



32 02 94

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DEL INDOL", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G.,
residente en BASILEA (Suiza).

= . =

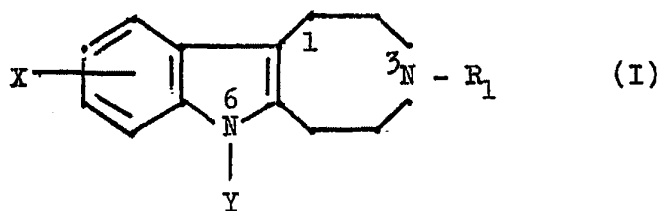
MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto de la presente invención son nuevos derivados del indol y procedimiento para la preparación de estos compuestos, que representan medicamentos valiosos.

La presente invención corresponde a nuevos derivados
5. del indol de la fórmula general I



320294



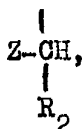
5.

en la que

X significa hidrógeno, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35 o un radical alquílico o alcoxi inferior,

10.

Y significa hidrógeno o el radical de la fórmula



15.

Z significa un radical fenílico, que lleva eventualmente uno o varios sustituyentes que corresponden a la definición de X, o un radical piridílico,

R₁ significa hidrógeno, un radical alquílico inferior o el radical bencílico y

R₂ significa hidrógeno o un radical alquílico inferior,

20.

y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.

En los compuestos de la fórmula general I, X es por ejemplo hidrógeno, radical metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico o tercibutílico, el radical metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi o n-butoxi,

25.

fluor, cloro o bromo; Z es por ejemplo el radical fenílico,

320294



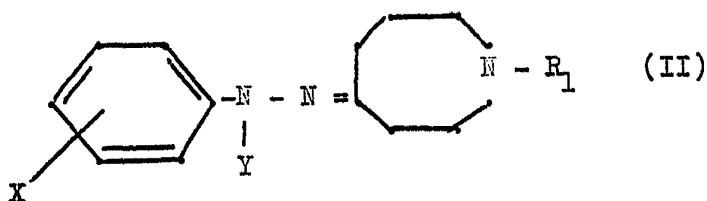
- un radical fluorfenílico, clorofenílico, bromofenílico, metílico, etilfenílico, isopropilfenílico, un radical dimetilfenílico, metoxifenílico, etoxifenílico, n-propoxifenílico, isopropoxifenílico o un radical dimetoxi-fenílico, o el radical
5. 2-piridílico, 3-piridílico o 4-piridílico; R_1 es por ejemplo hidrógeno, el radical metílico, etílico, n-propílico, o bencílico y R_2 es de preferencia hidrógeno o el radical metílico.

- Una de las síntesis del indol, utilizables generalmente, es indudablemente la de E. Fischer partiendo de fenilhidracinas eventualmente sustituidas y de diferentes aldehídos y cetonas sobre las fenilhidrazonas correspondientes.
10. Sin embargo, el método está afectado por la desventaja, que conduce a mezclas de isómeros cuando se utiliza como materiales de partida, fenilhidrazonas, que se derivan de cetonas
15. de estructura no simétrica, en especial cuando el grado de la desimetría estructural es simétrica. Para ello véase por ejemplo B. Robinsón, Chem. Reviews 63, 337-402, especialmente 387-388 (1963). A base de los datos de la literatura ya epilogada es de citar que en la ciclización de las fe-
20. nilhidrazonas de las hexahidro-4H-acetil-4-onas N-sustituidas se originaron mezclas de isómeros.

- En contraposición a ello, se ha hallado ahora sorprendentemente que los derivados de indol de la fórmula general I se obtienen en buen rendimiento como productos reaccionales
25. unitarios, al tratar con un agente de condensación ácido, una fenilhidrazona de la fórmula general II



5.



en la que

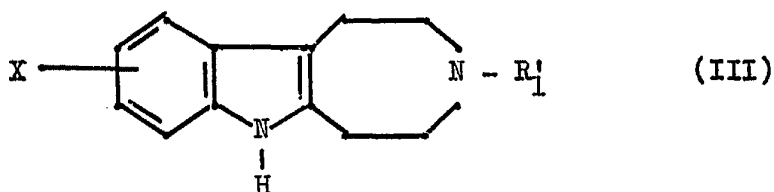
X, Y y R₁ tienen la significación anteriormente indicada y

10.

X se halla de preferencia en posición meta o para.

Si con ello se obtiene un producto reaccional de la fórmula general I, en la que Y está materializada por hidrógeno y R₁ por un grupo alquílico inferior, que por lo tanto corresponde a la fórmula general III

15.



en la que

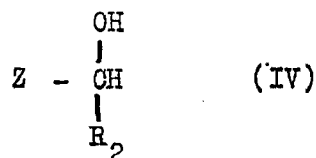
20.

X tiene la significación arriba indicada y

R₁' significa un radical alquílico inferior,

este producto reaccional se hace reaccionar a continuación con un éster capaz de reacción, de un compuesto de la fórmula general IV

320294



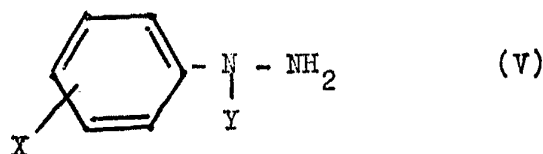
en la que

5. Z_1 y Z_2 tienen la significación arriba indicada, en presencia de un agente de condensación alcalino para llegar a un compuesto de la fórmula general I.

