



ESPAÑA

CONCEDIDA	ES	NUMERO	A I
	14-5-77	FECHA DE PRESENTACION	

2 E. T. N. E. 1978.

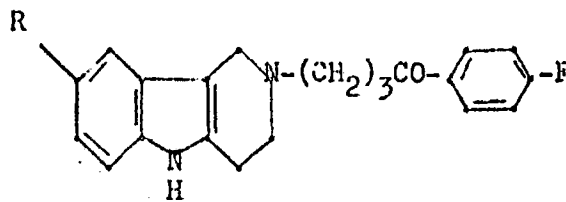
PATENTE DE INVENCION

90 PRIORIDADES:		
91 NUMERO	92 FECHA	93 PAIS
P 26 21 729.8	15-5-76	Rep. Fed. Al.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	81 CLASIFICACION INTERNACIONAL	82 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 2-(4-FENIL-4-CIANO BUTIL)-1,2,3,4-TETRAHIDRO-5(H)PIRIDO/4,3-b7-INDOLES"		
71 SOLICITANTE (S)		
C. H. BOEHRINGER SOHN		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Adolf Langbein, Karl-Heinz Weber, Adolf Bauer, Karin Böke, Erich Lehr y Franz Josef Kuhn		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

1

En las memorias de las patentes de los Estados Unidos nº 3 419 568, nº 3 448 114 y nº 3 466 293 están descritos derivados butirofenónicos de tetrahidropiridoindoles de la fórmula general

5



10

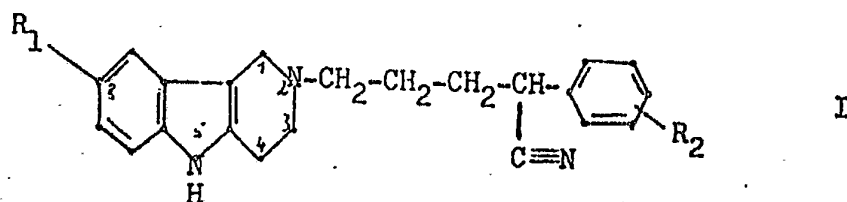
que poseen propiedades analgésicas y neurolépticas.

15

Se ha encontrado ahora que por modificación de la estructura molecular antes indicada, se pueden producir compuestos nuevos, que son superiores en sus propiedades farmacológicas a los derivados anteriormente conocidos.

Por consiguiente, son objeto de la invención nuevos 2-(4-fenil-4-cianobutil)-1,2,3,4-tetrahydro-5(H)-pirido- $\left[ \begin{array}{l} 4,3- \\ -b \end{array} \right]$ -indoles de la fórmula general

20



25

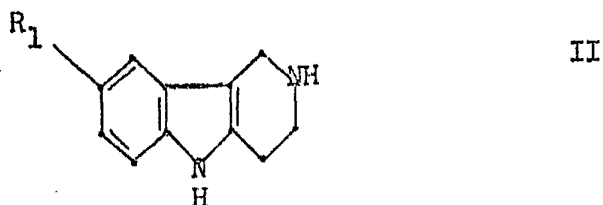
y sus sales por adición de ácido, fisiológicamente compatibles.

30

En la fórmula I  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo metilo, y  $R_2$  significa un átomo

1 mo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo metilo o metoxi.

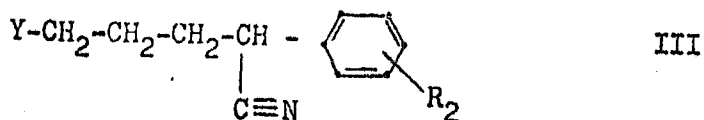
La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula I y de sus sales por adición de ácido, por reacción  
5 de un piridoindol de la fórmula general



10

en la que  $R_1$  es definido como se ha indicado anteriormente con un halogenuro o un éster activo de un 2-fenilvaleronitrilo sustituido de la fórmula general

15



20

en la que  $R_2$  posee el significado antes mencionado e Y designa un grupo que se separa en la reacción, por ejemplo un átomo de halógeno o un grupo arilsulfoniloxi o alcohol-sulfoniloxi.

