



19 ES	11 NUMERO 21 457.665	10 A1
	22 FECHA DE PRESENTACION 6 abril 1.977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 675.112	32 FECHA 8 abril 1.976	33 PAIS Estados Unidos
---	---------------------------	---------------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS TRANS-HEXAHIDROPI-
RIDOINDOLES 2-SUSTITUIDOS.

71 SOLICITANTE (S)

ENDO LABORATORIES, INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1000 Stewart Avenue, Garden City, New York 11530 - Estados Unidos.

72 INVENTOR (ES)

Joel Gilbert Berger, de nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR (ES)

El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 JUN 1978

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

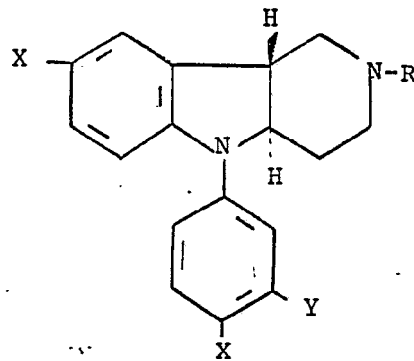
Ciertos trans-hexahidropiridoindoles 2-sustituídos que son útiles como tranquilizantes mayores en los animales de sangre caliente o son útiles como intermediarios para la producción de dichos tranquilizantes mayores.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

En la solicitud de patente estadounidense copendiende número de serie 522.145, presentada el 8 de Noviembre de 1974 por Joel G. Berger (que es una continuación en parte de la solicitud de patente estadounidense número de serie 422.613, presentada el 6 de Diciembre de 1973 y ahora abandonada) se describen ciertos nuevos trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-pirido[4,3-b]indoles de fórmula general:

15



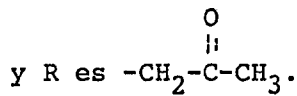
(I)

20

25

y sus sales farmacéuticamente adecuadas, donde X, Y y R pueden ser hidrógeno o ciertos radicales orgánicos, indoles que son útiles como analgésicos, sedantes, tranquilizantes mayores, tranquilizantes menores, relajantes musculares y/o hipotensores.

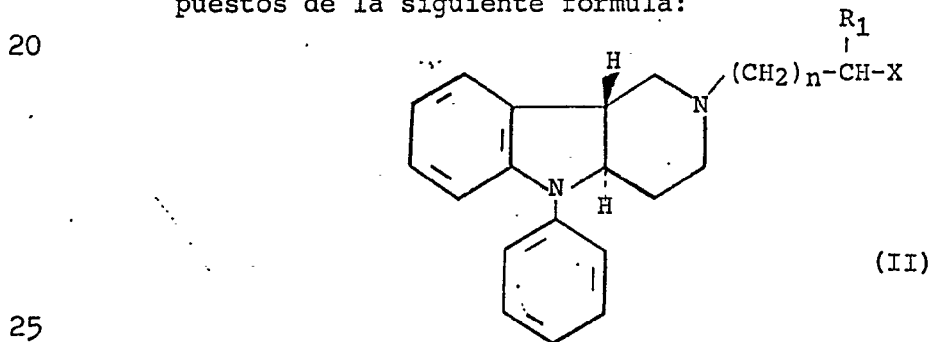
1 En especial, Berger describe el compuesto "nor"
(el compuesto de la fórmula I de Berger donde X, Y y R
son H), que constituye un material de partida conveniente
para prácticamente la totalidad de los compuestos compren
5 didos dentro del alcance de esta invención. Además, la so-
licitud de patente número de serie 422.613 de Berger des-
cribe el compuesto de fórmula I donde X e Y son hidrógeno



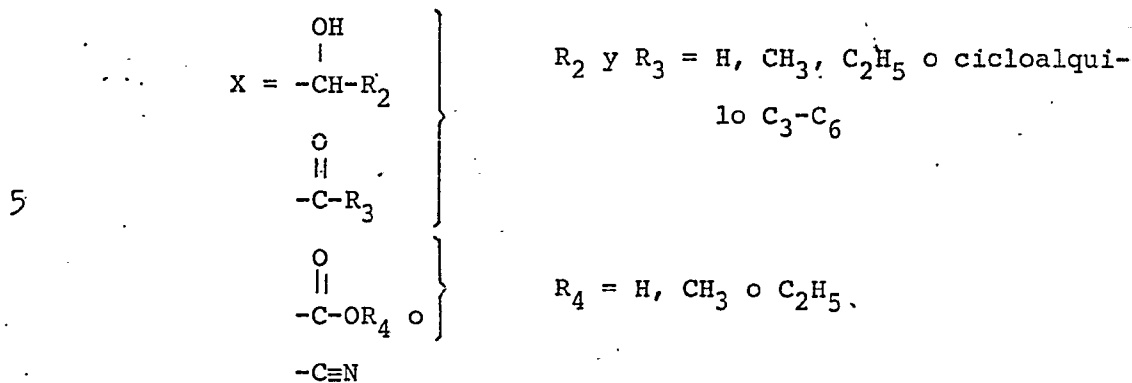
10 Además, Heath-Brown, Chem. Ind. (Londres), págs. 1595-
6, 1969, describe el hidrocloreuro de 2,3,4,4a,5,9b-hexahi-
dro-2-metil-5-fenil-1H-pirido {4,3-b} indol. Los átomos de
hidrógeno unidos a los átomos de carbono 4a y 9a se encuen
15 tran en relación cis uno con respecto a otro, debido al mé-
todo de reducción utilizado (Na/NH₃ líquido). En esta re-
ferencia no describe ninguna utilidad del compuesto.

COMPENDIO DE LA INVENCION

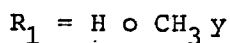
Esta invención se refiere a una clase de nuevos com-
puestos de la siguiente fórmula:



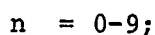
1 donde



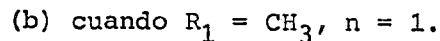
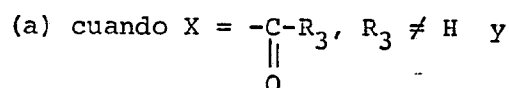
5



10



con las condiciones de que:



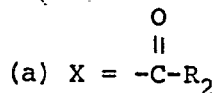
15

Los compuestos de fórmula II son útiles como depresores del sistema nervioso central con actividad tranquilizante mayor o como intermediarios para la producción de dichos tranquilizantes mayores. Es decir, para un compuesto dado, incluso aunque uno de los dos antípodas pueda no ser útil como tranquilizante por sí mismo, será útil para preparar el otro antípoda.

20

Los compuestos actualmente preferidos dentro de estos límites son los siguientes:

25



- 1 $n = 0-2$
 $R_1 = H$
 $R_2 = CH_3;$
- 5 (b) $X = \begin{array}{c} O \\ || \\ -C-R_2 \end{array}$
 $n = 1$
 $R_1 = H$
 $R_2 = C_2H_5$ o cicloalquilo $C_3-C_6;$
- 10 (c) $X = \begin{array}{c} OH \\ | \\ -CH-R_3 \end{array}$
 $n = 0-2$
 $R_1 = H$
 $R_3 = CH_3;$
- 15 (d) $X = \begin{array}{c} OH \\ | \\ -CH-R_3 \end{array}$
 $n = 1$
 $R_1 = H$
 $R_3 =$ cicloalquilo, C_2H_5 o $C_3H_6;$
- 20 (e) $X = \begin{array}{c} OH \\ | \\ -CH-R_3 \end{array}$
 $n = 0-9$
 $R_1 = H$
 $R_3 = H;$
- 25 (f) $X = \begin{array}{c} OH \\ | \\ -CH-R_3 \end{array}$

1 n = 1
 R₁ = CH₃
 R₃ = H;
(g) X = -C≡N

5 n = 0-9
 R₁ = H;
(h) X = -C≡N

 n = 1
 R₁ = CH₃
10 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{X} = -\text{C}-\text{OR}_4 \end{array}$

 n = 0-9
 R₁ = H
 R₄ = H, CH₃ o C₂H₅ Y

15 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{X} = -\text{C}-\text{OR}_4 \end{array}$
 n = 1
 R₁ = CH₃
 R₄ = H, CH₃ o C₂H₅.

20 Esta invención también comprende las composiciones
farmacéuticas que contienen un vehículo farmacéuticamente
aceptable y una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula II y un método para la producción de un efecto tranquilizante en animales de sangre caliente que consiste en administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula II.