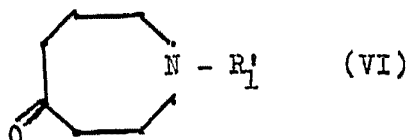
- Como agentes de condensación son apropiados los ácidos según la definición de Lewis como son usuales para la síntesis del indol según E. Fischer, como por ejemplo ácido clorhídrico en etanol, ácido sulfúrico acuoso diluido, ácido polifosfórico, ácido fórmico o bien cloruro de cinc o etarato de fluoruro de boro en ácido acético glacial. El cierre del anillo se efectúa según el tipo del agente de condensación y del medio, desde temperatura ambiente hasta temperatura de ebullición.
- 10.
- 15.

La fenilhidrazona requerida como material de partida, de la fórmula general II, se forma convenientemente a partir de la fenilhidrazina correspondiente de la fórmula general V

20.



y una hexahidro-4H-azepin-4-ona de la fórmula general VI



5. en cuyas fórmulas

X y R_1 tienen la significación arriba indicada o sus sales inmediatamente antes del cierre del anillo in situ, o bien antes de la adición del agente de condensación mediante calentamiento de los componentes en el medio reaccio-

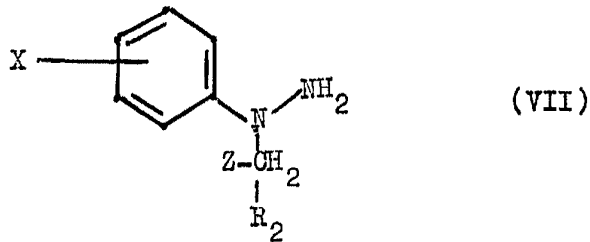
10. nal elegido, o en presencia del agente de condensación.

En el último caso se efectúa inmediatamente, la reacción de cierre del anillo, eventualmente al calentar. La utilización de una fenilhidrazona previamente formada, de la fórmula general II es por ejemplo de interés cuando la formación

15. de hidrazona puede utilizarse como medida para la separación de la fenilhidrazina o de la hexahidro-4H-azepin-4-ona de una mezcla reaccional que ataca en su preparación. Los compuestos de la fórmula general V y VI son conocidos y además preparables en forma análoga.

20. Además los compuestos de la fórmula I, pueden prepararse al condensar una hidracina sustituida de la fórmula general VII:

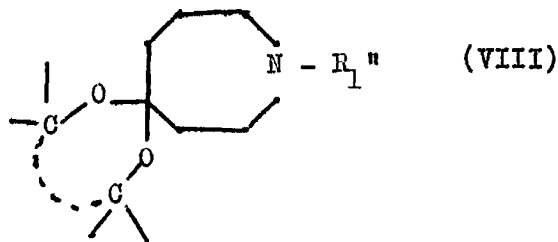
320294



en la que

X, Z y R_2 tienen la significación arriba indicada, en medio acuoso con un acetal de una hexahidro-4H-ona de la fórmula general VIII

10.



15. en la que

R_1 " significa hidrógeno o un radical alquílico inferior.

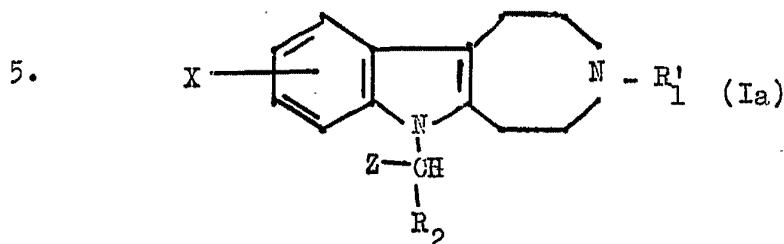
Este procedimiento, es en especial ventajoso, cuando la azepinona de la fórmula VII es inestable, por ejemplo cuando R_1 " es H. Como agrupaciones de acetal se utilizan

20. ventajosamente agrupaciones alcoxi bi-inferiores geminales o dietoxigeminales o cíclicas, como las agrupaciones atilendioxi o propilendioxi.



320294

Los compuestos de la fórmula general I y en especial los compuestos de la fórmula general Ia



10. en la que

X, Z y R₂ tienen la significación arriba indicada

y

R₁' significa un grupo alquílico inferior,

de preferencia el grupo metílico o etílico,

15. se caracterizan por una acción fuerte histaminoantagónica; algunos de estos compuestos poseen además propiedades valiosas antitusígenas. Tales compuestos y sus sales no tóxicas, son adecuadas por ello para el tratamiento de manifestaciones alérgicas, como por ejemplo asma, asma del heno bronquial, así como tos.

Con referencia a la acción antiestamínica se asemejan los compuestos siguientes, de acuerdo con la invención.

I 6-bencil-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepin[4,5-b]indol,

25. II 3-etil-6-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepin[4,5-b]indol

III 3-etil-6-bencil-9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino

320294



- IV 3-etil-6-bencil-9-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino
[4,5-b]indol,
- V 6-bencil-9-cloro-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino
[4,5-b]indol,
- VI 3-metil-6-(alga-picolil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino
5. [4,5-b]indol,
- con el compuesto previamente conocido como antihistamínico de
patente británica nº 721.171,
- VII 5-bencil-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido [3,4-b]
indol.

