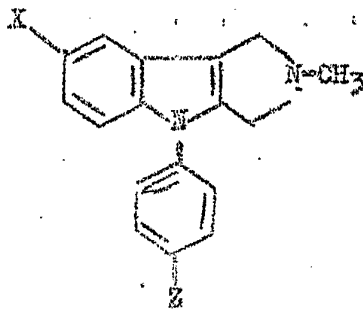
EJEMPLO 26

7-Fluoro-4-(p-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[3,4-b]indol (I: X y Z = F; n = 1 y R = CH₃)

A una mezcla de 244 mg (6.4 milimoles) de hidruro de litio y aluminio, en 20 ml de tetrahidrofurano seco, bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriada a -10°C., se incorporan 284 mg (2.1 milimoles) de cloruro de aluminio, y la mezcla de reacción resultante se agita por 30 minutos. 2.9 milimoles del 7-Fluoro-4-(p-fluorofenil)-2-carboxi-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[3,4-b]indol, en 10 ml del mismo disolvente, se incorporan a gotas a la solución fría, agitando. Después de una hora, la reacción se enfría con 5 ml de agua que se agregan a gotas, y la mezcla se calienta a temperatura ambiente. La mezcla se filtra y los sólidos se lavan con tetrahidrofurano caliente. El filtrado y los lavados combinados se concentran a un sólido café, el cual, al disolverse en éter dietílico, y después de un tratamiento con éter saturado con cloruro de hidrógeno, produce 443 mg del producto conveniente, punto de fusión: 160-165°C.

EJEMPLO 27

Empleando el procedimiento que se describe en el Ejemplo 26, y partiendo del necesario 4-aryl-2-carbetoxy-1,2,3,4-tetrahidropirrola[3,4-b]indol, se preparan los siguientes análogos:



<u>X</u>	<u>Z</u>
Cl-	F-
Br-	H-
CH ₃ O-	F-
F-	CH ₃ O-
CH ₃ -	F-
CH ₃ -	H-
F-	Cl-
F-	H-
Cl-	H-
Cl-	Cl-
Br-	F-
CH ₃ -	Cl-

<u>X</u>	<u>Z</u>
H-	H-
H-	F-
H-	Cl-
Cl-	CH ₃ O-

EJEMPLO 28

Clorhidrato de 7-Fluoro-4-(p-fluorofenil)-2-[3-(p-fluoro-
benzoil)propil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol-3,4-b/indol

(I: X y Z = F; $\bar{D} = 1, \bar{A} = -(CH_2)_3$; $\bar{M} = -O-$ y Y = F)

6.02 g (22.2 milimoles) de 7-Fluoro-4-(p-fluorofe-
nil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol-3,4-b/indol, 6.7 g (33.3 mi-
linoles) de gama-cloro-p-fluorobutirofencna, 4.28 g (23.4 mi-
linoles) de yoduro de potasio y 7.05 g (66.6 milinoles) de
carbonato de sodio en 175 ml de dimetilformamida, se calien-
tan a 90°C. durante 3 horas y luego se agitan a temperatura
ambiente durante la noche. La mezcla se calienta de nuevo a
90°C, se trata con un grano de carbón vegetal decolorante,
se filtra y el filtrado se vierte en hielo y agua. La sus-
pensión se extrae con cloroformo y los extractos combinados
se secan y se evaporan a 10.5 g del producto crudo. El resi-
duo se cromatografía en 200 g de gel de sílice, utilizando
éter dietílico y etanol (3:1) como el eluato, cada fracción
contiene de 30 a 40 ml. El producto conveniente, aislado de
las fracciones 6-14, se convierte en la sal clorhidrato,

1.76 g., y posteriormente recristaliza en acetonitrilo y metanol, 850 mg., punto de fusión: 175-179°C.

Análisis

Calculado para $C_{26}H_{21}ON_2P_3 \cdot HCl$:

C, 66.3; H, 4.7; N, 6.0

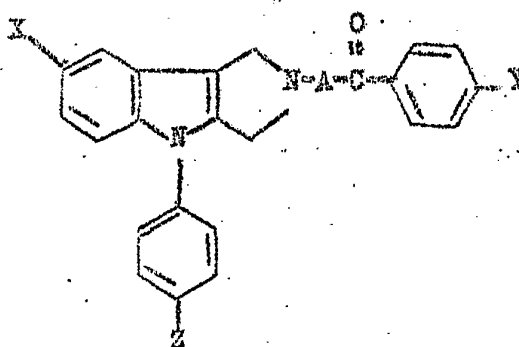
Encontrado: C, 65.3; H, 4.7; N, 5.8.

Espectro de Masa, Calculado m_+ (base libre: 434

Encontrado: 434.

EJEMPLO 29

Se repite el procedimiento del Ejemplo 28, partiendo de la aril cetona de omega-haloalquilo necesaria y del 4-aril-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[3,4-b]indol de los Ejemplos 24 ó 25, para dar los siguientes congéneres:



<u>X</u>	<u>R</u>	<u>A</u>	<u>Y</u>
H-	F-	-(CH ₂) ₂ -	F-
F-	F-	-(CH ₂) ₄ -	F-
F-	F-	-(CH ₂) ₃ -	H-

<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>Y</u>
F-	F-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
F-	F-	-(CH ₂) ₃ -	Cl-
F-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	F-
F-	F-	-(CH ₂) ₅ -	F-
F-	F-	-CH ₂ -	Cl-
F-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	F-
F-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	Cl-
F-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
F-	OCH ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	F-
F-	OCH ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H-
F-	OCH ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	Cl-
F-	H-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	F-	-CH ₂ -	Cl-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₃ -	Cl-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
Cl-	H-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	H-	-(CH ₂) ₅ -	F-
Cl-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	OCH ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	OCH ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
Br-	H-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Br-	H-	-(CH ₂) ₃ -	H-
Br-	H-	-(CH ₂) ₄ -	F-

<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>Y</u>
Br-	OCH ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	F-
Br-	OCH ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	F-
Br-	F-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Br-	Cl-	-(CH ₂) ₂ -	F-
CH ₃ -	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
CH ₃ -	Cl-	-(CH ₂) ₅ -	H-
CH ₃ -	F-	-(CH ₂) ₃ -	F-
CH ₃ -	OCH ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	F-
CH ₃ -	OCH ₃ -	-(CH ₂) ₄ -	F-
CH ₃ -	H-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
H-	OCH ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	F-
H-	OCH ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	Cl-
H-	OCH ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -
H-	OCH ₃ -	-(CH ₂) ₅ -	H-
H-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	F-
H-	Cl-	-(CH ₂) ₅ -	H-