25

1 La invención también incluye procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula II como se describe a continuación.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

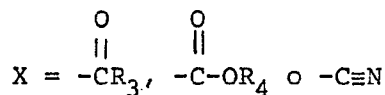
5 Síntesis de los productos finales

Todos los compuestos de fórmula II pueden ser preparados por uno o más de los métodos indicados a continuación:

(1) Los compuestos de fórmula II donde:

10

$$n = 1;$$



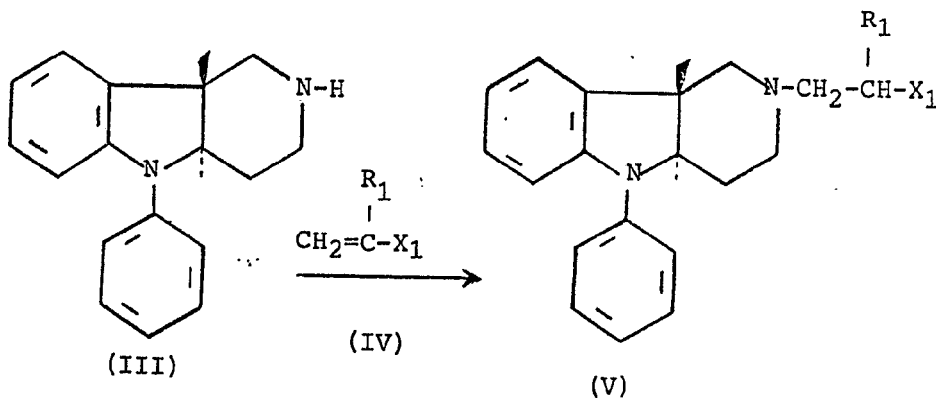
$$R_3 = H, CH_3, C_2H_5 \text{ o cicloalquilo } C_3-C_6 \text{ y}$$

$$R_4 = CH_3 \text{ o } C_2H_5$$

15

pueden prepararse como sigue:

20



donde R_1 es el definido anteriormente y

25

X_1 tiene los mismos significados que X citados inmedia-

1

tamente antes.

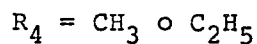
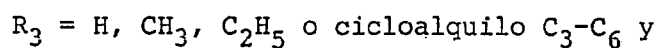
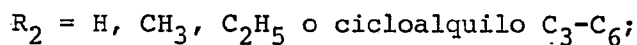
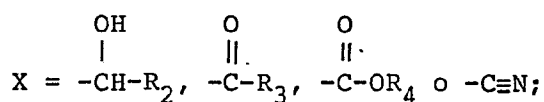
5

La reacción indicada puede ser efectuada convenientemente en un alcohol inferior (como metanol o etanol), en un éter (como éter dietílico, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano) o en cloroformo, a temperaturas de 20 a 101°C, durante uno a tres días.

(2) Los compuestos de fórmula II donde:

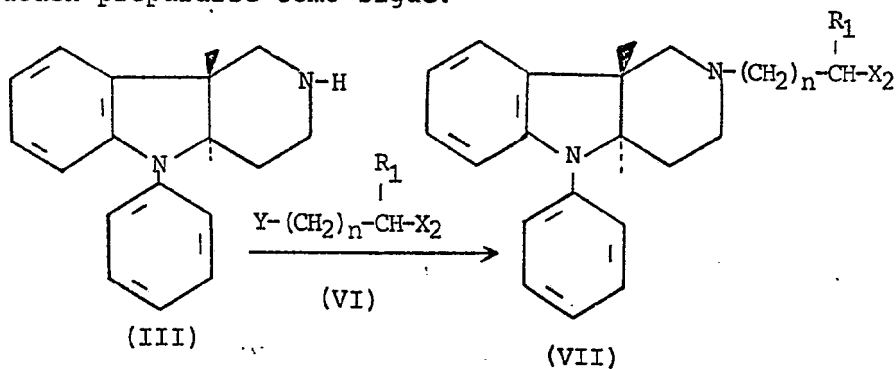
$$n = 0-9$$

10



pueden prepararse como sigue:

15



20

donde R_1 es el definido anteriormente;

X_2 tiene los significados de X citados inmediatamente antes y

25

Y es cloro, bromo o yodo.

1

5

10

15

20

25

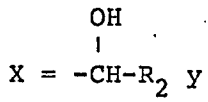
La forma más ventajosa de llevar a cabo esta reacción es utilizando un disolvente aprótico muy polar (como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC) o triamida hexametilfosfórica (HMPT)), a temperaturas de 60-80°C, en presencia de un aceptor de ácido como trietilamina, carbonato sódico en polvo, bicarbonato sódico, carbonato potásico o bicarbonato potásico.

Cuando Y es cloro o bromo, la adición de yoduro potásico a la mezcla de reacción provoca la reacción. Cuando

n es 1 y X₂ es $\begin{matrix} \text{O} & \text{O} \\ || & || \\ -\text{C}-\text{R}_3 & , & -\text{C}-\text{OR}_4 \end{matrix}$ o $-\text{C}\equiv\text{N}$, se prefiere el método (I) anterior.

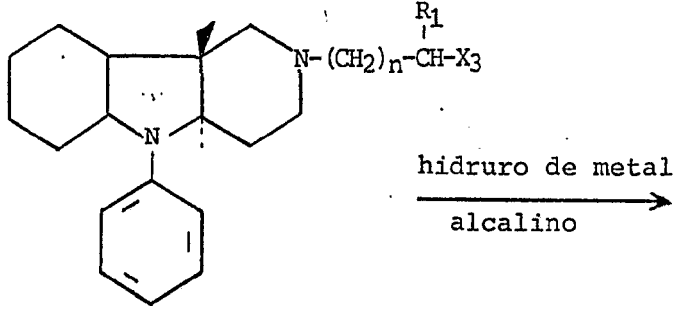
(3) Los compuestos de fórmula II donde:

n = 0-9;



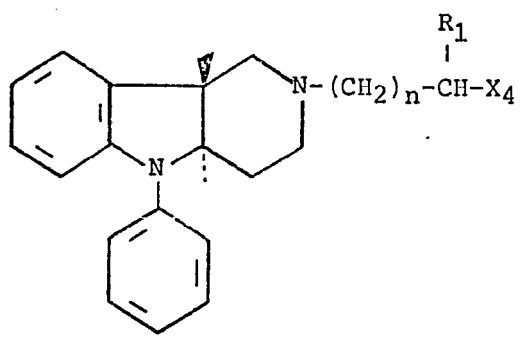
R₂ = H, CH₃, C₂H₅ y cicloalquilo C₃-C₆,

pueden prepararse como sigue:



1

(VIII) →



5

(IX)

donde R₁ es el definido anteriormente;

10

$$\text{X}_3 \text{ es } \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{R}_3 \end{array} \text{ o } \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{OR}_4 \end{array};$$

$$\text{R}_3 \text{ es H, CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5 \text{ o cicloalquilo C}_3\text{-C}_6 \text{ y}$$

$$\text{R}_3 \text{ es CH}_3 \text{ o C}_2\text{H}_5;$$

15

$$\text{X}_4 \text{ es } \begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}-\text{R}_2 \end{array}$$

$$\text{R}_2 \text{ es H, CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5 \text{ o cicloalquilo C}_3\text{-C}_6,$$

con la condición de que, cuando X₃ es $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{R}_3 \end{array}$, R₂ = R₃ y

cuando X₃ es $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{OR}_4 \end{array}$, R₂ = H.

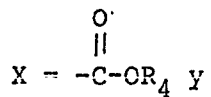
20

La reducción indicada se lleva a cabo con un hidruro complejo de boro o aluminio y un metal alcalino en un disolvente adecuado (tal como NaBH₄ o LiBH₄ en un alcohol inferior, como metanol o etanol, a 20-30°C; LiAlH₄ en éter dietílico o tetrahydrofurano (THF) a 35-65°C o NaAlH₂(OCH₂CH₂OCH₃)₂ en benceno o tolueno a 20-100°C).