10. Según los ensayos standard descritos en la literatura
se determinó por una parte la acción antitóxica histamínica
(W. Theobald y otros, Arch. Int. Pharmacodynam. 148, 578
(1964)), y por otra parte la acción antagónica frente al
Brochosasmus (Kallas y Pagal, Acta Med. Scand, 91, (1937)
15. 292, ver también W. Theobald y otros, loc. cit.) provocado
por la histamina. Los compuestos examinados fueron apli-
cados como soluciones acuosas de sus clorhidratos. Los re-
sultados del ensayo se resumen en la tabla, en donde en la
última columna se representó en cada caso la toxicidad agu-
20. da averiguada intravenosamente en los ratones.

- Los números representados bajo "desintoxicación hista-
mínica" se refieren al DE₅₀, determinado subcutáneamente,
es decir aquellas dosis (en mg/kg), en las que el 50% de
los animales sobreviven a la dosis histamínica letal admi-
25. nistrada intravenosamente.

Los números indicados bajo "espasmo bronquial" represen-
tan aquellas dosis aplicadas subcutáneamente (en mg/kg), en las

320294



que aparece el efecto antagónico frente al aerosol histamínico

TABLA

	Compuesto	Desintoxicación histamínica	Espasmo bronquial	Toxicidad DL ₅₀ intravenosa en los ratones
5.	I	0,05	0,03	50
	II	0,38	0,1	29
	III	0,13	0,03	35
	IV	0,14	0,06	58
10.	V	0,10	0,03	48
	VI	0,03	0,03	29
	VII	0,28	0,3	42

15. Como resulta claro de lo hallado, los compuestos preparados, de acuerdo con la invención I-VI, se consideran distintos del compuesto VII previamente conocido.

Los compuestos de la fórmula general I, que tampoco comprenden los de la fórmula general Ia son productos intermedios.

20. Los nuevos derivados del indol, pueden administrarse oral, rectal y parentéricamente. Las dosis diarias de las bases libres o de las sales no tóxicas de los mismos se hallan entre 2 y 100 miligramos, de preferencia 5-50 g, para pacientes adultos. Formas unitarias apropiadas de dosis, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas contienen

25.



de preferencia de 2 a 25 miligramos de un derivado de indol preparable de acuerdo con la invención, o una sal no tóxica de los mismos.

- Bajo sales no tóxicas de las bases utilizables, de acuerdo con la invención son de comprender las sales con aquellos ácidos, cuyos aniones son admisibles farmacológicamente en las dosificaciones que entran en consideración, es decir que no ejercen acciones tóxicas. Además es ventajoso que las sales a utilizar, sean bien cristalizables y no poco higroscópicas. Como sales no tóxicas, pueden entrar en consideración, por ejemplo, las sales con el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido beta-hidroxietansulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido embónico y ácido naftalin-1,5-disulfónico, así como con otras materias de reacción ácida como por ejemplo 8-cloro-toefilina.

- Las formas unitarias de dosis para la administración oral, contienen como materia activa, de preferencia entre el 1% y el 90% de un compuesto de la fórmula general Ia o de una sal no tóxica de uno de tales compuestos. Para su preparación se combina la materia activa, por ejemplo con vehículos sólidos, en forma pulverulenta, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones, como almidón de patata, almidón de maiz o amilopeptina, además polvo de laminaria o

320294



- polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatina, eventualmente bajo adición de lubricantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles (Carbowaxes) de pesos moleculares apropiados para tabletas o para núcleos
5. de grageas. Por último se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentrado, que pueden contener por ejemplo goma arábiga, talco y/o anhídrido titánico o con una placa disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente fluidificables. A este recubrimiento se puede
10. adicionar colorantes, como por ejemplo para reconocimiento de dosis de materia activa diferentes.

- Como formas unitarias de dosis para la aplicación rectal, pueden entrar en consideración, por ejemplo supositorios que constan de una combinación de una materia activa
15. o de una sal apropiada de la misma con un substrato graso neutro, o también cápsulas rectales de gelatina que contienen una combinación de la materia activa o de una sal apropiada de la misma con polietilenglicoles (carbowax), de peso molecular apropiado.

20. Los inyectables para la aplicación parentérica, especialmente intramuscular, contienen de preferencia una sal soluble en agua de una materia activa en una concentración de preferencia de 0,5-5%, eventualmente junto con estabilizadores apropiados y sustancias tampón, en solución acuosa.
25. sa.