EJEMPLO 30

Clorhidrato de 7-Fluoro-4-(p-fluorofenil)-2- \int 4-(p-fluoro-
fenil)-4-hidroxibutil \int -1,2,3,4-tetrahidrovirrolo \int 3,4-b \int -
indol

OH
|
I

(I: X y Z = F; n = 1; A = -(CH₂)₃-; M = -CH- y Y = F)

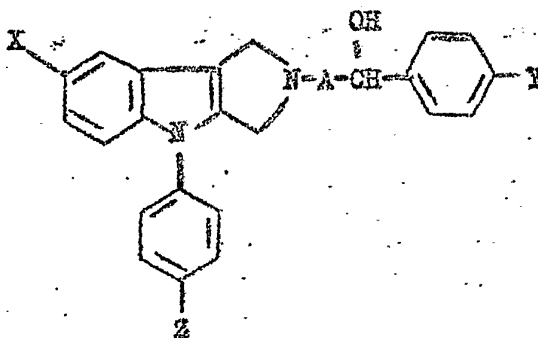
A una solución de 2.4 g (5.5 milimoles) de 7-fluoro-
 4-(p-fluorofenil)-2- \int 3-(p-fluorobenzofil)propil \int -1,2,3,4-

2005
VTJAL

tetrahidropirrolol[3,4-b]indol, en 85 ml de tetrahidrofurano seco que contienen 12 ml. de etanol, se incorporan por partes 1.2 g de borohidruro de sodio, en un período de 2 horas. En seguida, la solución paraliza se evapora hasta la desecación y se divide en agua y éter dietílico. La capa orgánica se separa, se seca en sulfato de magnesio y se concentra al vacío hasta la desecación. El producto residual, después de que se convierte en la sal clorhidrato, recristaliza en acetonitrilo para dar 430 mg del producto puro, punto de fusión: 210-211.5°C. Una segunda recolección se aísla del filtrato, 290 mg., punto de fusión: 203-205°C.

EJEMPLO 31

Se repite el procedimiento de reducción del Ejemplo 30, partiendo de las cetonas apropiadas que se describen en los Ejemplos 28 ó 30, para dar los siguientes carbinoles:



<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>Y</u>
F-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	F-
F-	F-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
F-	F-	-(CH ₂) ₃ -	Cl-
F-	F-	-(CH ₂) ₂ -	F-
F-	F-	-(CH ₂) ₄ -	F-
F-	F-	-(CH ₂) ₅ -	F-
F-	F-	-CH ₂ -	Cl-
F-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	F-
F-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	Cl-
F-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
F-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₂ -	F-
F-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₅ -	H-
F-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	Cl-
F-	H-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	F-	-CH ₂ -	Cl-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₃ -	Cl-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
Cl-	H-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	H-	-(CH ₂) ₅ -	F-
Cl-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
Br-	H	-(CH ₂) ₃ -	F-

<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>Y</u>
Br-	H-	-(CH ₂) ₃ -	H-
Br-	H-	-(CH ₂) ₄ -	F-
Br-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₂ -	F-
Br-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Br-	F-	-(CH ₂) ₃ -	F-
CH ₃ -	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
CH ₃ -	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₅ -	H-
CH ₃ -	F-	-(CH ₂) ₃ -	F-
CH ₃ -	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	F-
CH ₃ -	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₄ -	F-
CH ₃ -	H-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
H-	CH ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	F-
H-	CH ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	Cl-
H-	F-	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -
H-	F-	-(CH ₂) ₅ -	H-
H-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	F-
H-	Cl-	-(CH ₂) ₅ -	H-

EJEMPLO 32

Clorhidrato de 7-Fluoro-4-(6-fluorofenil)-2-¹/₄-(p-fluoro-
fenil)-4-hidroxipentil¹/_{1,2,3,4}-tetrahidroimidolo¹/_{3,4-b}/¹/_{indol}

OH
|
M = -C(CH₃) - y Y = F)

(I: X y Z = F; n = 1; A = -(CH₂)₃-; M = -C(CH₃) - y Y = F)

Un reactivo Grignard a base de metilo, que se

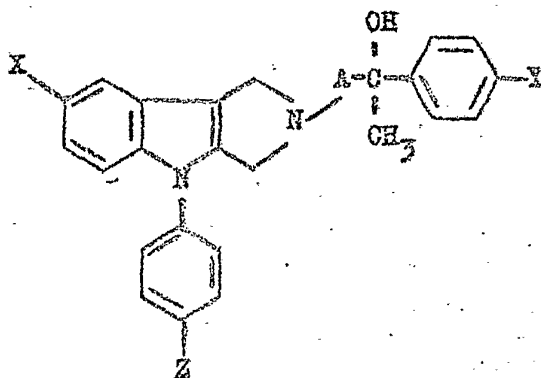
prepara con 852 mg (6 milimoles) de yoduro de metilo y 144 mg (6 milimoles) de magnesio en 40 ml de éter dietílico, se divide en porciones iguales. A una mitad se incorporan, por partes, 500 mg (1.1 milimoles) del clorhidrato de 7-fluoro-4-(p-fluorofenil)-2- $\left[\begin{array}{c} \text{3} \\ \text{4-b} \end{array} \right]$ -(p-fluorobenzoil)propil-1,2,3,4-tetrahidropirrol- $\left[\begin{array}{c} \text{3} \\ \text{4-b} \end{array} \right]$ indol, en 20 ml de tetrahidrofurano, y la mezcla se agita durante una hora. A la mezcla se incorpora entonces la otra mitad de la solución Grignard, y la agitación se mantiene por 30 minutos. La mezcla se vierte en hielo y agua y se extrae con éter. Los extractos de éter combinados se secan en sulfato de magnesio, se concentran hasta la desecación y el residuo se cromatografía en 20 g de gel de sílice, utilizando éter dietílico y etanol (3:1) como eluato, cada fracción es de 3 ml. Las fracciones 10-27 se combinan y convierten en la sal clorhidrato, 180 mg.

Espectro de masa M_r: 450

Encontrado : 450.