25

1 (4) Los compuestos de fórmula II donde:

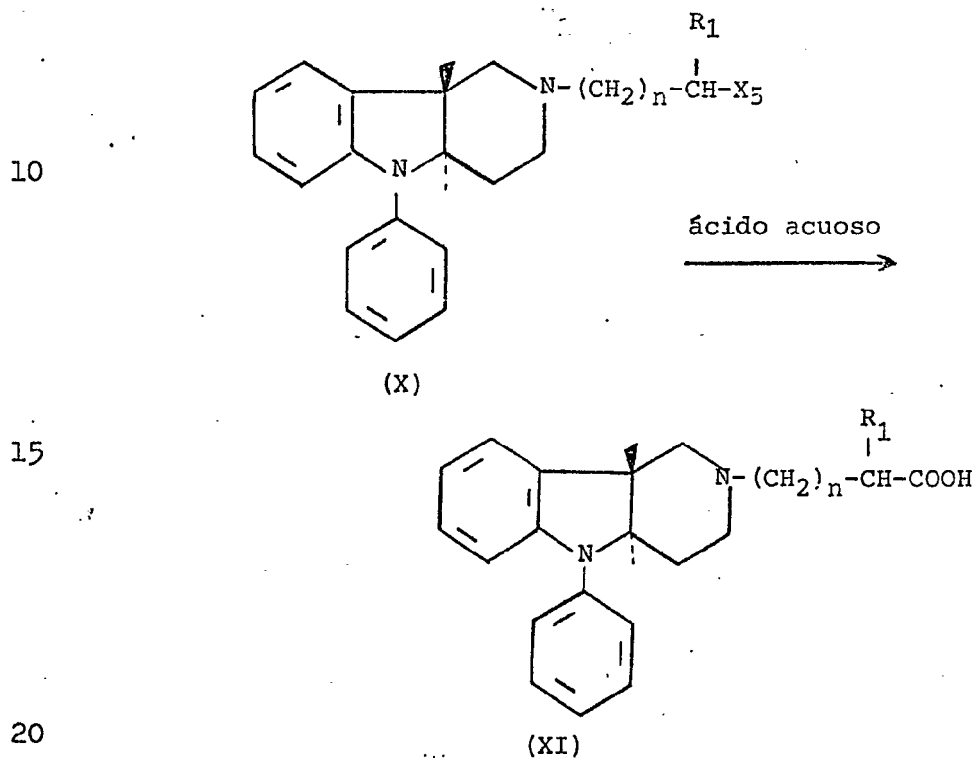
$$n = 0-9;$$



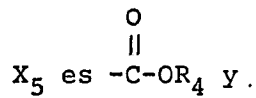
5

$$R_4 = \text{H},$$

pueden prepararse como sigue:



donde R_1 es el definido anteriormente;



25

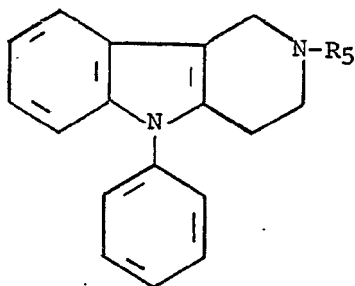
$$R_4 \text{ es } \text{CH}_3 \text{ o } \text{C}_2\text{H}_5.$$

1 La hidrólisis indicada se realiza a reflujo durante
15-60 minutos en un ácido mineral acuoso (como HCl 6N), con-
duciendo al aislamiento conveniente del producto en forma
de su sal de ácido mineral.

5 Síntesis del material de partida

 Como se ha indicado antes, el material de partida
de fórmula III es el objeto de la solicitud de patente es-
tadounidense copendiente número de serie 522.145. Su sínte-
sis está descrita con detalle allí y resumida a continua-
10 ción:

(5)



(1) BH₃/THF

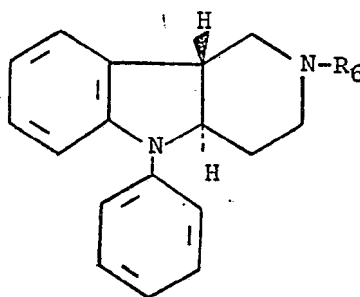
(2) H⁺



15

(XII)

20

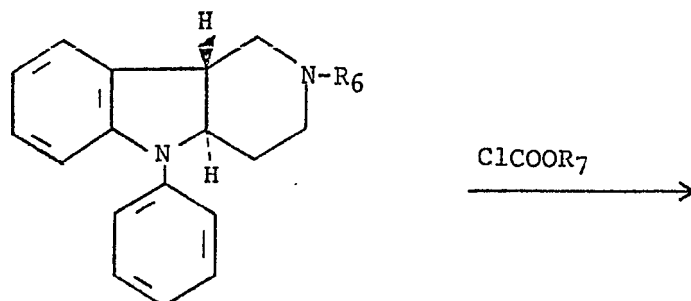


(XIII)

25

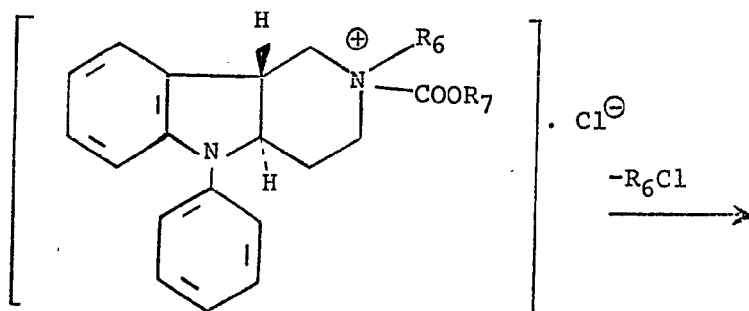
1 (6)

5



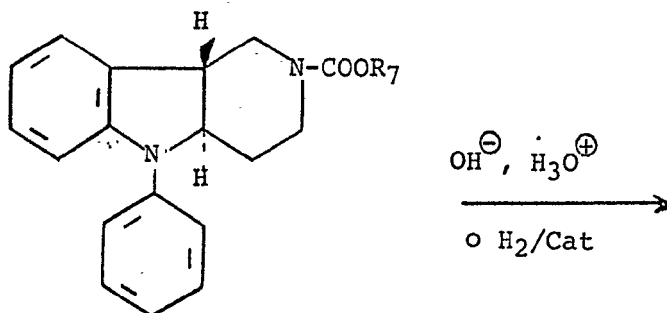
(XIII)

10



15

20

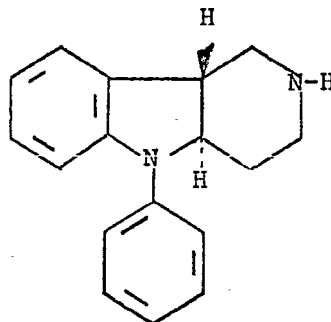


(XIV)

25

1

(XIV) →



(XV)

5

En las fórmulas anteriores y siempre que se utilicen aquí:

10

R_5 es igual a R_6 o es $\begin{matrix} O \\ || \\ -C-R_8 \end{matrix}$ donde

R_8 es fenilo, clorofenilo, metilfenilo, metoxifenilo o ciclopropilo;

15

R_6 es metilo; etilo; bencilo; bencilo sustituido en el anillo con cloro, metilo o metoxi; o ciclopropilmetilo y

R_7 es alquilo C_1-C_4 , vinilo, bencilo, p-metilbencilo, t-metoxibencilo o fenilo.

20

La reacción (5) comienza con un 5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol (fórmula XII). Los materiales de partida de fórmula XII se preparan por la síntesis de indoles de Fischer, una condensación catalizada por ácidos entre la 4-piperidona o una 4-piperidona 1-sustituída y una 1,1-difenilhidrazina, siguiendo el procedimiento general descrito en Hörlein, patente estadounidense 2.786.059 y Hörlein, Chem.Ber. 87, 463 (1954), seguido, en el caso de

25

1 la 4-piperidona no sustituida) por alquilación o acilación
convencionales.

5 El compuesto 1,1-difenilhidrazina es un producto
comercial. Las 4-piperidonas N-sustituídas necesarias pue-
den prepararse simplemente por alquilación de la 4-piperi-
dona o por acilación/reducción del etilenacetal de la 4-
piperidona, seguida de hidrólisis en condiciones conven-
cionales.

10 La reacción (5), reducción de los precursores te-
trahidro de fórmula XII a los compuestos hexahidro de fór-
mula XIII, se lleva a cabo habitualmente en tetrahidrofu-
rano con un exceso molar de 4 a 5 veces del complejo de hi-
druro de boro/tetrahidrofurano (BH_3/THF), a una temperatura
tan baja como $0^\circ C$ o tan alta como la temperatura de reflujo
15 del tetrahidrofurano. En algunos casos, es necesaria o con-
veniente una temperatura más alta y el tetrahidrofurano di-
solvente se diluye o se sustituye por un éter de punto de
ebullición más alto como diglima o dioxano. La temperatura
de reacción generalmente no pasa de $110^\circ C$. Después de la
20 reducción, la mezcla se acidula, por ejemplo con ácido clor-
hídrico aproximadamente 4-10M, se calienta a unos $100^\circ C$,
se deja enfriar y se neutraliza con cáustica.