Las dos prescripciones siguientes aclaran la preparación de tabletas y grageas:

- a) 250 g de 3-etil-6-bencil-9-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-

320294



- azepino[4,5-b]indol se mezclan con 175,80 g de lactosa y 169,70 g de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 10 g de ácido esteárico y se granula con un tamiz. Después del secado se mezclan 160 g
5. de almidón de patata, 200 g de talco, 2,50 g de estearato magnésico y 32 g de bióxido de silicio coloidal y se prensa la mezcla para formar 10.000 tabletas de 100 miligramos de peso, cada una, y 25 miligramos de contenido en materia activa, que si se desea, pueden ranurarse para afinar la dosificación.
- 10.
- b) A partir de 250 g de 3-etil-6-bencil-9-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol, 175,90 g de lactosa y la solución alcohólica de 10 g de ácido esteárico, se prepara un granulado que, una vez seco, se mezcla con 56,60
15. g de bióxido silícico coloidal, 165 g de talco, 20 g de almidón de patata y 2,50 g de estearato magnésico y se prensa para formar 10.000 núcleos de grageas. Estas se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 522,28 g de sacarosa cristalizada, 6 g de goma laca, 10 g de goma arábiga, 215 g de talco, 15 g de bióxido silícico coloidal, 0,22
20. g de colorante y 1,5 g de bióxido de titanio y se seca. Las grageas obtenidas pesan, cada una, 145 miligramos y contienen, cada una, 25 miligramos de materia activa.
- Los ejemplos siguientes explican más detalladamente
25. la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, sin embargo, no representan en modo alguno, las únicas formas de realización. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

320294



E J E M P L O 1

- a) 14,85 g de 1-metil-hexahidro-4H-azepin-4-óna se disuelven en 150 cc de etanol absoluto, que se saturó primero bajo refrigeración de hielo con ácido clorhídrico.
5. A la solución se adiciona luego 12,62 g de fenilhidracina, con lo que bajo calentamiento a 40-50° precipita el cloruro amónico formado en la reacción. La mezcla reaccional se calienta todavía durante 2 horas a reflujo, tras el enfriamiento del precipitado se filtra y lo filtrado se concentra en vacío. El residuo se fija en 100 cc de agua, la solución acuosa se alcaliniza con lejía potásica al 20% y se extrae 4 veces con 160 cc, cada vez, de éter. Los extractos de éter se reúnen, se secan sobre sulfato sódico y se concentran a un pequeño volumen. Con ello cristaliza el 3-metil-
10. 2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol bruto, que mediante una recrystalización en éter se obtiene en cristales incoloros de punto de fusión 163-165°.
- En forma análoga se producen:
- b) A partir de la m-clorofenilhidrazina, una mezcla separable de 8-cloro-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol, y 10-cloro-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol, que se separa de la forma descrita más abajo (en el ejemplo 6);
- 20.
- c) A partir de m-tolilhidrazina, una mezcla separable de 3,8-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol y 3,10-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol;
- 25.

320294



- d) A partir de p-clorofenilhidrazina, 9-cloro-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol; y
- e) A partir de p-tolilhidrazina, 3,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol

5. EJEMPLO 2

- Una mezcla de 36 g de 1-etil-hexahidro-4H-azepin-4-ona y 28 g de fenilhidrazina, se calientan en baño de agua hirviente durante 5 minutos y luego se adiciona a una solución de 65 cc de ácido sulfúrico concentrado en 1000 cc de agua. La solución se calienta durante una hora de 100 a 110°, tras el enfriado bajo refrigeración de hielo, se alcaliniza con lejía potásica concentrada y se extrae 3 veces con 300 cc, cada vez, de éter. Los extractos de éter reunidos se secan sobre sulfato sódico y se concentra a un pequeño volumen, con lo que el 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol, de punto de fusión 106-108° cristaliza. Otro producto reaccional se eluye mediante benceno al cromatografiar las aguas madres en óxido de aluminio de la actividad I, según Brockmann.

20. EJEMPLO 3

Una mezcla de 5,65 g de 1-etil-hexahidro-4H-azepin-4-ona y 4,3 g de fenilhidrazina se calientan durante 5 minutos al baño de agua hirviente, luego se disuelve en 20 cc de ácido acético glacial y tras adición de 4,2 g de eterato

320294



- etílico de trifluoruro de boro se calienta lentamente. A una temperatura de baño de unos 100° se inicia la reacción bajo ebullición de la solución. Se completa tras el cese mediante calentamiento durante media hora a 140°. Tras el
5. enfriado se succiona el complejo amoniaco-fluoruro de boro precipitado, el filtrado se diluye con 100 cc de agua, se alcaliniza con solución amoniacal concentrada bajo refrigeración de hielo y se extrae 3 veces con 50 cc, cada vez, de éter. Los extractos de éter se reúnen, se secan sobre sulfato sódico, y se concentran a un pequeño volumen.
10. Con ello cristaliza el 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino [4,5,b]indol de punto de fusión 106-108°, ver el ejemplo 2.
- En forma análoga puede utilizarse para el cierre de anillo del indol de la fenilhidrazona formada intermedia,
15. en lugar de eterato de trifluoruro de boro/ácido acético glacial, asimismo ácido polifosfórico como agente de condensación y medio reaccional. La reacción transcurre así fuertemente exotérmica y conducción de calor exterior.
- Un posible recalentamiento debe prevenirse mediante refrigeración por hielo.
- 20.

E J E M P L O 4

- Una mezcla de 14,1 g de 1-etil-hexahidro-4H-azepin-4-ona y 14,0 g de m-metoxi-fenilhidrazina, se calientan durante 5 minutos al baño de agua hirviente y luego se vierte en una solución de 25 cc ácido sulfúrico concentrado en
25. 400 cc de agua. La solución se calienta hasta ebullición du-



- rañte una hora a reflujo, sen enfria a 0º, se alcaliniza con lejía potásica concentrada y se extrae con éter. El extracto de éter se seca sobre carbonato potásico y a continuación se concentra a un pequeño volumen, Con ello cristaliza el
5. 3-etil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol de punto de fusión 142º.