EJEMPLO 33

Partiendo del yoduro de metil magnesio y de los 4-aryl-2-benzoilalquil-1,2,3,4-tetrahidropirrol- $\left[\begin{array}{c} \text{3} \\ \text{4-b} \end{array} \right]$ indoles de los Ejemplos 28 y 29, y aplicando el procedimiento que se describe en el Ejemplo 32, se preparan los siguientes congéneres:



<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>Y</u>
F-	F-	-(CH ₂) ₅ -	F-
F-	F-	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃ -
F-	F-	-(CH ₂) ₄ -	Cl-
F-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	F-
F-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	Cl-
F-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
F-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₂ -	F-
F-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₅ -	H-
F-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	F-
F-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	Cl-
F-	H-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	F-	-CH ₂ -	Cl-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₃ -	Cl-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -
Cl-	H-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	H-	-(CH ₂) ₅ -	F-
Cl-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	F-

<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>Y</u>
Cl ⁻	CH ₃ O	-(CH ₂) ₃ ⁻	F ⁻
Cl ⁻	CH ₃ O	-(CH ₂) ₃ ⁻	CH ₃ ⁻
Br ⁻	H ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	F ⁻
Br ⁻	H ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	H ⁻
Br ⁻	H ⁻	-(CH ₂) ₄ ⁻	F ⁻
Br ⁻	CH ₃ O ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻	F ⁻
Br ⁻	CH ₃ O ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	F ⁻
Br ⁻	F ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	F ⁻
Br ⁻	Cl ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻	F ⁻
CH ₃ ⁻	Cl ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	CH ₃ ⁻
CH ₃ ⁻	Cl ⁻	-(CH ₂) ₅ ⁻	H ⁻
CH ₃ ⁻	F ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	F ⁻
CH ₃ ⁻	CH ₃ O ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	F ⁻
CH ₃ ⁻	CH ₃ O ⁻	-(CH ₂) ₄ ⁻	F ⁻
CH ₃ ⁻	H ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	CH ₃ ⁻
H ⁻	CH ₃ O ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	F ⁻
H ⁻	CH ₃ O ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	CH ₃ ⁻
H ⁻	F ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻	H ⁻
H ⁻	F ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	F ⁻
H ⁻	Cl ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	H ⁻
H ⁻	Cl ⁻	-(CH ₂) ₅ ⁻	H ⁻

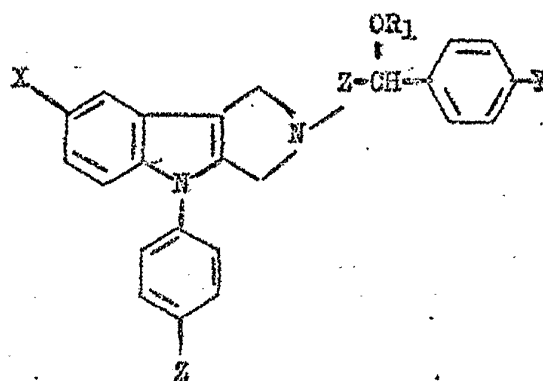
EJEMPLO 34

7-Fluoro-4-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-fluorofenil)-4-acetoxi-
butil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol-3,4-b/indol (I; X y Z = F;
OR₁
n = 1; A = -(CH₂)₃; M = -CH-, en donde; R₁ = COCH₃ y Y = F)

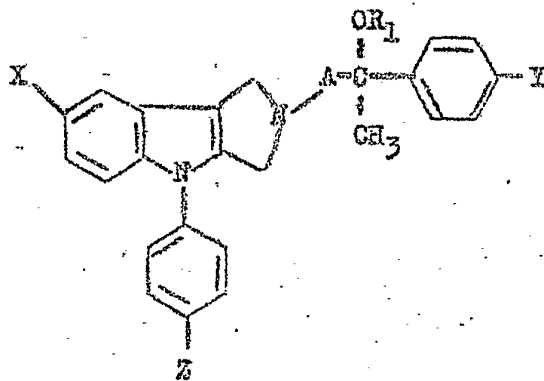
260 mg (3.3 milimoles) de cloruro de acetilo, en 10 ml de cloruro de metileno, se incorporan a gotas a una solución fría de 959 mg (2.2 milimoles) de 7-fluoro-4-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-fluorofenil)-4-hidroxi-butil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol-3,4-b/indol, en 30 ml de cloruro de metileno que contienen 350 mg (4.4 milimoles) de piridina. Después de la incorporación, la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita por la noche. La mezcla se decanta en una solución acuosa, saturada y fría de bicarbonato de sodio, y el producto crudo se extrae (3 x 50 ml) con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se secan en sulfato de magnesio y se concentran a un aceite, el cual, al cromatografiarse en una columna de gel de sílice, utilizando como eluato benceno y acetato de etilo (1:1), da lugar al producto purificado.

EJEMPLO 35

Partiendo del carbinol apropiado de Los Ejemplos 30 a 33, y el cloruro o anhídrido ácido necesario, y aplicando el procedimiento del Ejemplo 34, se sintetizan los ésteres siguientes:



<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>R₁</u>	<u>Y</u>
F ⁻	CH ₃ O	-(CH ₂) ₃ ⁻	CH ₃ CO ⁻	F ⁻
F ⁻	F ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	CH ₃ CH ₂ CO ⁻	F ⁻
F ⁻	F ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	(CH ₃) ₃ COO	CH ₃ ⁻
F ⁻	F ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	CH ₃ CO ⁻	Cl ⁻
F ⁻	F ⁻	-(CH ₂) ₄ ⁻	CH ₃ CO ⁻	F ⁻
F ⁻	Cl ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO ⁻	Cl ⁻
F ⁻	H ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	CH ₃ CO ⁻	F ⁻
Cl ⁻	F ⁻	-CH ₂ ^δ ₃ ⁻	(CH ₃) ₂ CHCO ⁻	F ⁻
Cl ⁻	F ⁻	-CH ₂ ⁻	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO ⁻	Cl ⁻



X	Z	A	R ₁	Y
F-	F-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ CO-	F-
F-	F-	-(CH ₂) ₃ -	(CH ₃) ₃ CCO-	F-
F-	F-	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃ CO-	CH ₃ -
F-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	Cl-
F-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₂ -	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CO-	F-
F-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₅ -	CH ₃ CO-	H-
F-	H-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	F-
F-	H-	-(CH ₂) ₃ -	(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCO-	F-
Cl-	F-	-CH ₂ -	CH ₃ CO-	Cl-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	Cl-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO-	CH ₃ -
Cl-	H-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	F-
Cl-	H-	-(CH ₂) ₅ -	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO-	F-
Br-	H-	-(CH ₂) ₃ -	(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCO-	F-
Br-	H-	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃ CH ₂ CO-	F-
Br-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ CO-	F-
Br-	Cl-	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO-	F-