25 La reducción con BH_3/THF , seguida de tratamiento con
un ácido, produce compuestos en los que los hidrógenos uni-
dos a los carbonos de las posiciones 4a y 9b se encuentran

1 en posición trans uno con respecto a otro. Esto ha sido
confirmado por cristalografía de rayos X sobre el metoyodu-
ro del (+)-2,3,4,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-1H-pirido
{4,3-b}indol.

5 Serie de reacciones (6)

El compuesto de fórmula XV no puede ser producido
directamente por reducción con BH_3/THF seguida de trata-
miento con un ácido del correspondiente compuesto tetrahi-
dro. Por consiguiente, este compuesto debe ser producido
10 a partir de los compuestos de fórmula XIII de acuerdo con
la serie de reacciones (6).

En la serie (6), el compuesto de fórmula XIII se ha-
ce reaccionar primero con un cloroformiato, $ClCOOR_7$. Esta
reacción puede llevarse a cabo a una temperatura compendi-
15 da entre 20 y 110°C, preferiblemente entre 90 y 110°C, en
un disolvente orgánico inerte como benceno, tolueno o dioxa-
no. La sal de amonio cuaternaria inicialmente producida por
reacción con el cloroformiato no se aísla y la reacción pro-
sigue hasta el compuesto de fórmula XIV. Este compuesto pue-
20 de ser aislado aunque no es necesario. La hidrólisis del
compuesto de fórmula XIV para producir el compuesto XV pue-
de realizarse en un alcohol C_1-C_5 conteniendo 0-10 % de
agua y un hidróxido de potasio, sodio, litio o calcio, a
una temperatura comprendida entre 65 y 140°C. Alternativa-
25 mente, puede realizarse en un ácido mineral acuoso (v.g.

1 ácido acético o clorhídrico), a una temperatura comprendida
entre 20 y 110°C. La hidrogenolisis, aplicable cuando R₇
es bencilo o bencilo sustituido, puede llevarse a cabo a
5 una presión de hidrógeno de 1-3 atmósferas, a una temperatu-
ra comprendida entre 30 y 60°C y con un catalizador de plati-
no, paladio o níquel Raney.

El compuesto de fórmula XV contiene dos centros asi-
métricos resultantes de la reducción del $\Delta^{4a,9b}$ al sistema
trans-fusionado. Este compuesto puede ser separado en sus
10 enantiómeros dextrógiro y levógiro, que sirven como materia-
les de partida para los compuestos ópticamente activos de
esta invención. Su separación es nueva y se ha realizado de
la forma siguiente:

EJEMPLO 1

15 Una solución caliente de 95 g (0,234 moles) de ácido
(+)-di-p-toluoiltartárico en 600 ml de etanol se agrega a
una solución caliente de 58,5 g (0,234 moles) del compuesto
racemato de XV en 600 ml de etanol. Casi inmediatamente co-
mienza a formarse un precipitado. La mezcla resultante se
20 deja enfriar lentamente a la temperatura ambiente durante
2 horas después de lo cual se filtra la sal cristalina.

Este material (40,7 g) se suspende en éter y se agi-
ta fuertemente con un exceso de solución de hidróxido só-
dico al 10 %. Se disuelve el sólido y la capa etérea se
25 separa, se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico

1 y se filtra. Después se evapora el disolvente a vacío para
dar un aceite que a continuación se recoge en una pequeña
cantidad de etanol, se enfría en hielo y se rascan las pa-
redes de la vasija que lo contiene. El compuesto racémico
5 salino resultante se separa y se filtra. El filtrado se eva-
pora a vacío para dar un aceite que después se disuelve en
éter seco y se trata con un exceso de HCl etéreo para dar
un sólido blanco. Este sólido se filtra, se lava con éter
seco y se seca al aire para dar 21,1 g de la sal dextrógira
10 $\{\alpha\}_D^{25} = +50,8^\circ$ (c = 1,4, agua).

Permaneciendo en reposo durante varias horas, las
aguas madres de la sal (+)-di-p-toluoiltartrato depositan
más sólido. Este material se filtra (48,7 g) y se trata
exactamente como se ha descrito para el material anterior
15 para dar 17,9 g del hidrocioruro levógiro, $\{\alpha\}_D^{25} = -49,6^\circ$
(c = 1,3, agua).

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de
los compuestos de esta invención.

EJEMPLO 2

20 Hidrocioruro del éster etílico del ácido (±)-trans-1,3,4,4a,-
5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-pirido[4,3-b]indol-2-propiónico

Se disuelven 5 g (0,020 moles) del compuesto de
fórmula XV en 500 ml de etanol y se tratan a la temperatura
ambiente con 3,3 ml (0,030 moles) de acrilato de etilo. La
25 mezcla de reacción se deja en reposo a la temperatura ambien

1 te durante 3 días y después se evapora a sequedad a vacío.
El residuo se recoge en éter seco y el hidrócloruro se pre-
para por tratamiento con un exceso de cloruro de hidrógeno
seco. Se filtra el precipitado y se recristaliza en etanol,
5 p.f. 217°C (des.).

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>	<u>Cl %</u>
Calculado :	68,28	7,05	7,24	9,16
Encontrado:	68,14	7,02	7,25	9,24

EJEMPLO 3

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

Se disuelven 2 g (0,008 moles) del compuesto de fórmula XV en 150 ml de etanol, calentando ligeramente. Después se añade a la temperatura ambiente 1 ml (0,015 moles) de acrilonitrilo. La mezcla de reacción se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 5 días y después se evapora a sequedad a vacío. El producto se recristaliza en etanol, p.f. 107,7-108,5°C.

	<u>C %</u>	<u>H%</u>	<u>N %</u>
20 Calculado.:	79,17	6,98	13,85
Encontrado:	79,22	6,98	13,75

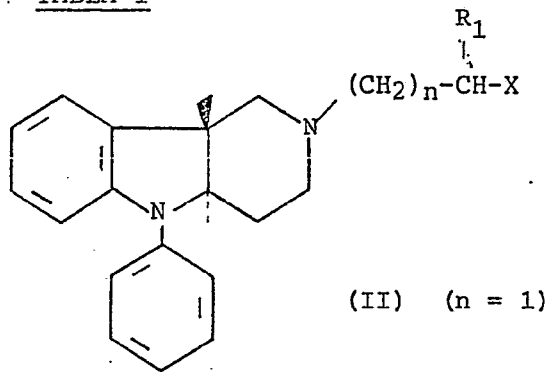
Los siguientes compuestos pueden prepararse de forma similar a la descrita en los Ejemplos 2 y 3 anteriores.

25

1

TABLA I

5

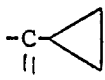
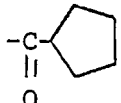


10

15

20

25

	X	R ₁	P.f.	(Sal).
a.	-COOCH ₃	-H		
b.	-COOCH ₃	-CH ₃	204-205°C (desc.)	(HCl)
c.	-C≡N	-CH ₃		
d.	-C-CH ₃ O	-H	196° (desc.)	(HCl)
e.	-C-CH ₂ -CH ₃ O	-H	96°	-
f.	-C-  O	-H		
g.	-C-  O	-H		

EJEMPLO 4

Hidrocloruro del éster etílico del ácido (+)-trans-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-pirido[4,3-b]indol-2-butírico

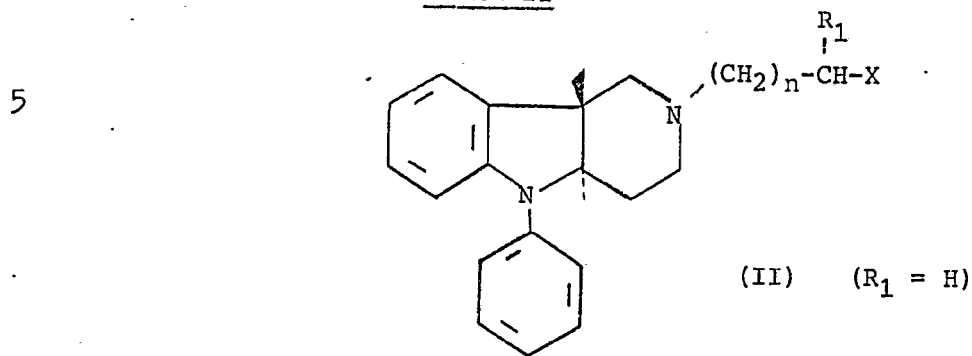
Se disuelven 5 g (0,020 moles) del compuesto de fórmula XV en 30 ml de dimetilformamida y se añaden 6,5 ml (0,05 moles) de trietilamina, 5 g (0,030 moles) de yoduro potásico y 4,5 g (0,030 moles) de 4-clorobutirato de etilo. Se calienta la mezcla de reacción y se mantiene a unos 65°C durante unas 30 horas, con agitación. Después se enfría a la temperatura ambiente y a continuación la mezcla se vierte en unos 100 ml de agua y después se extrae tres veces con unos 250 ml de benceno. La fase orgánica se lava con agua, se seca con carbonato potásico y se filtra. Después la fase acuosa se extrae con unos 100 ml de cloroformo. La fase orgánica se lava con agua y se seca con carbonato potásico. El filtrado clorofórmico se combina con el filtrado bencénico y se evapora a vacío. El residuo se recoge en unos 50 ml de etanol y después se añaden 8 ml de HCl concentrado. Después se filtra el precipitado y se recristaliza en metanol, p.f. 247°C (desc.).