E J E M P L O 5

- Una mezcla de 14 g de 1-etil-hexahidro-4H-azepin-4-ona y 12,2 g de m-tolilhidrazina se calientan durante 5 minutos al baño de agua hirviente y luego se vierten en una solución de 25 cc de ácido sulfúrico concentrado en 400 cc de agua. La solución ácida se calienta hasta ebullición bajo reflujo durante una hora y media, se enfría a 0º, se alcaliniza con lejía potásica concentrada y se extrae con éter. El extracto de éter, se seca sobre carbonato potásico y se concentra. Permanecen 20,2 g de producto reaccional oleoso, que se disuelven en 100 cc de etanol caliente. La solución se trata con 100 cc de una solución de ácido pícrico alcohólica, saturada a 30º, el picrato precipitado se succiona, recristaliza en metanol/acetona y se disuelve en una mezcla de acetona-metanol 2:1. La solución de picrato se filtra en una columna alimentada con 250 g de un intercambiador aniónico fuertemente básico (Amberlite IRA 400), en su forma de cloruro, y éste se lava con metanol y el eluato se concentra hasta sequedad. El residuo se disuelve en 250 cc de agua, la solución se alcaliniza

320294



- con lejía potásica concentrada y se extrae con éter. El extracto de éter, secado sobre carbonato potásico, se concentra a un pequeño volumen. Con ello cristaliza el 3-etil-10-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol, de punto de fusión 122-123°. Las aguas madres se concentran y se tratan con éter de petróleo, con lo que cristaliza el 3-etil-8-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol, de punto de fusión 83-85°.

E J E M P L O 6

10. 21,1 g de 1-etil-hexahidro-4H-azepin-4-ona se disuelven en 400 cc de ácido clorhídrico etanólico, saturado, frío, que se adiciona a 21,5 g de m-clorofenilhidrazina y la solución se calienta hasta ebullición a reflujo durante 2 horas. Tras el enfriado se filtra el cloruro amónico precipitado, lo filtrado se concentra en vacío hasta sequedad y el residuo se disuelve en 150 cc de agua. La solución acuosa se alcaliniza con lejía potásica al 20% y se extrae con éter; El extracto de éter se concentra tras el secado sobre carbonato potásico hasta sequedad, el residuo (41,5 g de aceite) se disuelve en 200 cc de mezcla de benceno y éter de petróleo 1:1 y se cromatografía en una columna preparada según Brockmann a partir de 1,6 kg de óxido de aluminio de la actividad III. La mezcla de benceno-éter de petróleo 1:1 eluye en primer lugar 3 g de impurezas no cristalizadas. Luego se eluye con benceno 15 g de un producto, que al desleír con éter precipita el 3-etil-8-cloro-



- 2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol cristalizado de punto de fusión doble 120 y 134-135°. Mezclas de benceno-éter (9:1 o bien 7:1) eluyen otras sustancias, de las que a partir de éter cristaliza el 3-etil-10-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol isómero en prismas de punto de fusión 144-144,5°.

E J E M P L O 7

- a) 14,1 g de 1-etil-hexahidro-4H-azepin-4-ona se disuelven en 250 cc de ácido clorhídrico atánolico, saturado, frio, se adicionan 15,9 g de p-tolilhidrazina y la solución se calienta hasta ebullición durante 2 horas bajo reflujo, tras el enfriado se succiona el cloruro amónico precipitado, lo filtrado se concentra en vacío hasta sequedad, el residuo se disuelve en 100 cc de agua, la solución se alcaliniza con lejía potásica concentrada y se extrae con éter. El extracto de éter se concentra hasta sequedad, tras el secado sobre carbonato potásico, el residuo se disuelve en 100 cc de metanol caliente y la solución se trata con una solución de ácido pícrico metanólico saturado hasta precipitación total. El picrato se succiona y recristaliza una vez en acetona/metanol (punto de fusión 178-179°). Para obtener la base libre, el picrato se transforma en el clorhidrato como en el ejemplo 5 en un intercambiador de aniones fuertemente básico (Amberlite IRA 400, forma Cl⁻) y del último se libera la base. Con ello se obtiene el 3-etil-9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol, que cristaliza en éter en agujitas de punto de fusión 116-117°.



En forma análoga se obtienen:

- a) A partir de la p-clorofenil-hidrazina, el 3-etil-9-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol, de punto de fusión 116-117^o, y
5. b) A partir de la p-metoxifenil-hidrazina, el 3-etil-9-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol, punto de fusión 137-138^o.