25

Se utiliza la cantidad calculada del agente de alcoholación de la fórmula III o un exceso del mismo, y se trabaja convenientemente en presencia de una sustancia fijadora de ácidos, tal como por ejemplo trietilamina, dicitclohexiletamina, carbonato sódico, carbonato cálcico, óxido cálcico, o preferentemente bicarbonato sódico. Aunque se puede prescindir del disolvente, es más conveniente la realización en disolventes inertes, tales como cloroformo

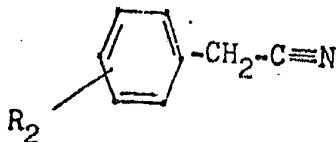
30

1 mo, tolueno, etanol, nitrometano, tetrahidrofurano, o pre-  
ferentemente dimetilformamida. La temperatura de reacción  
es variable entre amplios límites. Son convenientes tempe-  
raturas entre 50° y 150°C, de preferencia 100°C. La adición  
5 de cantidades desde catalíticas hasta equimolares de yodu-  
ro potásico o de yoduro sódico se ha manifestado como favo-  
rable.

Los productos de reacción obtenidos se aíslan de  
las cargas de reacción con ayuda de métodos conocidos, y  
10 eventualmente los productos brutos así preparados pueden  
ser purificados adicionalmente con empleo de procedimientos  
especiales, por ejemplo por cromatografía en columna, antes  
de que cristalicen en forma de las bases o de compuestos  
por adición de ácido adecuados.

15 Para la preparación de las sales por adición de  
ácido entran en consideración los ácidos que proporcionan  
sales fisiológicamente inócuas, por ejemplo, hidrácidos ha-  
logenados, los ácidos nítrico, sulfúrico, orto-fosfórico,  
oxálico, cítrico, tartárico, fumérico, maleico, propiónico,  
20 butírico, acético, metanosulfónico, toluenosulfónico, sul-  
fanílico, succínico, etanofosfónico, y similares.

Los compuestos de partida de la fórmula general  
II pueden ser preparados según las indicaciones de la DT-OS  
1 670 010. Los compuestos de partida de la fórmula general  
25 III se obtienen por reacción de un bencilcianuro sustituido  
de la fórmula general



IV

1 en la que R<sub>2</sub> posee el significado antes mencionado, con  
 1-cloro-3-bromo-n-propano. Los cloruros obtenidos pueden  
 ser transformados en otros halogenuros por la reacción de  
 Finkelstein. A partir de los halogenuros se pueden obtener  
 5 correspondientes ésteres de ácidos sulfónicos de la fórmula  
 la III, por reacción con ésteres de ácidos sulfónicos.

Por el procedimiento antes indicado se pueden  
 preparar, por ejemplo, los siguientes productos finales,  
 eventualmente en forma de sus sales por adición de ácido:

- 10 2-[4-(4-fluorofenil)-4-cianobutil]-8-flúor-1,2,3,4-tetra-  
 hidro-5(H)-pirido[4,3-b]indol
- 2-[4-(4-fluorofenil)-4-cianobutil]-8-cloro-1,2,3,4-tetra-  
 hidro-5(H)-pirido[4,3-b]indol
- 15 2-[4-(4-fluorofenil)-4-cianobutil]-8-bromo-1,2,3,4-tetra-  
 hidro-5(H)-pirido[4,3-b]indol
- 2-[4-(fenil)-4-cianobutil]-8-flúor-1,2,3,4-tetrahidro-  
 -5(H)-pirido[4,3-b]indol
- 2-[4-(2-fluorofenil)-4-cianobutil]-8-flúor-1,2,3,4-tetra-  
 hidro-5(H)-pirido[4,3-b]indol
- 20 2-[4-(2-bromofenil)-4-cianobutil]-8-flúor-1,2,3,4-tetra-  
 hidro-5(H)-pirido[4,3-b]indol
- 2-[4-(3-metilfenil)-4-cianobutil]-8-flúor-1,2,3,4-tetra-  
 hidro-5(H)-pirido[4,3-b]indol
- 25 2-[4-(3-metoxifenil)-4-cianobutil]-8-flúor-1,2,3,4-tetra-  
 hidro-5(H)-pirido[4,3-b]indol
- 2-[4-(4-metoxifenil)-4-cianobutil]-8-flúor-1,2,3,4-tetra-  
 hidro-5(H)-pirido[4,3-b]indol
- 2-[4-(4-fluorofenil)-4-cianobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-5(H)-  
 -pirido[4,3-b]indol.