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>	<u>Cl %</u>
Calculado :	68,89	7,30	6,99	8,44
Encontrado:	69,13	7,03	7,02	8,85

Utilizando el compuesto halogenado funcionalizado apropiado y el compuesto de fórmula XV, pueden prepararse los si-

1 guientes compuestos de forma similar a la descrita en el
 Ejemplo 4 anterior:

TABLA II



10

	<u>n</u>	<u>X</u>	<u>P. f.</u>	<u>(Sal)</u>	
a.	0	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	219° (desc.)	(HCl)	
b.	2	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	248-249,5°	(HCl)	
15	c.	4	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	213,5-214,5°	(HCl)
d.	1	$\begin{array}{c} \text{-C} \\ \\ \text{O} \end{array}$	213,5-214,5°	(HCl)	
20	e.	2	-C≡N		
f.	4	-C≡N			
g.	0	-COOC ₂ H ₅	199-199,5°	(HCl)	
h.	2	-COOC ₂ H ₅	192-194°	(HCl); [α] _D ²⁵ = +41,9° (c = 1,02, MeOH)	

25

1

TABLA II (continuación)

	<u>n</u>	<u>X</u>	<u>P.f.</u>	<u>(Sal)</u>
i.	2	-COOC ₂ H ₅	188-191°	(HCl); $[\alpha]_D^{25} = -41,4^\circ$ (c = 0,95, MeOH)
5	j.	3	-COOCH ₃	.
	k.	4	-COOC ₂ H ₅	197-198° (HCl)
	l.	9	-COOC ₂ H ₅	193,5-194,5° (HCl)

EJEMPLO 5

Hidrocloruro de ácido (+)-trans-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-pirido{4,3-b}indol-2-butírico

10

Se suspenden 10,6 g (0,264 moles) del hidrocloruro del éster etílico del ácido (+)-trans-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-pirido{4,3-b}indol-2-butírico (el compuesto del Ejemplo 4) en 80 ml de ácido clorhídrico 6N y se somete a reflujo durante 20 minutos. Inmediatamente después de enfriar, se obtiene un precipitado que se filtra y se lava con una pequeña cantidad de agua, dando el compuesto del título, p.f. 247°C.

15

20

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>	<u>Cl %</u>
Calculado :	67,63	6,77	7,51	9,51
Encontrado:	66,75	6,71	7,70	9,85

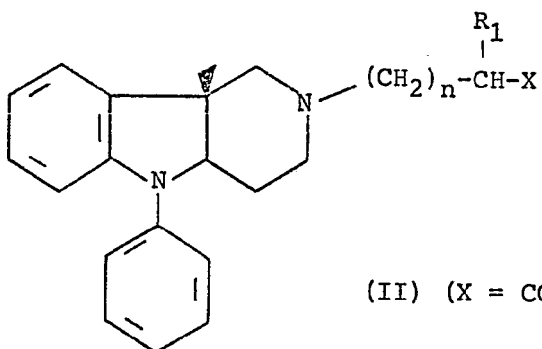
Utilizando el éster metílico o etílico apropiado, pueden prepararse las siguientes sales de adición de ácido de forma similar a la descrita en el Ejemplo 5.

25

1

TABLA III

5



10

	n	R ₁	P.f.	(Sal)
a.	0	-H		
b.	1	-H		
c.	1	-CH ₃	205-207° (desc.)	(HCl)
d.	2	-H	273-274° (desc.) {α} _D ²⁷ = +26,8° (c = 1,00, agua)	(HCl)
e.	2	-H	273-274° (desc.) {α} _D ²⁷ = -25,5° (c = 1,00, agua)	(HCl)
f.	3	-H		
g.	4	-H	279° (desc.)	(HCl)
h.	9	-H	169-171° (desc.)	(HCl)

15

20

EJEMPLO 6

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

25

Se disuelven 8,1 g (0,242 moles) de la cetona (+)-5-

1 (trans-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-pirido{4,3-b}indol-
 2-il)-2-pentanona (compuesto b. de la Tabla II anterior)
 en 100 ml de etanol absoluto y se añaden de una sola vez,
 con agitación, 2,7 g (0,726 moles) de borohidruro sódico.
 5 La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente
 durante la noche y el producto resultante se descompone len-
 tamente por adición de ácido clorhídrico 2N. Después la mez-
 cla de reacción se basifica con hidróxido sódico al 50 %
 y el etanol se separa de la capa acuosa. Se evapora el eta-
 10 nol hasta casi sequedad y después se agrega agua al residuo.
 La mezcla se extrae con tetracloruro de carbono que después
 se seca con sulfato sódico, se filtra y evapora. El residuo
 se recoge en 50 ml de etanol y después se añaden 4 ml de
 15 ácido clorhídrico concentrado. Después se filtra el precipi-
 tado y se lava con etanol, dando el compuesto del título,
 p.f. 252,8-253,8°C (desc.).

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>	<u>Cl %</u>
Calculado :	70,84	7,85	7,51	9,50
Encontrado:	70,63	8,15	7,44	9,50

20

EJEMPLO 7

Hidrocloruro de (+)-trans-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-
 2H-pirido{4,3-b}indol-2-hexanol

25

Se suspenden 5,7 g (0,015 moles) del éster etílico
 del ácido (+)-trans-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-pi-
 rido{4,3-b}indol-2-hexanoico (compuesto k. de la Tabla II

1 anterior), como base libre, en 50 ml de tetrahidrofurano
seco y se añaden, en atmósfera de nitrógeno, 570 mg (0,015
moles) de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de tetrahi-
5 drofurano, produciéndose una reacción exotérmica. La mezcla
resultante se calienta a reflujo durante 90 minutos, se en-
fría y se descompone lentamente con agua. Las sales inorgá-
nicas se separan por filtración, se lavan con tetrahidrofu-
rano y el tetrahidrofurano combinado se evapora hasta for-
10 mar un residuo oleoso que se recoge en cloroformo y se seca
sobre sulfato sódico. Después de separar por filtración el
sulfato sódico, las aguas madres se evaporan hasta formar
un aceite que se recoge en éter y después se filtra la so-
lución etérea. Se acidula con HCl etéreo y el sólido que
15 precipita se digiere en acetona caliente, se filtra y se
recristaliza en metanol. Por filtración seguida de lavado
se obtienen 1,7 g del compuesto del título, p.f. 200-202°C
(desc.).

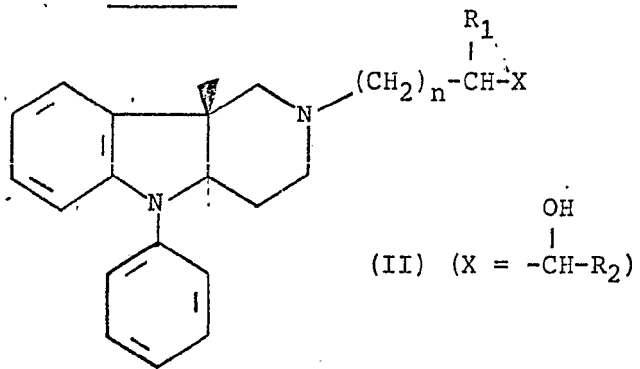
Utilizando el éster metílico o etílico apropiado pa-
ra preparar el correspondiente alcohol primario utilizando
20 la cetona apropiada para preparar el correspondiente alcohol
secundario, pueden obtenerse los siguientes alcoholes de
forma similar a la descrita en los Ejemplos 6 y 7.