E J E M P L O 8

- a) 1500 cc de etanol absoluto se saturan bajo refrigeración por hielo con ácido clorhídrico, y a la solución se adicionan sucesivamente 92 g de 1-bencil-hexahidro-4H-azepin-4-ona y una solución de 50 g de fenilhidrazina en 250 cc de etanol absoluto. Para completar la reacción exotérmica se calienta la solución todavía durante 2 horas a reflujo hasta ebullición. Tras el enfriado se filtra del cloruro amónico precipitado y lo filtrado se concentra en vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 250 cc de agua, la solución se alcaliniza con lejía potásica al 20% y se agota tres veces con 150 cc, cada vez, de éter, Los extractos de éter reunidos se secan sobre sulfato sódico, el éter se evapora y el residuo cristaliza en metanol. Se obtiene el 3-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol, de punto de fusión 117-119^o. Mediante cromatografía de los residuos de las aguas madre en óxido de aluminio de la actividad I, según Brockmann, se separan otras partículas del producto reaccional en eluatos de benceno.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

320294



- b) 33,6 g de 3-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol, se sacuden a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno en 300 cc de metanol con 8 g de paladio-carbono (5%), hasta detención de la fijación del nitrógeno (unas 21 horas). Tras la filtración del catalizador se concentra la solución en vacío hasta sequedad y el residuo cristaliza en éter, con lo que se obtiene el 2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino(4,5-b)indol como cristales incoloros de punto de fusión 189-192°.
- 5.
10. E J E M P L O 9
- a) Una mezcla de 36 g de 1-etil-hexahidro-4H-azepin-4-ona y 28 g de fenilhidrazina, se calientan en baño de agua hirviente durante 5 minutos y luego se adiciona a una solución de 65 cc de ácido sulfúrico concentrado en 1000 cc de agua. La solución se calienta durante una hora a 100-110°, tras el enfriado bajo refrigeración por hielo, se alcaliniza con lejía potásico concentrada y se extrae tres veces con 300 cc, cada vez, de éter. Los extractos de éter reunidos, se secan sobre sulfato sódico y se concentra a un pequeño volumen, con lo que cristaliza el 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro 1H-azepino[4,5-b]indol, de punto de fusión 106-108°. Otro producto reaccional se eluye mediante benceno al cromatografiar las aguas madre en óxido de aluminio de la actividad I según Brockmann.
- 15.
- 20.
25. b) 2,5 g de naftalina se disuelven en 40 cc de tetrahidrofurano absoluto y se agregan bajo agitación en atmósfera de



- nitrógeno, 0,39 g de recortes de sodio. La agitación se prosigue durante una hora a 50°, con lo que se halla todo el sodio en solución. Luego se adicionan 3,21 g de 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol en 40 cc de anisol y
5. se destila el tetrahydrofurano. Luego se eleva la temperatura a 140°, la mezcla que permanece, se calienta todavía durante una hora bajo reflujo hasta ebullición y a continuación se trata en forma de gotas con 1,3 g de cloruro bencílico en 10 cc de anisol. La mezcla reaccional se calienta otras 4 horas bajo reflujo a 180°, tras el enfriado se trata con 100 cc de éter y se lava con agua. La fase de éter se agota tres veces con 50 cc, cada vez, de ácido sulfúrico 2-n, la solución acuoso-ácida se alcaliniza con solución de amoniaco concentrado y la base liberada se agota con éter. El extracto de éter deja, tras el secado sobre sulfato sódico y concentrado, 3,9 g de un producto oleoso, que se obtuvo al purificar en una distribución a contracorriente de 26 fases entre benceno-éter (1:1) y ácido cítrico-tampón de fosfato de un pH de 4,0. Las fases 8-18 de la distribución contienen el 3-etil-6-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol, que se caracteriza por un picrato cristalizado de punto de fusión 199-202°.
- 10.
- 15.
- 20.

E J E M P L O 10

- a) 1.500 cc de etanol absoluto se saturan bajo refrigeración por hielo con ácido clorhídrico, y se adicionan a
25. la solución consecutivamente 92 g de 1-bencil-hexahidro-4H-

320294



- azepin-4-ona y una solución de 50 g de fenilhidrazina en 250 cc de etanol absoluto. Al completar la reacción exotérmica se calienta la solución todavía durante 2 horas a reflujó hasta ebullición. Tras el enfriado se filtra del
5. cloruro amónico precipitado y lo filtrado se concentra en vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 250 cc de agua, la solución se alcaliniza con lejía potásica al 20% y se agota tres veces con 150 cc, cada vez, de éter. Los extractos de éter reunidos, se secan sobre sulfato sódico,
10. el éter se evapora y el residuo cristaliza en metanol. Se obtiene el 3-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol de punto de fusión 117-119°. Mediante cromatografía de los residuos del agua madre en óxido de aluminio de la actividad 1 según Brockmann, puede separarse otra partícula del
15. producto reaccional en eluatos de benceno.
- b) 33,6 g de 3-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol, se sacuden a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno en 300 cc de metanol con 8 g de paladio-carbono (5%), hasta que se detiene la fijación de hidrógeno
20. (unas 21 horas). Tras el filtrado del catalizador se concentra la solución en vacío hasta sequedad y el residuo cristaliza en éter, con lo que se obtiene el 2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol como cristales incoloros de punto de fusión 189-192°