30

Los nuevos compuestos de la fórmula general I y

1 sus sales por adición de ácido presentan el cuadro típico  
de efectos de los agentes neurolépticos, y son por consi-  
guiente utilizables como amortiguadores del sistema nervio-  
so central, como sedantes y tranquilizantes. Los agentes  
5 neurolépticos conocidos se distinguen, entre otras cosas,  
por efectos antagonistas frente a adrenalina (P.A.J. Jan-  
ssen y otros., *Arzneimittelforschung (Drug Research)* 13  
(1963) 205), frente a anfetamina (J.H. Burn, R. Hobbs,  
*Arch. inter. Pharmacodyn.* 113, (1958) 290) y frente a  
10 apomorfina, en el ensayo con animales. Además, en ensayos  
de comportamiento, tal como el ensayo del tablero agujerea-  
do, tienen un efecto inhibitor de la exploración (J.R. Bor-  
ssin, P. Simin, J.M. Lwoff, *Thérapie* 19 (1964) 571) y de  
la locomoción (P.A.J. Janssen, A.H.M. Jagenau, K.H.L.  
15 Schellekens, *Psychopharmacologia* 1 (1960) 389). Finalmen-  
te, inhiben también el comportamiento condicionado de ani-  
males pequeños, por ejemplo en el ensayo de Dobrin (P.B.  
Dobrin y otros., *Arch. inter. Pharmacodyn.* 178 (1969) 351).

Los compuestos según la invención son superiores  
20 a las butirofenonas antes conocidas que se acaban de citar,  
en cuanto a su efecto neuroléptico. Es de destacar en es-  
pecial la toxicidad esencialmente disminuída. Así por ejem-  
plo, el 2-[4-(4-fluorofenil)-4-oxibutil]-8-flúor-1,2,3,4-  
-tetrahidro-5(H)-[4,3-b]-indol posee una toxicidad oral  
25 aguda de 270 mg/kg, mientras que el 2-(4-fenil-4-cianobu-  
til)-1,2,3,4-tetrahidro-5(H)-pirido-[4,3-b]-indol según  
la invención tiene una DL<sub>50</sub> (DL= dosis letal) de 1400 mg/kg  
por vía oral.

Los compuestos obtenibles según la invención pue-  
30 den pasar a utilizarse sólo o en combinación con otras

1 sustancias activas según la invención. Formas de utiliza-  
ción adecuadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supo-  
sitorios, soluciones, zumos, emulsiones o polvos dispersa-  
bles. Tabletadas adecuadas pueden ser obtenidas, por ejemplo,  
5 por mezclado de la o de las sustancias activas con sustan-  
cias auxiliares conocidas, por ejemplo con agentes diluyen-  
tes inertes, tales como carbonato cálcico, fosfato cálcico  
o lactosa, agentes de disgregación, tales como fécula de  
maíz o ácido algínico, aglutinantes, tales como almidón o  
10 gelatina, agentes lubricantes, tales como estearato de mag-  
nesio o talco, y/o agentes para la consecución de un efec-  
to de liberación retardada, tales como carboximetileno,  
carboximetilcelulosa, acetatoftalato de celulosa, o poli  
(acetato de vinilo).

15 Las tabletas pueden consistir también en varias  
capas.

Correspondientemente, se pueden preparar grageas  
por revestimiento de núcleos, preparados de modo análogo  
a las tabletas, con agentes habitualmente utilizados en  
20 revestimientos de grageas, por ejemplo coloidón o goma la-  
ca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para  
la consecución de un efecto de liberación retardada o para  
evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir tam-  
bién en varias capas. Igualmente, para la consecución de  
25 un efecto de liberación retardada la envoltura de gragea  
puede constar de varias capas, pudiéndose utilizar las sus-  
tancias auxiliares citadas anteriormente en el caso de las  
tabletas.

30 Los zumos de las sustancias activas o de combi-  
naciones de sustancias activas según la invención pueden

1 contener adicionalmente además un edulcorante, tal como sa-  
carina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente  
mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas, ta-  
les como vainillina o extracto de naranjas. Pueden contener  
5 además sustancias auxiliares para suspensión o agentes es-  
pesantes, tal como carboximetilcelulosa sódica, agentes hu-  
mectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoho-  
les grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras,  
tal como para-hidroxi-benzoatos.

10 Las soluciones para inyección se preparan de modo  
habitual, por ejemplo con adición de agentes de conserva-  
ción, tal como para-hidroxibenzoatos, o de estabilizadores,  
tales como sales de metales alcalinos del ácido etilendia-  
minotetraacético, y se envasan en frascos para inyección o  
15 en ampollas.