<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>R₁</u>	<u>Y</u>
CH ₃	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	CH ₃ -
CH ₃	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	H-
CH ₃	F-	-(CH ₂) ₃ -	(CH ₃) ₃ CCO-	F-
CH ₃ -	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	(CH ₃) ₃ CCO-	F-
Cl-	H-	-(CH ₂) ₅ -	CH ₃ CO-	F-
Cl-	H-	-(CH ₂) ₅ -	(CH ₃) ₃ CCO-	F-
Cl-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ CO-	F-
Cl-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	CH ₃ -
Cl-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	F-
Cl-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO-	F-
Br-	H-	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃ CO-	F-
Br-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₂ -	(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCO-	F-
Br-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)CO-	F-
Br-	F-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	F-
Br-	Cl-	-(CH ₂) ₂ -	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CO-	F-
CH ₃ -	Cl-	-(CH ₂) ₅ -	CH ₃ CO-	H-
CH ₃ -	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	CH ₃ -
CH ₃ -	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	(CH ₃) ₃ CCO-	CH ₃ -
CH ₃ -	F-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO-	F-
CH ₃ -	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	F-
CH ₃ -	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃ CO-	F-
CH ₃ -	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃ CH ₂ CO-	F-
CH ₃ -	H-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	CH ₃ -
CH ₃ -	H-	-(CH ₂) ₃ -	(CH ₃) ₂ CHCO-	CH ₃ -

<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>R₁</u>	<u>Y</u>
H-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	F-
H-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	Cl-
H-	F-	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO-	CH ₃ -
H-	F-	-(CH ₂) ₅ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO-	H-
H-	Cl-	-(CH ₂) ₅ -	CH ₃ CO-	H-
H-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	F-
H-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ CO-	F-
H-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	(CH ₃) ₂ CCO-	F-
Y				
CH ₃ -	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃ CO-	F-
CH ₃ -	H-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	CH ₃ -
H-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)CO-	F-
H-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	Cl-
H-	F-	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ CO-	CH ₃ -
H-	F-	-(CH ₂) ₄ -	(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCO-	H-
H-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CO-	F-
H-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO-	F-
H-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO-	F-

EJEMPLO 36

Clorhidrato de 7-Fluoro-4-(p-fluorofenil)-2-(3,3-dimetil-1-propil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol-3,4-b/indol

(I: X y Z = F; n = 1; y R = -(CH₂)₂C(CH₃))

A. 7-fluoro-4-(p-fluorofenil)-2-t-butilacetil-1,2,3,4-tetrahidropirrol-3,4-b/indol

**POOR
QUALITY**

(V: X y Z = F y R' = -CH₂C(CH₃)₃).

A una suspensión de 1.0 g (3.7 milimoles) de 7-fluoro-4-(p-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrólo[3,4-b]indol, en 10 ml de cloruro de metileno, se incorpora cloruro de butilacetilo terciario, que se prepara con 860 mg de ácido butilacético terciario y 10 ml de cloruro de tionilo (C.A. 45, 1050 g) en 10 ml del mismo disolvente, y la mezcla se calienta a temperaturas de baño de vapor durante 30 minutos. La mezcla de reacción se trata con carbón vegetal descolorante, se filtra y el filtrado se concentra a 5 ml a presión reducida. El material que precipita al enfriarse y rasparse, principalmente el material de partida, se filtra y se seca, 231 mg., punto de fusión: 159-174^oC. La dilución del filtrado con éter hace que el producto crudo precipite, 277 mg., punto de fusión: 163-174^oC. Se obtiene un producto adicional concentrando el filtrado etéreo hasta la desecación, 403 mg., punto de fusión: 170-174^oC.

Los productos crudos se combinan y emplean en reacción subsiguientes sin una purificación adicional.

B. Clorhidrato de 7-fluoro-4-(p-fluorofenil)-2-(3,3-dimetil-1-oxopropil)-1,2,3,4-tetrahidropirrólo[3,4-b]indol (I: X y Z = F y R = -C(CH₃)₂C(CH₃)₃).

A una suspensión de 135 mg (3.7 milimoles) de hidruro de litio y aluminio en 5 ml de tetrahidrofurano seco,

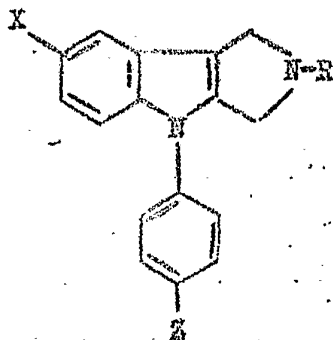
bajo una atmósfera de nitrógeno, se incorporan lentamente 680 mg (1.85 milimoles) del 7-fluoro-4-(p-fluorofenil)-2-butilacetil-t-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[3,4-b] indol en 5 ml del mismo disolvente. Después de 2 horas de agitar a temperatura ambiente, la mezcla se enfría en un baño de hielo y la reacción se enfría mediante la incorporación de agua a gotas. El tetrahidrofurano se separa al vacío y el residuo se divide en agua (25 ml) y cloruro de metileno. La fase orgánica se separa, se lava a contracorriente con agua y con una solución saturada de salmuera y se seca en sulfato de sodio. El residuo que queda, después de separar el disolvente a presión reducida, se disuelve en éter, algo del insoluble se filtra y el éter dietílico se satura con cloruro de hidrógeno cuidadosamente incorporado al éter. El clorhidrato que precipita se filtra y se seca, 441 mg., punto de fusión: 200-208°C. La recristalización en benceno y cloruro de metileno produce 166 mg del producto conveniente, punto de fusión: 222-223°C.

Espectro de Masa, Calculado M_r (base libre): 355

Encontrado : 355.

EJEMPLO 37

Se repite el procedimiento del Ejemplo 36, partiendo del necesario 4-aril-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[3,4-b] indol y del cloruro ácido, para dar los compuestos siguientes:



X	Z	R
F ⁻	F ⁻	C ₂ H ₅ ⁻
F ⁻	F ⁻	n-C ₇ H ₇
F ⁻	Cl ⁻	n-C ₅ H ₁₁ ⁻
F ⁻	CH ₃ O ⁻	n-C ₄ H ₉
F ⁻	H ⁻	i-C ₄ H ₉
F ⁻	Cl ⁻	n-C ₆ H ₁₃
Cl ⁻	F ⁻	neop-C ₅ H ₁₁ ⁻
Cl ⁻	F ⁻	C ₂ H ₅
CH ₃	H ⁻	n-C ₅ H ₁₁ ⁻
H	CH ₃ O ⁻	n-C ₃ H ₇
Br ⁻	H ⁻	C ₂ H ₅ ⁻
Br ⁻	F ⁻	C ₂ H ₅ ⁻

EJEMPLO 33

Clorhidrato de 7-Fluoro-4-(p-fluorofenil)-2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-1H-indol (I: X y Z = F; n = 1 y R = C₆H₅CH₂⁻)

Una solución de 500 mg (1.63 milimoles) del

7-fluoro-4-(p-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[3,4-b]indol, 418 mg (2.44 milimoles de alfa-bromo-tolueno y 526 mg (4.08 milimoles) de N,N'-disopropil etilamina en 5 ml de tolueno se calienta a reflujo durante 30 minutos. Después de un tratamiento con carbón vegetal descolorante, el disolvente se separa al vacío y el residuo se mezcla en 25 ml de éter. La solución etérica se filtra y se incorpora suficiente éter saturado con cloruro de hidrógeno para que el producto precipite por completo como la sal clorhidrato (pH: 2-3). El producto crudo se filtra y se seca, 658 mg., punto de fusión: 194-202°C. La muestra analítica recristaliza en acetona-éter dietílico, punto de fusión: 224-226°C.