320294



E J E M P L O 11

5. 117,4 g de clorhidrato de N^H-bencil-fenilhidrazina se disuelven en 1000 cc de etanol, se adicionan 63,5 g de 1-metil-hexahidro-4H-azepin-4-ona. La solución se enfría a 0° y se hace pasar ácido clorhídrico seco en corriente rápida hasta la saturación. La solución se calienta luego durante 3 horas a reflujo hasta ebullición. Tras el enfriado se succiona del cloruro amónico precipitado. Lo filtrado se concentra hasta sequedad en vacío, el residuo se disuelve en 750 cc de agua, la solución se alcaliniza con lejía potásica al 20% y las bases liberadas se extraen con éter. El extracto de éter, se concentra hasta sequedad tras el secado sobre carbonato potásico y el residuo se fracciona a 0,2 torr. Tras disminución, de un primer licor de destilación, de 15. aproximadamente 13 g de partícula que hierve por debajo de 150 g, se destila el producto principal en 368 y 172°. El producto reaccional viscoso se disuelve en 500 cc de acetona y se trata con ácido clorhídrico etérico hasta precipitación total, con lo que se separa por precipitación el 20. clorhidrato de 3-metil-6-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-]indol de punto de fusión 201-202 (bajo descomposición).

25. En forma análoga se obtienen derivados del 2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol con los constituyentes siguientes en posición 3 y 6, así como eventualmente en el anillo aromático.

320294



	<u>Sustituyentes:</u>	<u>Punto de fusión del Clorhidrato</u>
	3-etil-6-bencil-8-metoxi-	215-217º
	3-etil-6-bencil-8-metil-	201-203º
	3-etil-6-bencil-10-metil-	232-235º
5.	3-etil-6-bencil-8-cloro-	220-222º
	3-etil-6-bencil-10-cloro-	248-251º
	3-etil-6-bencil-9-metil-	224-225º
	3-etil-6-bencil-9-cloro-	240-242º
	3-metil-6-bencil-9-cloro-	248-249º
10.	3-metil-6-bencil-8-cloro-	122-124º
	3-metil-6-bencil-10-cloro-	235-225º
	3-metil-6-(o-cloro-bencil)-	228-229º
	3-metil-6-(m-metoxi-bencil)-	191-193º
	3-etil-6-(p-clorobencil)	215-216º
15.	<u>E J E M P L O 12</u>	

18,9 g de clorhidrato de 1-fenil-1-(1-feniletil)hidrazina y 9,7 g de 1-metil-hexahidro-4H-azepin-4-ona se disuelven bajo agitación en 75 cc de ácido acético glacial y la solución se trata con 21,8 g de trifluoruro de boro-eterato. La reacción exotérmica con ello originada, da por resultado un ascenso de la temperatura interior a 55-60º. Tras el cese de la reacción se calienta todavía durante una hora a 80-90º. La mezcla reaccional enfriada se succiona del complejo tricloruro de boro-amoniaco precipitado, lo filtrado se diluye con 250 cc de agua, se alcaliniza con lejía de sosa 4-n y se extrae con éter. El extracto de éter

320294



- se seca sobre sulfato sódico y se concentra a 200 cc. El extracto de éter concentrado se somete luego a una extracción de 10 partes entre ácido cítrico-tampón de fosfato y una mezcla de benceno-éter 1:1, en el procedimiento a contracorriente de una distribución Craig. Los residuos concentrados (11 g) de las fases 0-5 se disuelven en 100 cc de acetona y se adicionan 10 cc de una solución de ácido clorhídrico, etérica saturada, fría. Al desleír cristalizan 9,7 g de clorhidrato de 3-metil-6-(1-fenilétil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol de punto de fusión 207-208°, que recrystalizan en metanol-acetona. La base puede además caracterizarse mediante un picrato cristalizado de punto de fusión 231-232°.
- 5.
- 10.

E J E M P L O 13

15. 10,6 g de 1-fenil-1-(alfa-picolil)-hidrazina y 6,7 g de 1-metil-hexahidro-4H-azepin-4-ona se disuelven en 60 cc de etanol absoluto y en la solución enfriada con hielo se hace pasar ácido clorhídrico seco hasta saturación. A continuación se calienta durante 2 horas bajo reflujo hasta ebullición. Tras el enfriado se succiona la solución del cloruro amónico precipitado y lo filtrado se concentra en vacío a unos 20 cc. El residuo del concentrado se disuelve en 100 cc, se alcaliniza con solución de amoniaco concentrado, y se extrae 3 veces con 50 cc, cada vez, de éter. Los extractos de éter reunidos se secan sobre sulfato sódico, se destila el éter y el residuo destila al alto vacío. A
- 20.

320294



- 0,0004 torr pasen en la destilación entre 147 y 150°, 8,6 g de un aceite amarillo claro. Se disuelve bajo calentamiento en 100 cc de metanol y la solución se trata bajo agitación paulatina con aproximadamente 50 cc de una solución de ácido pícrico metanólico saturada y a temperatura ambiente, con lo que precipita como picrato cristalino,
5. el 3-metil-6-(alfa-picóilil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino $\overline{[4,5-b]}$ indol. Se succiona y recristaliza en acetona: 11,9 g de picrato de punto de fusión 178-180°.
10. Para transformar en el clorhidrato se disuelve el picrato en acetona-metanol (1:1), la solución se coloca sobre una columna alimentada con el intercambiador de aniones Amberlite IRA 400 (forma Cl⁻) y se eluye con metanol-acetona (1:1). El eluato se concentra hasta sequedad en vacío.
15. El residuo del concentrado se solidifica para constituir una espuma sólida, que cristaliza al desleír con acetona. El clorhidrato de 3-metil-6-(2-piridil-metil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino $\overline{[4,5-b]}$ indol, así obtenido, funde a 191-193°.
20. E J E M P L O 13