Las cápsulas que contienen la o las sustancias  
activas o las combinaciones de sustancias activas se pue-  
den preparar, por ejemplo, mezclando las sustancias acti-  
vas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita,  
20 y encapsulándolas en cápsulas de gelatina.

Supositorios adecuados se pueden preparar, por  
ejemplo, por mezclado de las sustancias activas o combina-  
ciones de sustancias activas previstas para ello, con ex-  
cipientes habituales, tales como grasas neutras o polieti-  
25 lenglicol o sus derivados.

Los nuevos compuestos pueden pasar a utilizarse,  
en el caso de la administración por vía oral, en una dosis  
de 0,5 a 10, de preferencia de 1 a 5 mg.

#### A. Ejemplos de preparación

30 Ejemplo 1

1 2- $\sqrt{4}$ -(para-fluorofenil)-4-cianobutil 7-8-flúor-1,2,3,4-  
-tetrahidro-5(H)-pirido- $\sqrt{4}$ ,3-b 7-indol

3,8 g (20 milimoles) de 8-flúor-1,2,3,4-tetrahidro-5(H)-  
-pirido(4,3-b)indol, 4,2 g (20 milimoles) de 5-cloro-2-  
5 -(para-fluorofenil)valeronitrilo, 2,52 g (30 milimoles) de  
bicarbonato sódico y 200 mg de yoduro potásico se agitan en  
50 ml de dimetilformamida a 100°C hasta que en el cromato-  
grama de capa delgada ya no se pueda reconocer ninguna reac-  
ción ulterior (2 a 4 horas). La suspensión se concentra a  
10 70°C en el evaporador rotatorio. El residuo se reparte en-  
tre 250 ml de cloruro de metileno y 100 ml de agua. Des-  
pués de ello, la fase orgánica se agita vigorosamente 5 ve-  
ces con 100 ml de agua cada vez, se seca sobre sulfato de  
15 sodio, y se concentra. Queda un aceite amarillento, que se  
disuelve en 15 ml de etanol. Después de adición de 20 mi-  
lilimoles de ácido clorhídrico etanólico se mezcla cuidado-  
samente con éter hasta que la turbiedad justamente desapa-  
rezca de nuevo. Después de algún tiempo cristaliza el clor-  
hidrato del compuesto anterior, que se recristaliza en al-  
20 cohol/éter. Se obtienen 6,8 g de clorhidrato, lo que co-  
rresponde a 85,2% de la teoría, con un punto de fusión de  
235 a 237°C.

De modo análogo al del ejemplo 1 se prepararon  
los derivados expuestos en la tabla siguiente, en forma de  
25 sus clorhidratos:

30



1	Ejemplo Nº	R <sub>1</sub> '	R <sub>2</sub>	Rendimiento % de la teoría	P.f. °C
	2	8-Cl	4-F	47,9	219 - 21
	3	8-Br	4-F	34,6	215 - 8
5	4	8-F	H	67,8	225 - 7
	5	8-F	2-F	69,8	217 - 20
	6	8-F	2-Br	67	237 - 9
	7	8-F	3-CH <sub>3</sub>	33	208 - 11
	8	8-F	3-OCH <sub>3</sub>	33,9	197 - 203
10	9	8-F	4-OCH <sub>3</sub>	31,4	191 - 5
	10	H	4-F	78	135 - 143
	11	8-CH <sub>3</sub>	4-F	30	153 - 60
	12	8-F	2-CH <sub>3</sub>	67,8	215 - 7
	13	8-F	4-CH <sub>3</sub>	78	219 - 20
15	14	8-F	2-OCH <sub>3</sub>	62,9	203 - 7
	15	8-F	3-Cl	57,3	217 - 20
	16	8-F	4-Cl	55	234 - 7
	17	8-F	4-Br	88,7	233 - 5

B. Ejemplos de administración

20 a) Grageas

1 núcleo de gragea contiene:

Sustancia activa según la presente invención	2,0 mg
Lactosa	28,5 mg
Fécula de maíz	17,0 mg
25 Gelatina	2,0 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
	<u>50,0 mg</u>

Preparación:

30 La mezcla de la sustancia activa con lactosa y fécula de maíz se granula con una solución acuosa al 10% de gelatina

1 a través de un tamiz con una anchura de malla de 1 mm, se  
seca a 40°C y se vuelve a hacer pasar a través de un tamiz.  
El granulado así obtenido se mezcla con estearato de magne-  
sio y se comprime. Los núcleos así obtenidos se revisten  
5 de modo habitual con una envoltura que se aplica con ayuda  
de una suspensión acuosa de azúcar, dióxido de titanio,  
talco y goma arábiga. Las grageas acabadas se pulen con ce-  
ra de abejas.