Análisis

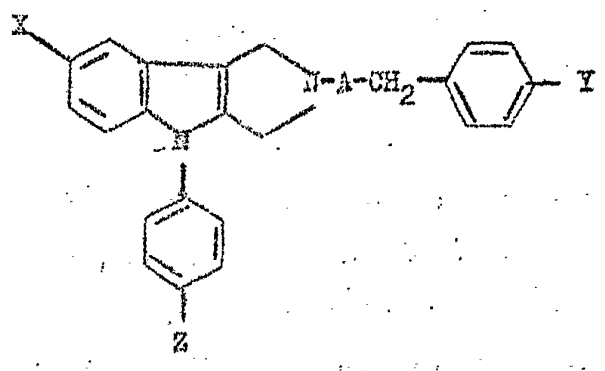
Calculado para $C_{23}H_{18}N_2F_2 \cdot HCl \cdot 1/8 H_2O$:

C, 69.2; H, 4.9; N, 7.0

Encontrado: C, 69.2; H, 5.0; N, 6.9.

EJEMPLO 39

Se repite el procedimiento del Ejemplo 38, partiendo del agente de alquilización apropiado y del necesario 4-al-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[3,4-b]indol, para preparar los siguientes análogos como la sal clorhidrato:



<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>Y</u>
F-	F-	-CH ₂ -	Cl-
F-	F-	-CH ₂ -	H
F-	F-	-(CH ₂) ₃ -	F-
F-	F-	-(CH ₂) ₅ -	F-
F-	Cl-	-CH ₂ -	Cl-
F-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	F-
F-	Cl-	-(CH ₂) ₄ -	Cl-
F-	H-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	H-	-CH ₂ -	H-
Cl-	H-	-(CH ₂) ₃ -	H-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₅ -	F-
Cl-	Cl-	-CH ₂ -	Cl-
Cl-	Cl-	-CH ₂ -	H-
Br-	Cl-	-(CH ₂) ₄ -	Cl-
Br-	F-	-(CH ₂) ₃ -	F-
Br-	F-	-CH ₂ -	H-

7TU 100

<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>Y</u>
Br ⁻	H ⁻	-CH ₂ ⁻	Cl
CH ₃ ⁻	H ⁻	-CH ₂ ⁻	H ⁻
CH ₃ ⁻	H ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻	H ⁻
CH ₃ ⁻	H ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	F ⁻
CH ₃ ⁻	F ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	F ⁻
CH ₃	F ⁻	-CH ₂	H ⁻
H ⁻	F ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	F ⁻
H ⁻	F ⁻	-CH ₂ ⁻	F ⁻
H ⁻	F ⁻	-(CH ₂) ₄ ⁻	Cl ⁻
H ⁻	Cl ⁻	-CH ₂ ⁻	H ⁻
H	Cl ⁻	-(CH ₂) ₃ ⁻	F ⁻

EJEMPLO 40

Clorhidrato de 7-cloro-4-fenil-2-(1-propil-1,2,3,4-tetrahidro-
pirrolo[3,4-b] indol (I; X = Cl; Z = H; n = 1 y R = $\frac{1}{2}$ -C₂H₅⁻).

A) 7-cloro-2-(1-propil-1,2,3,4-tetrahidropirrolo-
[3,4-b] indol

Una mezcla de 3.56 g (0.02 mol) del clorhidrato de p-clorofenilhidracina, 1.64 g (0.02 mol) de acetato de sodio y 2.54 g (0.02 mol) de 1-isopropil-3-pirrolidinona, en 35 ml de agua, se agita durante dos horas. La hidrazona que precipita se filtra, se lava con agua y se seca.

A 2.82 g (0.01 mol) de la hidrazona anterior se incorporan 20 ml de ácido fosfórico al 85%, y la mezcla que se

sulta se agita por varias horas, tiempo durante el cual el producto precipita de la solución. La reacción se enfría en agua, el pH se ajusta a 7 con una solución diluida de hidróxido de sodio y el producto se filtra y se seca.

B) Clorhidrato de 7-cloro-4-fenil-2-i-propil-1,2,3,4-tetrahidropirroló[3,4-b] indol

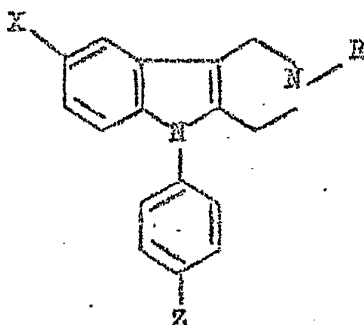
Una mezcla de 7.8 g (33.2 milimoles) del 7-cloro-2-i-propil-1,2,3,4-tetrahidropirroló[3,4-b] indol, 18.23 g (0.116 mol) de bromobenceno, 10.4 g (0.0364 mol) de bromuro cuproso y 4.51 g (0.0364 mol) de carbonato de sodio en 125 ml de N-metil-2-pirrolidinona se calienta en una atmósfera de nitrógeno, a una temperatura interna de 184°C. por 9 horas. La mezcla se enfría, se decanta en 300 ml de agua que contiene 30 ml de etilendiamina y cloruro de sodio y se extrae con benceno. Los extractos combinados se lavan a contracorriente con una solución saturada de salmuera, se secan en sulfato de magnesio y se concentran al vacío.

El producto crudo se cromatografía en una columna de gel de sílice, utilizando como eluato metanol y fracciones de 5 ml cada una. La elución del producto es seguida de una cromatografía en capa delgada, y las fracciones que contienen el material conveniente se combinan y concentran a presión reducida hasta la desecación. El material residual se disuelve en éter y se incorpora suficiente éter saturado con gas cloruro de hidrógeno para que precipite la sal clorhidrato

correspondiente, la cual se purifica ulteriormente por una recristalización en acetato de etilo y éter.