25

1

TABLA IV

5



	n	R ₁	R ₂	P.f.	(Sal)	
10	a.	0	-H	-H		
	b.	0	-H	-CH ₃		
	c.	1	-H	-H		
	d.	1	-CH ₃	-H	236-237° (desc.)	(HCl)
	e.	1	-H	-CH ₃		
15	f.	1	-H	-CH ₂ -CH ₃	180-183° (con síntesis previa)	(HCl)
	g.	1	-H			
	h.	1	-H			
20	i.	1	-H		236-238°	-
	j.	2	-H	-H		
	k.	3	-H	-H		
25	l.	4	-H	-H		

1 Formulación y uso

 Como se ha indicado antes, los compuestos de esta in-
vención son activos como depresores del sistema nervioso
central y presentan actividad tranquilizante mayor que sería
5 útil en el tratamiento de las enfermedades mentales, inclu-
da la esquizofrenia. Las enfermedades mentales son psicosis
y pñeurosis. Los síntomas que requieren tratamiento son la
ansiedad, agitación, depresión y alucinaciones entre otros.
Las drogas utilizadas para tratar la psicosis son la clorpro-
10 mazina y las fenotiazinas afines, el haloperidol y las buti-
rofenonas afines, la reserpina y los alcaloides afines, la
benzoquinimida, la tetrabenazina y otras benzoquinolizinas
y el clórprotixeno.

 Todas estas drogas tienen efectos secundarios que limi-
15 tan su utilidad. Las fenotiazinas producen discrasias san-
guíneas, ictericia, reacciones dermatológicas, enfermedad
de Parkinson, diskinesia y akatisia. También pueden producir
desmayos, palpitaciones, obstrucción nasal, sequedad de boca,
diarrea e inhibición de la eyaculación. Muchos de estos mis-
20 mos efectos secundarios son presentados por las butirofeno-
nas. Con la reserpina y compuestos similares son comunes
efectos secundarios adicionales. Entre estos efectos se inclu-
yen la depresión mental, bradicardia, salivación, sofocos,
náuseas y diarrea..

25 Existe una genuina necesidad de agentes psicoterapéuti-

1 cos que sean eficaces y presenten menos efectos secundarios
que las drogas actualmente utilizadas. También existe la ne-
cesidad de drogas de este tipo con modos de acción diferen-
tes de los de las drogas actualmente utilizadas ya que ningun-
5 na de ellas es completamente efectiva.

Los compuestos de esta invención pueden ser administra-
dos en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos, espe-
cialmente de la esquizofrenia, de acuerdo con la invención,
por cualquier medio que establezca el contacto entre el in-
10 grediente activo y el centro de acción en el organismo de un
animal de sangre caliente. Por ejemplo, la administración
puede ser parenteral, es decir, subcutánea, intravenosa,
intramuscular o intraperitoneal. Alternativa o simultánea-
mente, la administración puede realizarse por vía oral.

15 La dosis administrada depende de la edad, salud y pe-
so del paciente, del tipo y gravedad de la enfermedad, del
tipo de tratamiento simultáneo si hay alguno, de la frecuen-
cia del tratamiento y de la naturaleza del efecto deseado.
En general, una dosis diaria de ingrediente activo estará com-
20 prendida aproximadamente entre 0,01 y 50 mg/kg de peso cor-
poral. Normalmente es efectiva para obtener los resultados
deseados una dosis de 0,02 a 20 y preferiblemente de 0,1 a
10 mg/kg al día, en una o más aplicaciones diarias. Para los
compuestos más potentes de esta invención, por ejemplo el
25 hidrocloruro del ácido (+)-trans-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-

1 fenil-2H-pirido{4,3-b}indol-2-butírico, las dosis diarias
oscilan aproximadamente entre 0,01 y 10 mg/kg, preferible-
mente entre 0,05 y 5 mg/kg y todavía mejor entre 0,1 y 2 mg/kg.
Para este compuesto, el tamaño de la pastilla sería alrededor
5 de 10 mg para ser administrada de 1 a 4 veces al día.

La actividad depresiva del sistema nervioso central
de los compuestos de esta invención fué puesta en evidencia
mediante ensayos realizados en ratones blancos hembra en los
que se puso de manifiesto la pérdida de actividad exploratoria,
blefaroptosis, catalepsia, pérdida del tono muscular abdomi-
10 nal y pérdida selectivamente mayor del reflejo de ele-
vación que del reflejo prensil. Todas estas propiedades son
características de los tranquilizantes mayores (véase R.A.
Turner, "Screening Methods in Pharmacology", Academic Press,
15 New York, 1965).

Descripciones de los ensayos

Unos ratones blancos hembras, de 16-20 g cada uno,
mantenidos en ayunas durante 17 a 24 horas, fueron dosifi-
cados por vía oral con la droga de ensayo a razón de 4, 12,
20 36, 108 y 324 mg/kg y observados al cabo de 0,5, 2, 5 y 24
horas después de administrar la droga para detectar los sín-
tomas de pérdida de actividad exploratoria (Explor.), blefa-
roptosis (Ptosis), catalepsia (Cat.), tono muscular abdomi-
nal (Tono m.) ; reflejo de elevación (Elev) y reflejo
25 prensil (Prens.).

1 Actividad exploratoria:

 El ratón se introduce en una tapa de "caja de zapatos"
de tela metálica de acero inoxidable (8" x 12" (20 x 30 cm),
3 mallas/pulgada (1,2 mallas/cm), apertura de malla de 1/4"
5 (6,3 mm)) (altura 1", 2,5 cm) y se observan sus actividades
normales tales como movimientos de la nariz, movimientos de
la cabeza con aparente examen visual de la zona y/o recorrido
sobre la tela metálica. Los ratones normales responden al ca-
bo de 2 o 3 segundos. La ausencia o una marcada depresión de
10 estas actividades durante 5 segundos constituye la pérdida
de actividad exploratoria.

Ptosis:

 El ratón se coge por la cola y se coloca sobre la tela
metálica con su cabeza frente al observador. Se considera
15 que existe ptosis cuando se produce cierre bilateral de los
párpados en el 50 % de los animales o más, dos segundos des-
pués de colocarlos en la tela metálica.

Catalepsia:

 El ratón se coloca con sus patas delanteras sobre el
20 borde de una tapa de "caja de zapatos" de acero inoxidable
de 1" (2,5 cm) de altura, cubierta de cinta adhesiva. Cuando
no separa ambas patas del borde de la tapa dentro de los 5
segundos siguientes a la iniciación de la prueba se conside-
ra que existe catalepsia.

25

1 Tono muscular abdominal:

El observador acaricia suavemente la musculatura abdominal del ratón con los dedos pulgar e índice. Se registra la flacidez (o raramente la tensión).

5 Reflejos prensiles y de elevación:

El ratón se empuja suavemente por la cola hacia un alambre horizontal de calibre 12, muy tensado a 25 cm por encima del banco. Después de que el ratón agarra el alambre con las patas delanteras, su extremo posterior se mantiene directamente por debajo del alambre. Un ratón normal se agarra al alambre con sus patas delanteras e inmediatamente eleva sus patas traseras hasta el alambre. Cuando no consigue agarrar el alambre con las patas delanteras en una de dos pruebas esto constituye pérdida del reflejo prensil; el fallo de elevar las patas traseras hasta agarrar el alambre con una pata trasera por lo menos dentro de los 5 segundos subsiguientes constituye pérdida del reflejo de elevación.

15 Resultados

Se calculó una DE_{50} , la dosis calculada a la cual el 50 % de los ratones habría respondido, para cada uno de los parámetros descritos sobre cada compuesto así ensayado. Las DE_{50} se encuentran en la Tabla V y pueden ser comparadas con los datos obtenidos para un tranquilizante mayor normal, la clorpromazina.