Peso final de la gragea: 100 mg

10 b) Tabletas

Sustancia activa según la presente invención	2,0 mg
Lactosa	55,0 mg
Fécula de maíz	38,0 mg
Almidón soluble	4,0 mg
15 Estearato de magnesio	1,0 mg
	<hr/>
	100,0 mg

Preparación:

La sustancia activa y estearato de magnesio se granulan  
con una solución acuosa del almidón soluble, el granulado  
20 se seca y se mezcla íntimamente con lactosa y fécula de  
maíz. La mezcla se comprime a continuación para formar ta-  
bletas de 100 mg de peso, que contienen 2 mg de sustancia  
activa.

c) Supositorios

25 1 supositorio contiene:

Sustancia activa según la presente invención	1,0 mg
Masa para supositorios	1699,0 mg

Preparación:

30 La sustancia finamente pulverizada se introduce con agita-  
ción, con ayuda de un homogeneizador por inmersión, en la

1 masa para supositorios fundida y enfriada a 40°C. La masa es colada a 35°C en moldes ligeramente enfriados de modo previo.

d) Ampollas

5 Sustancia activa según la presente invención 2,0 mg  
Cloruro sódico 18,0 mg  
Agua destilada Hasta 2,0 ml

Preparación:

10 La sustancia activa y cloruro sódico se disuelven en agua, la solución se filtra hasta quedar libre de partículas suspendidas, y se envasa en condiciones asépticas en ampollas de 2 cm<sup>3</sup>. Finalmente las ampollas son esterilizadas y cerradas.

Cada ampolla contiene 2 mg de sustancia activa.

15

REIVINDICACIONES

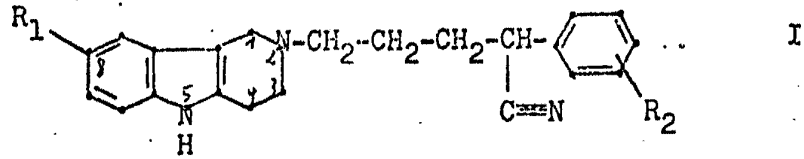
20

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

25 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos 2-(4-fenil-4-cianobutil)-1,2,3,4-tetrahidro-5(H)pirido-  
[4,3-b]-indoles de la fórmula general

30

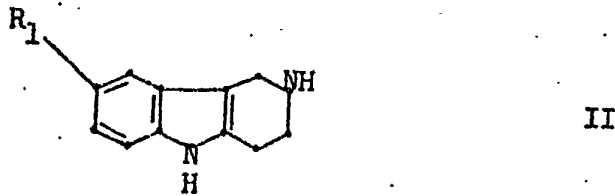
1



5

en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo metilo, y  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo metilo o metoxi, y de sus sales por adición de ácidos, caracterizado porque un piridoindol de la fórmula general

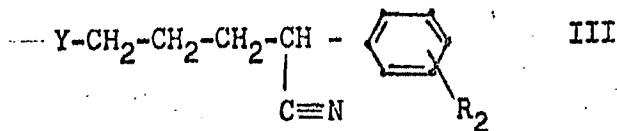
10



15

en la que  $R_1$  posee el significado antes citado, se hace reaccionar con un halogenuro o un éster activo de un 2-fenilvaleronitrilo sustituido de la fórmula general

20



25

en la que  $R_2$  es definido como se ha indicado antes, e Y significa un grupo que se separa en la reacción, por ejemplo un átomo de halógeno o un grupo arilsulfoniloxi o alcohilsulfoniloxi, y porque, si se desea, el producto final de la fórmula I obtenido se transforma en una sal por adición de ácido fisiológicamente inócua.

30

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,

1        caracterizado porque la alcoholación se lleva a cabo en presencia de un agente fijador de ácidos.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque como agente fijador de ácidos se utiliza trietilamina, dicitclohexiletamina, carbonato sódico, carbonato cálcico, óxido cálcico o bicarbonato sódico.

5        4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 50 y 150°C.

10       5ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos 2-(4-fenil-4-cianobutil)-1,2,3,4-tetrahidro-5(H)pirido [4,3-b]-indoles.

- Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

15       Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 03 JUN 1977

P.A. Fernando de Elizaburu  
Por Ender.