EJEMPLO 41

Partiendo de la fenilhidracina substituida apropiada y de la 1-alkil-3-pirrolidinona y halobenceno necesarios, y aplicando el procedimiento que se describe en el Ejemplo 40, se sintetizan los siguientes 4-aryl-2-alkil-1,2,3,4-tetrahidropirrololo[3,4-b] indoles:



<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>R</u>
F-	F-	(CH ₃) ₂ CH-
F-	F-	(CH ₃) ₃ C-
F-	F-	(CH ₃ CH ₂) ₂ CH-
F-	CH ₃ O-	(CH ₃) ₂ CH-
F-	Cl-	CH ₃ (CH ₃ CH ₂)CH-
F-	Cl-	(CH ₃) ₃ C-
Cl-	Cl-	(CH ₃) ₃ C-
Cl-	Cl-	(CH ₃) ₂ CH-
Cl-	F-	(CH ₃) ₂ CH

<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>R</u>
Cl-	F-	(CH ₃ CH ₂) ₂ CH-
Cl-	H-	CH ₃ (CH ₃ CH ₂)CH-
Cl-	H-	(CH ₃) ₃ C-
Br-	CH ₃ O-	(CH ₃) ₃ C-
Br-	CH ₃ O-	(CH ₃ CH ₂) ₂ CH-
Br-	CH ₃ O-	(CH ₃)CH-
Br-	F-	(CH ₃)CH-
CH ₃	F-	(CH ₃) ₂ CH-
CH ₃	F-	(CH ₃) ₃ C-
CH ₃	CH ₃ O-	(CH ₃ CH ₂) ₂ CH-
CH ₃	CH ₃ O-	CH ₃ (CH ₃ CH ₂)CH-
CH ₃	Cl-	(CH ₃ CH ₂) ₂ CH-
H-	Cl-	(CH ₃) ₃ C-
H-	H-	(CH ₃) ₃ C-
H-	H-	(CH ₃) ₂ CH-
H-	F-	(CH ₃) ₂ CH-
H-	F-	CH ₃ (CH ₃ CH ₂)CH-

EjemPlo 42

Clorhidrato de 7-Fluoro-4-(p-fluorofenil)-2- / 4-(3-Fluoro-
 fenil)-3-butenil / -1,2,3,4-tetrahidropirrolol / 3,4-b / indol
 (I: X y Z = F; A = -(CH₂)₂-; M = -CH=CH-; y Y ≠ F)

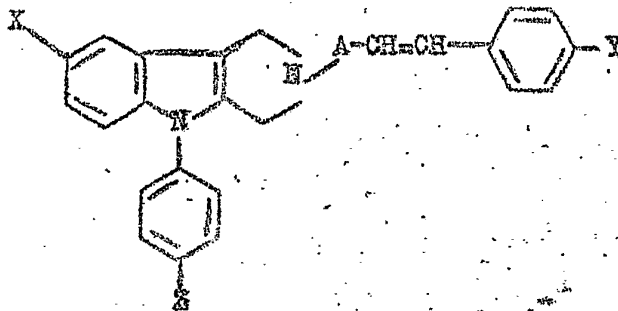
Una solución de 1.9 g (4.1 milimoles) del 7-fluoro-4-(2-fluorofenil)-2- / 4-(2-fluorofenil)-4-hidroxiutil / -1,2,3,4-tetrahidropirrolol / 3,4-b / indol, en 20 ml de etanol y

Handwritten mark

50 ml de ácido clorhídrico 6N, se calienta a reflujo durante cuatro horas y luego se agita a temperatura ambiente por varios días. El producto que precipita se filtra y se seca. Una purificación ulterior se efectúa mediante una precipitación a partir de metanol, utilizando éter dietílico.

EJEMPLO 43

Partiendo de los carbinoles de los Ejemplos 30 y 31, y aplicando el procedimiento del Ejemplo 42, se preparan los siguientes pirrolo[3,4-b]indoles:



<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>Y</u>
F-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₂ -	F-
Cl-	F-	-(CH ₂) ₂ -	F-
F-	F-	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -
F-	F-	-(CH ₂) ₂ -	Cl-
F-	F-	-CH ₂ -	F-
F-	F-	-(CH ₂) ₂ -	F-
F-	F-	-(CH ₂) ₂ -	H-
F-	F-	-(CH ₂) ₃ -	F-

POOR
QUALITY

<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>A</u>	<u>Y</u>
F-	F-	-(CH ₂) ₄ -	F-
Cl-	Cl-	-CH ₂ -	F-
Cl-	CH ₃ O-	-CH ₂ -	F-
Cl-	CH ₃ O-	-CH ₂ -	Cl-
Br-	H-	-CH ₂ -	F-
Br-	H-	-(CH ₂) ₂ -	F-
Br-	CH ₃ O-	-(CH ₂) ₅ -	F-
Br-	CH ₃ -	-CH ₂ -	F-
CH ₃ -	Cl-	-CH ₂ -	CH ₃ -
CH ₃ -	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	H-
CH ₃ -	F-	-(CH ₂) ₄ -	F-
CH ₃ -	CH ₃ O-	-CH ₂ -	F-
CH ₃ -	H-	-CH ₂ -	CH ₃ -
H-	CH ₃ O-	-CH ₂ -	F-
H-	CH ₃ O-	-CH ₂ -	Cl-
H-	F-	-(CH ₂) ₃ -	H-
H-	Cl-	-(CH ₂) ₃ -	H-

EJEMPLO 44

Acetato de 3-Cloro-5-(p-fluorofenil)-2- / 4-(p-fluorofenil)-4-hidroxi
butil / -1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina

Cinco gramos del clorhidrato de 3-cloro-5-(p-fluorofenil)-2- / 4-(p-fluorofenil)-4-hidroxi butil / -1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, en 75 ml de agua, se tratan con 3 ml de agua que contienen 1.0 g de hidróxido de sodio, y la base

libre que se libera se extrae en 150 ml de éter dietílico. La capa de éter se separa, se seca en sulfato de magnesio y se trata con 1 ml de ácido glacial acético. El disolvente orgánico y el exceso de ácido acético se separan a presión reducida y el residuo se tritura con hexano y se filtra.

EJEMPLO 45

Acetato de 8-Cloro-4-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-fluorofenil)-4-hidroxi-
butil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol-3,4-b/indol

Cinco gramos del clorhidrato de 8-cloro-4-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-fluorofenil)-4-hidroxi-
butil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol-3,4-b/indol, en 75 ml de agua, se tratan con 3 ml
de agua que contiene 1.0 g de hidróxido de sodio, y la base
libre que se libera se extrae en 150 ml de éter dietílico. La capa eté-
rica se separa, se seca en sulfato de magnesio y se trata con 1 ml de ácido
glacial acético. El disolvente orgánico y el exceso de ácido acético se
separan a presión reducida y el residuo se tritura con hexano y se filtra.

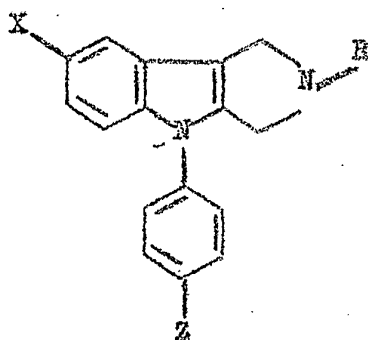
De una manera semejante pueden prepararse otras sales ácidas de adición, especialmente las que son farmacéu-
ticamente aceptables.