25

1

TABLA V

Compuesto	Explor.	Ptois	Cat.	Tono m.	Elev.	Prens.
Ejemplo 3	36,0	49,0	18,0	18,0	-	-
Ejemplo 2	200,0	100,0	100,0	100,0	100,00	>324,0
Tabla II, Compuesto a.	168,0	23,0	187,0	23,0	136,0	> 260,0
Ejemplo 4	3,8	2,4	2,6	3,4	4,8	> 324,0
Tabla I, Compuesto d.	9,0	11,0	32,0	19,0	44,0	109,0
Ejemplo 5	2,0	1,4	2,0	1,8	3,8	324,0
Tabla II, Compuesto h.	3,0	1,6	1,6	1,8	3,0	300,0
Tabla II, Compuesto i.	300,0	200,0	200,0	>324,0	>324,0	>324,0
Tabla III, Compuesto d.	0,9	0,8	1,1	0,8	1,8	200,0
Tabla III, Compuesto e.	300,0	>324,0	200,0	300,0	>324,0	>324,0
Ejemplo 6	<3,0	<3,0	4,0	<3,0	3,2	70,0
Tabla II, Compuesto b.	<3,0	<3,0	5,6	4,5	7,0	87,0
Clbrpromazina	7,0	7,0	8,0	8,0	8,0	240,0
Tabla II, Compuesto k.	5,0	3,2	7,0	9,7	9,7	>324,0

15

20

25

1

TABLA V

	<u>Compuesto</u>	<u>Explor.</u>	<u>Ptosis</u>	<u>Cat.</u>	<u>Tono m.</u>
	Ejemplo 3	36,0	49,0	18,0	18,0
	Ejemplo 2	200,0	100,0	100,0	100,0
	Tabla II, Compuesto a.	168,0	23,0	187,0	23,0
5	Ejemplo 4	3,8	2,4	2,6	3,4
	Tabla I, Compuesto d.	9,0	11,0	32,0	19,0
	Ejemplo 5	2,0	1,4	2,0	1,8
	Tabla II, Compuesto h.	3,0	1,6	1,6	1,8
	Tabla II, Compuesto i.	300,0	200,0	200,0	>324,0
10	Tabla III, Compuesto d.	0,9	0,8	1,1	0,8
	Tabla III, Compuesto e.	300,0	>324,0	200,0	300,0
	Ejemplo 6	<3,0	<3,0	4,0	<3,0
	Tabla II, Compuesto b.	<3,0	<3,0	5,6	4,5
	Clorpromazina	7,0	7,0	8,0	8,0
15	Tabla II, Compuesto k.	5,0	3,2	7,0	9,7

20

25

TABLA V

<u>Explor.</u>	<u>Ptosis</u>	<u>Cat.</u>	<u>Tono m.</u>	<u>Elev.</u>	<u>Prens.</u>
36,0	49,0	18,0	18,0	-	-
200,0	100,0	100,0	100,0	100,00	>324,0
168,0	23,0	187,0	23,0	136,0	> 260,0
3,8	2,4	2,6	3,4	4,8	> 324,0
9,0	11,0	32,0	19,0	44,0	109,0
2,0	1,4	2,0	1,8	3,8	324,0
3,0	1,6	1,6	1,8	3,0	300,0
300,0	200,0	200,0	>324,0	>324,0	>324,0
d. 0,9	0,8	1,1	0,8	1,8	200,0
e. 300,0	>324,0	200,0	300,0	>324,0	>324,0
<3,0	<3,0	4,0	<3,0	3,2	70,0
<3,0	<3,0	5,6	4,5	7,0	87,0
7,0	7,0	8,0	8,0	8,0	240,0
5,0	3,2	7,0	9,7	9,7	>324,0

1

TABLA V (continuación)

Compuesto	Explor.	Ptoxis	Cat.	Tono m.	Elev.	Pres.
Tabla III, Compuesto g.	4,4	2,6	9,7	5,6	7,8	300,0
Ejemplo 7	1,1	1,9	2,6	1,7	4,4	> 324,0
Tabla II, Compuesto g.	> 324,0	> 324,0	> 324,0	> 324,0	> 324,0	> 324,0
Tabla I, Compuesto b.	20,0	36,0	60,0	60,0	60,0	300,0
Tabla II, Compuesto d.	4,5	6,0	6,0	3,6	19,0	290,0
Tabla IV, Compuesto i.	< 4,0	4,0	7,0	7,0	< 4,0	60,0
Tabla III, Compuesto c.	7,0	12,0	7,0	< 4,0	20,0	200,0
Tabla II, Compuesto l.	4,5	< 4,0	15,0	10,0	12,0	> 324,0
Tabla III, Compuesto h.	5,6	9,0	12,0	7,0	21,0	> 324,0
Tabla IV, Compuesto d.	5,6	8,0	36,0	23,0	40,0	400,0
	7,8	18,7	13,6	29,0	23,2	-
Tabla I, Compuesto e.	7,0	20,0	7,0	12,0	60,0	200,0
Tabla IV, Compuesto f.	< 4,0	7,0	< 4,0	7,0	12,0	> 324,0

15

20

25

1

TABLA V (continuación)

	<u>Compuesto</u>	<u>Explor.</u>	<u>Ptosis</u>	<u>Cat.</u>	<u>Tono</u>
	Tabla III, Compuesto g.	4,4	2,6	9,7	5,6
	Ejemplo 7	1,1	1,9	2,6	1,7
	Tabla II, Compuesto g.	>324,0	>324,0	>324,0	>324,0
5	Tabla I, Compuesto b.	20,0	36,0	60,0	60,0
	Tabla II, Compuesto d.	4,5	6,0	6,0	3,6
	Tabla IV, Compuesto i.	<4,0	4,0	7,0	7,0
	Tabla III, Compuesto c.	7,0	12,0	7,0	<4,0
	Tabla II, Compuesto l.	4,5	<4,0	15,0	10,0
10	Tabla III, Compuesto h.	5,6	9,0	12,0	7,0
	Tabla IV, Compuesto d.	5,6	8,0	36,0	23,0
		7,8	18,7	13,6	29,0
	Tabla I, Compuesto e.	7,0	20,0	7,0	12,0
	Tabla IV, Compuesto f.	<4,0	7,0	<<4,0	7,0

15

20

25

TABLA V (continuación)

	<u>Explor.</u>	<u>Ptosis</u>	<u>Cat.</u>	<u>Tono m.</u>	<u>Elev.</u>	<u>Pres.</u>
g.	4,4	2,6	9,7	5,6	7,8	300,0
	1,1	1,9	2,6	1,7	4,4	> 324,0
g.	>324,0	>324,0	> 324,0	> 324,0	> 324,0	> 324,0
.	20,0	36,0	60,0	60,0	60,0	300,0
d.	4,5	6,0	6,0	3,6	19,0	290,0
i.	<4,0	4,0	7,0	7,0	< 4,0	60,0
c.	7,0	12,0	7,0	< 4,0	20,0	200,0
l.	4,5	< 4,0	15,0	10,0	12,0	> 324,0
h.	5,6	9,0	12,0	7,0	21,0	> 324,0
d.	5,6	8,0	36,0	23,0	40,0	400,0
	7,8	18,7	13,6	29,0	23,2	-
.	7,0	20,0	7,0	12,0	60,0	200,0
f.	< 4,0	7,0	<< 4,0	7,0	12,0	> 324,0

1 Los compuestos pueden ser formulados en composicio-
nes que comprenden un compuesto de fórmula II o una sal
de adición de ácido farmacéuticamente adecuada del mismo,
junto con un vehículo farmacéuticamente adecuado. El vehí-
5 culo puede ser sólido o líquido y las composiciones pue-
den adoptar la forma de tabletas, cápsulas llenadas con
líquido, cápsulas llenadas en seco, soluciones acuosas,
soluciones no acuosas, supositorios, jarabes, suspensiones
y similares. Las composiciones pueden contener preservati-
10 vos y agentes colorantes y aromatizantes adecuados. Algu-
nos ejemplos de los vehículos que pueden ser utilizados en
la preparación de los productos de esta invención son las
cápsulas de gelatina; azúcares como lactosa y sacarosa;
almidones; dextranos; materiales celulósicos como metilce-
15 lulosa y acetato-ftalato de celulosa; gelatina; talco; sa-
les de ácido esteárico; aceites vegetales como aceite de
cacahuet, aceite de algodón, aceite de sésamo, aceite de
oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma; petrolato lí-
quido; polietilenglicol; glicerina; sorbitol; propilengli-
20 col; etanol; agar; agua y solución salina isotónica.

 Para formular los compuestos, se utilizan las prác-
ticas y precauciones convencionales. La composición des-
tinada a administración parenteral debe ser estéril, ya sea
utilizando ingredientes estériles y realizando la produc-
25 ción en condiciones asépticas o esterilizando la composi-

1 ción final por uno de los procedimientos habituales tales
como tratamiento en autoclave a temperaturas y presiones
apropiadas. Debe ejercerse el cuidado acostumbrado de mane-
5 ra que no existan condiciones incompatibles entre los com-
ponentes activos y el preservativo, el diluyente o el
agente aromatizante o en las condiciones empleadas en la
preparación de las composiciones.

10 Son formulaciones típicas del tipo antes citado que
pueden ser utilizadas para la administración de estos com-
puestos las siguientes:

EJEMPLO 8

Se prepara un lote adecuado de tabletas de manera
que cada tableta contenga:

15	Tabla III, Compuesto d.	10 mg
	Dióxido de silicio coloidal	1 mg
	Almidón	20 mg
	Celulosa microcristalina	70 mg
	Estearato magnésico	4 mg
	Plasdon	7 mg

20 Se mezcla el ingrediente activo con la celulosa
microcristalina y se granula con una solución de PVP. El
granulado interior se seca y se desmenuza a través de un
tamiz del tamaño adecuado. Se mezcla el dióxido de sili-
25 cio coloidal, el almidón y el granulado. Se agrega el es-
tearato magnésico a la mezcla anterior mediante tamizado

1 a través de un tamiz del n° 30 y se mezcla durante 5 minutos.
Se comprime en tabletas del tamaño apropiado.