Procedimientos Experimentales y Resultados

Los efectos de los compuestos del presente invento en síntomas prominentes
provocados por la anfetamina se estudiaron en ratas, mediante una escala de
clasificación modelada después de la reportada por Quinton y Halliwell y por

Weissman. Grupos de cinco ratas se pusieron en una jaula de plástico cubierta que medía, aproximadamente, 26 cm x 42 cm x 16 cm. Después de un breve período de aclimatación en la jaula, las ratas de cada grupo fueron tratadas intraperitonealmente (i.p.) con el compuesto experimental. En seguida, fueron tratadas 1, 5 y 24 horas después con sulfato de *d*-anfetamina, a razón de 5 mg/kg. por vía i.p. Una hora más tarde de haber dado la anfetamina, se observó a cada rata en cuanto a la conducta característica de la anfetamina que consiste en moverse alrededor de la jaula. Basándose en los datos de reacción a la dosis, con posterioridad a la anfetamina, fue posible determinar la dosis efectiva del compuesto necesaria para antagonizar o bloquear la conducta característica de la anfetamina consistente en el movimiento en la jaula, en el cincuenta por ciento de las ratas experimentadas (ED_{50}). El tiempo de clasificación seleccionado coincide con la acción máxima de la anfetamina, que es de 60 a 80 minutos después del tratamiento con este agente.

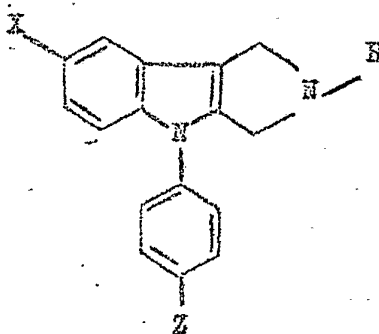
Empleando el procedimiento antes descrito, se experimentaron los siguientes compuestos en cuanto a su capacidad para bloquear los efectos conductuales de la anfetamina, y los resultados se reportan como la ED_{50} en mg/kg, en los tiempos indicados:



ED₅₀: mg./kg.

X	Z	R	1 hora	5 horas	24 horas
F-	F-	CH ₃ -	1.0-3.2	--	--
F-	H-	CH ₃ -	3.2-10	--	--
Cl-	F-	CH ₃ -	1.0-3.2	--	--
Br-	H-	CH ₃ -	3.2-10	--	--
Cl-	H-	CH ₃ -	3.2-10	--	--
F-	F-	C ₂ H ₅ -	3.2-10	>10	>10
F-	F-	n-C ₃ H ₇ -	3.2-10	>10	>3.2
F-	F-	(CH ₃) ₃ C(CH ₂) ₂ -	1.0-3.2	>10	>10
F-	F-	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3.2-10	>10	>10
F-	F-	p-FC ₆ H ₄ CH=CH-(CH ₂) ₂ -	3.2-10	1.0-3.2	>3.2
F-	F-	p-FC ₆ H ₄ O C(CH ₂) ₃ -	3.2-10	>10	--
Cl-	F-	OH p-FC ₆ H ₄ CH(CH ₂) ₃ -	0.1-0.32	--	--
F-	F-	OH p-FC ₆ H ₄ CH(CH ₂) ₄ -	1.0-3.2	1.0-3.2	>3.2

X	Z	R	SD ₅₀ : mg./kg.		
			1 hora	5 horas	24 horas
H-	H-	CH ₃ -	10-32		
H-	H-	CH ₂ C ₆ H ₅ -	>32		
Cl-	H-	C ₂ H ₅ -	3.2-10		
Cl-	F-	$ \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{-} \end{array} $.1-3.2	1-3.2	
F-	OCH ₃ -	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{p-FC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{-} \end{array} $	>10		
F-	OCH ₃ -	$ \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{p-FC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{-} \end{array} $.1-3.2		
F-	F-	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{-} \end{array} $	3.2-10	>10	
F-	F-	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{p-FC}_6\text{H}_4\text{-C}(\text{CH}_2)_3\text{-} \\ \\ \text{OH} \end{array} $	1-3.2	1-3.2	>3.2
F-	F-	$ \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{p-FC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{-} \end{array} $	3.2-10	>10	
chlorpromacina			7		
F-	F-	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{-} \end{array} $	>10		



X	Z	R	ED ₅₀ : mg./kg.		
			1 hora	5 horas	24 horas
F-	F-	CH ₃	3.2-5.6	10	--
F-	F-	$ \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ p\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{-} \end{array} $	1-3.2	1-3.2	--
cloxpromacina			>10		

Tabletas

Una base de tableta se prepara combinando los siguientes ingredientes en la proporción por peso que se indica:

- Sucrosa (P.E.U.A.).....80.3
- Almidón de tapioca.....13.2
- Estearato de magnesio..... 6.5

En esta base de tableta se combina suficiente clorhidrato de 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-fluorofenil)-4-hidroxibutil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, para proporcionar tabletas que contienen 1.0, 2.5, 5.0 y 10 mg del

ingrediente activo por tableta. Cada una de las composiciones se comprime en tabletas, cada una de las cuales pesa 360 mg., por un dispositivo convencional.

Se prepara una base de tableta combinando los siguientes ingredientes en la proporción por peso que se indica:

- Sucrosa (F.E.U.A.).....80.3
- Almidón de tapioca.....13.2
- Estearato de magnesio..... 6.5

En esta base de tableta se combina suficiente clorhidrato de 8-fluoro-4-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-fluorofenil)-4-hidroxibutil]-1,2,3,4-tetrahidropirroló[3,4-b]indol, para proporcionar tabletas que contienen 2.0, 5.0, 10.0 y 20.0 mg del ingrediente activo por tableta. Cada una de las composiciones se comprimen en tabletas que pesan 360 mg., por un dispositivo convencional.

Cápsulas

Se prepara una mezcla que contiene los siguientes ingredientes:

- Carbonato de calcio (F.E.U.A.).....17.6 mg
- Fosfato bicálcico.....18.8 mg
- Trisilicato de magnesio (F.E.U.A.).. 5.2 mg

A esta mezcla se incorpora suficiente clorhidrato de 8-cloro-4-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-fluorofenil)-4-hidroxibutil]-1,2,3,4-tetrahidropirroló[3,4-b]indol, para pro-



porcionar cápsulas que contienen 2.0, 5.0, 10.0 y 20.0 mg del ingrediente activo por cápsula. Las composiciones se introducen en cápsulas de gelatina dura, en la cantidad de 350 mg por cápsula.

A la mezcla anterior se incorpora suficiente clorhidrato de 8-cloro-8-(p-fluorofenil)-2-[4-(2-fluorofenil)-4-hidroxiutil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, para proporcionar cápsulas que contienen 1.0, 2.5, 5.0 y 10 mg del ingrediente activo por cápsula. Las composiciones se introducen en cápsulas convencionales de gelatina dura, en la cantidad de 350 mg por cápsula.

Suspensión

Se prepara una suspensión de sulfato de 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-tolil)-4-hidroxiutil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, con la siguiente composición:

Ingrediente efectivo.....	25.00 g
Sorbital acuoso al 70%.....	741.29 g
Glicerina (F.E.U.A.).....	185.35 g
Goma de acacia (solución al 10%)...	100.00 ml
Polivinilpirrolidona.....	0.50 g
Agua destilada, suficiente para hacer 1 litro.	

A esta suspensión se incorporan varios edulcorantes y saborizantes para mejorar el gusto de la suspensión. La suspensión contiene, aproximadamente, 25 mg del agente efectivo por mililitro.

**POOR
QUALITY**

Se prepara, de acuerdo con las composiciones anteriores, una suspensión de sulfato de 8-fluoro-4-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-tolil)-4-hidroxitil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol-3,4-b/indol. A esta suspensión se incorporan varios edulcorantes y azoñadores para mejorar el gusto de la suspensión. La suspensión contiene, aproximadamente, 25 mg del agente efectivo por mililitro.

Preparación Inyectable

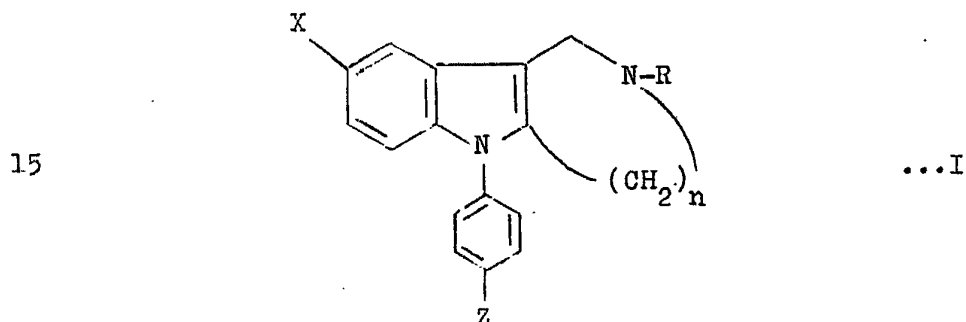
Se esteriliza aceite de ajonjolí calentando a 120° C. durante 2 horas. A este aceite se incorpora una cantidad suficiente de clorhidrato pulverizado de 8-fluoro-4-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-fluorofenil)-4-hidroxitil]-1,2,3,4-tetrahidropirrol-3,4-b/indol para hacer una suspensión al 0.025% por peso. El sólido se dispersa totalmente en el aceite utilizando un molino coloidal. En seguida, se filtra a través de un tamiz de malla 100 a 250, se vierte en ampullas estériles y se cierra.

Se esteriliza aceite de ajonjolí como en el caso anterior. A este aceite, se incorpora una cantidad suficiente de clorhidrato pulverizado de 8-fluoro-5-(p-fluorofenil)-2-[4-(p-fluorofenil)-4-hidroxitil]-1,2,3,4-tetrahidro-gama-carbolina, para hacer una suspensión al 0.025% por peso. El sólido se dispersa totalmente en el aceite empleando un molino coloidal. En seguida, se filtra a través de un tamiz de malla 100 a 250, y se vierte en ampullas estériles y se cierra.

REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los
que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un procedimiento para la preparación de
compuestos de indolina, de fórmula:



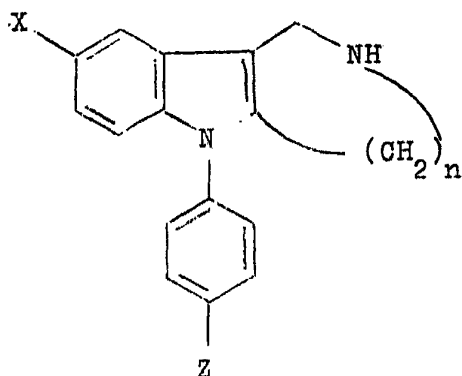
20 y de sus sales ácidas de adición farmacéuticamente acep-
tables, en la cual: X es flúor, cloro, bromo, metilo o
hidrógeno; Z es flúor, cloro, metoxi o hidrógeno; n es
1 ó 2 y R es un alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de
carbono, bencilo o un alquileno substituido, de fórmula:



en la cual: A es un alquileo que contiene de 1 a 5 átomos

de carbono; M es -CH=CH- , $\text{-CH}_2\text{-}$, -C- , -CH- ó $\text{-C-(CH}_3\text{)-}$,
5 en donde: R_1 es hidrógeno o un alcanilo que contiene de 2 a 5 átomos de carbono e Y es flúor, cloro, metilo o hidrógeno, con la condición de que cuando Z es hidrógeno y n es 2 X es flúor, cloro, bromo o metilo, caracterizado por reacción de un compuesto de fórmula:

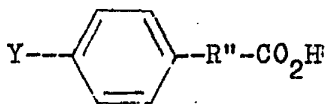
10



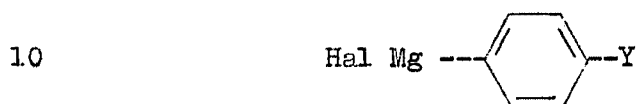
15

20 en la cual: X, Z y n son como se han definido antes, con un halogenuro o anhídrido ácido de un compuesto de fórmula $R'\text{CO}_2\text{H}$ ó

25



en la cual: Y representa lo que se indica antes, R' es un alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono y R'' es un alquileo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, con la reducción subsecuente de la amida que se forma, o con un compuesto de fórmula Cl-A-CN, en el cual A representa lo que se indica antes, y por lo reacción subsecuente con un compuesto de fórmula:



en la cual: Hal e Y representan lo que se indica antes, y, si así conviene, reducción de la cetona que se forma, o reacción de ésta con yoduro de metil magnesio y, si así conviene, conversión de los alcoholes formados en ésteres mediante una acilación con un halogenuro o anhídrido ácido de un compuesto de fórmula R₁ CO₂H, en el cual: R₁ representa lo que se describe antes, o deshidratación de los alcoholes secundarios que se formen y, si así conviene, formación de sales ácidas de adición por la reacción de la base que se forma con un ácido.

2^a.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de indolina

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an

tecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ciento ocho hojas escritas a máquina por una sola mano.

Madrid,


P.A.

30. NOV. 1976

5

10

Albano de Elzaburu
For Poder,



15

20

25

19-1176

MPB.-