EJEMPLO 9

5 Pueden prepararse cápsulas de gelatina dura introduciendo en cápsulas normales de gelatina dura, de dos piezas, la siguiente mezcla, utilizando el equipo de encapsular convencional:

10	Compuesto del Ejemplo 5	10 mg
	Lactosa	150 mg
	Talco	12 mg
	Estearato magnésico	5 mg

EJEMPLO 10

15 Puede prepararse un lote del tamaño adecuado de cápsulas de gelatina blandas por inyección de una mezcla de droga activa en aceite de soja en gelatina mediante una bomba de desplazamiento positivo. Cada cápsula de gelatina blanda contendrá 10 mg de ingrediente activo. Después las cápsulas se lavan con éter de petróleo y se secan.

EJEMPLO 11

20 Se prepara una suspensión acuosa para administración oral utilizando procedimientos convencionales, de manera que cada 5 ml contengan:

25	Tabla II, Compuesto h.	10 mg
	Jarabe	40 % en volumen
	Glicerina	10 % en volumen

1	Sorbitol	5 % en volumen
	Benzoato sódico	5 mg
	Metilcelulosa	5 % en peso/volumen
	Carboximetilcelulosa	5 % en peso/volumen
5	Aroma	0,1 % en peso/volumen
	Agua c.s.	5 cc.

EJEMPLO 12

Se prepara un lote de tamaño adecuado de supositorios de manera que cada supositorio contenga:

10	Tabla III, Compuesto h.	10 mg
	Wecobbe M [®]	2,5 g

EJEMPLO 13

Se prepara una composición parenteral adecuada para su administración intramuscular, de manera que cada mililitro contenga:

15	Compuesto del Ejemplo 6	10 mg
	Polisorbato 80	1 mg
	Alcohol bencílico	1,5 % en volumen
20	Cloruro sódico - se añade cantidad suficiente para formar una solución isotónica	
	Agua para inyección, c.s.	1 ml

Puede utilizarse una amplia variedad de otros vehículos farmacéuticos, diluyentes y aditivos. Estos están descritos en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin, un libro de referencia muy conocido en este campo.

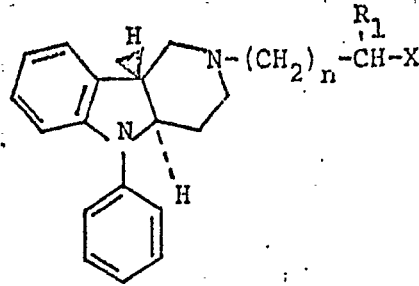
25

1 En resumen la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

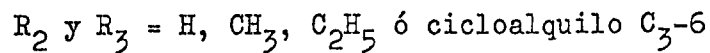
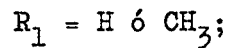
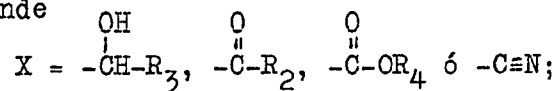
1. Un procedimiento para la preparación de nuevos
transhexahidropiridoindoles 2-sustituídos de fórmula:

5

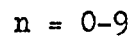
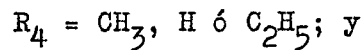


10

en donde



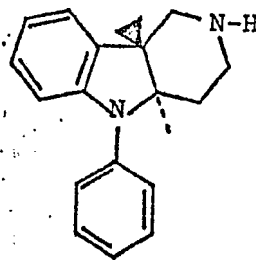
15



con la condición de que cuando R_1 es CH_3 , $n=1$, cuyo pro-
cedimiento comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

20



25

con un compuesto de fórmula: $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ \text{W}_2-\text{C}(\text{H})_p-\text{W}_1 \end{array}$

MCE

1 donde

(i) W_2 es un radical de fórmula $Y-(CH_2)_n$, $p=1$ y

$W_1=X$;

(ii) W_2 es un radical $CH_2=$, $p=0$ y $W_1=X_1$,

5 siendo X_1 $\begin{matrix} O \\ || \\ -C-R_2 \end{matrix}$, $\begin{matrix} O \\ || \\ -C-OR_4 \end{matrix}$ ó $-C\equiv N$

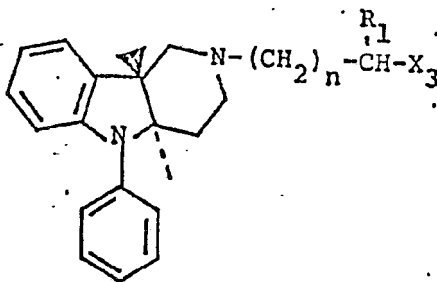
e $Y=$ cloro, bromo o yodo;

b) opcionalmente, cuando X es X_3 , siendo X_3

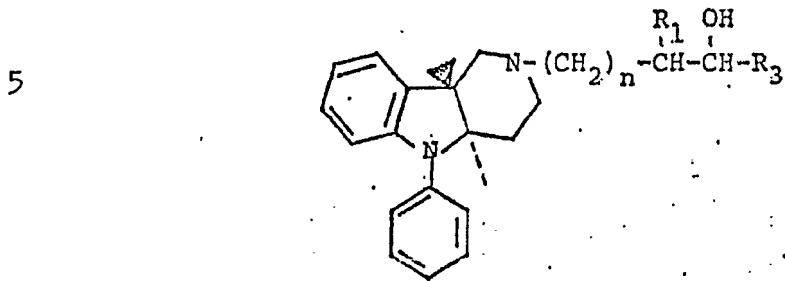
10 $\begin{matrix} O \\ || \\ -C-R_2 \end{matrix}$ ó $\begin{matrix} O \\ || \\ -C-OR_4 \end{matrix}$ (con la condición de cuando X_3 es $-COR_2$,
 $R_2=R_3$, y cuando X_3 es $-COOR_4$, R_3 es hidrógeno) hacer reac-
cionar el producto obtenido en la etapa a) con un hidruro
de metal para producir el correspondiente compuesto donde
 X es $-CHOH-R_3$; y, cuando X es $-COOR_4$ hacer reaccionar el
15 producto obtenido en la etapa a) con un ácido acuoso para
producir el correspondiente compuesto donde X es $COOH$.

2. El procedimiento según la reivindicación 1,
donde el producto obtenido en la etapa (a) tiene la fórmu-
la:

20

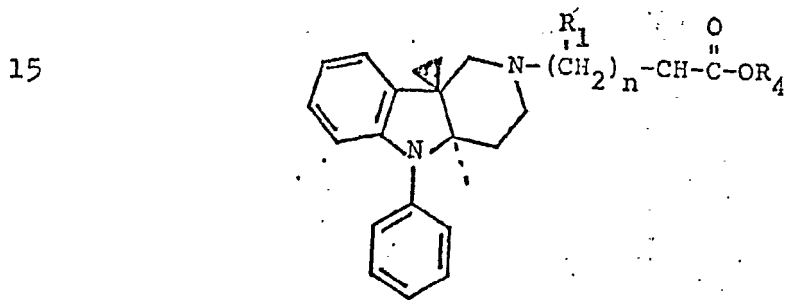


1 donde
 X_3 es $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_2$ o $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}_4$, y en la etapa b) se hace reaccio-
 5 nar con un hidruro de metal para producir un compuesto de
 fórmula:



10 con la condición de que cuando X_3 es $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_2$, entonces
 $\text{R}_2=\text{R}_3$ y cuando X_3 es $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}_4$, R_3 es hidrógeno.

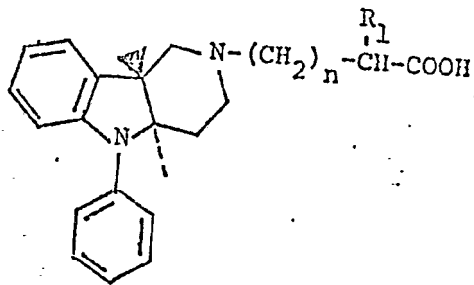
3. El procedimiento según la reivindicación 1,
 donde el producto obtenido en la etapa a) tiene la fórmula:



20 y en la etapa b) se hace reaccionar con un ácido acuoso
 para producir el compuesto de fórmula:

25

1



5

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS TRANS-HEXAHIDROPIRIDOINDOLES 2-SUSTITUIDOS.

10

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

Madrid, 6 abril 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

20

25

mye