- 27,5 g de clorhidrato de 1-fenil-1-bencilhidrazina y 16,7 g de etilencetal de hexahidro-4H-azepin-4-ona se disuelven en una mezcla de 30 cc de ácido sulfúrico concentrado y 500 cc de agua. La solución se calienta durante
25. una hora a reflujo hasta ebullición. Al enfriar precipita el producto reaccional como hidrosulfato cristalizado

320294



- Se succiona y recristaliza en metanol: 30 g de hidrosulfato de 6-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol de punto de fusión 268-270°. Para la preparación del clorhidrato se suspende el hidrosulfato en lejía de sosa 2-n
5. y la base liberada se extrae mediante sacudimiento con éter. La fase de éter se separa, se seca sobre sulfato sódico y se trata con solución de ácido alorhídrico etérico hasta precipitación total del clorhidrato. Se filtra y recristaliza en un poco de agua caliente. El clorhidrato así
10. obtenido de 6-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol funde a 243-245°.

320294



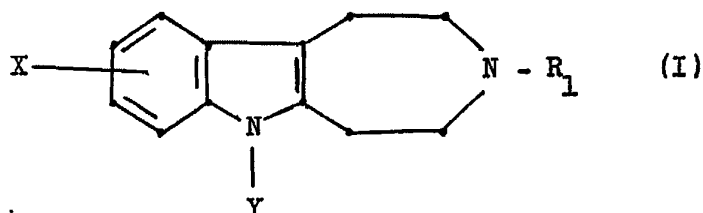
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de las solicitudes de patentes suizas núms. 15.659/64 y 15.658/64 del 3 de Diciembre de 1964, existiendo en ellas unidad de invención.

5.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del indol de la fórmula general I,

10.



15. en la que

X significa hidrógeno, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35 o un radical alquílico o alcoxi inferior,

Y significa hidrógeno o un radical de la fórmula
$$\begin{array}{c} | \\ \text{Z}-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{R}_2 \end{array}$$

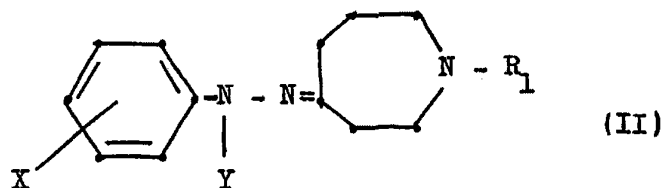
20.



320294

- Z significa un radical fenílico, que lleva eventualmente uno o varios substituyentes que corresponden a la definición de X, o un radical piridílico,
- R₁ significa hidrógeno, un radical alquílico inferior o el radical bencílico, y
5. R₂ significa hidrógeno o un radical alquílico inferior, y sus sales de adición con ácidos inorgánico y orgánicos, caracterizado porque una fenilhidrazona de la fórmula general II

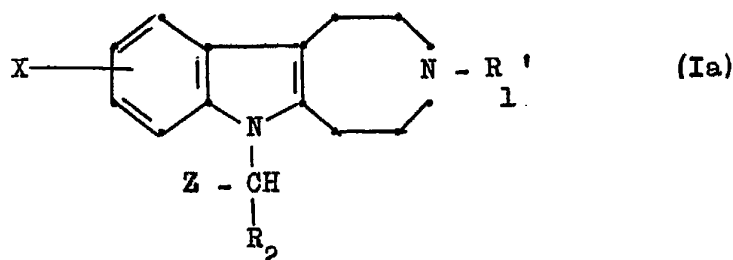
10.



15. en la que X, Y y R₁ tienen la significación arriba indicada,
- se trata con un agente de condensación de ácido, y el producto así obtenido se transforma, si se desea, con ácidos orgánicos o inorgánicos, en una sal de adición de ácido.

20. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del indol de la fórmula general Ia,

320294



5.

en la que

X significa hidrógeno, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35 o un radical alquílico o alcoxi inferior,

10.

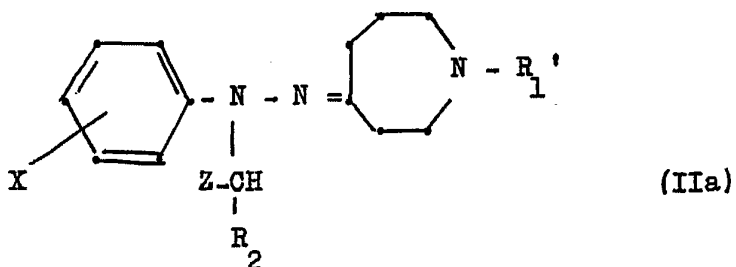
Z significa un radical fenílico, que lleva eventualmente uno o varios substituyentes que corresponden a la definición de X o un radical piridílico,

R₁' significa un radical alquílico inferior y

R₂ significa hidrógeno o un radical alquílico inferior, y sus sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos,

15. caracterizado porque una fenil hidrazona de la fórmula general IIa

20.



en la que X, Z, R₁' y R₂ tienen la significación antes indicada,

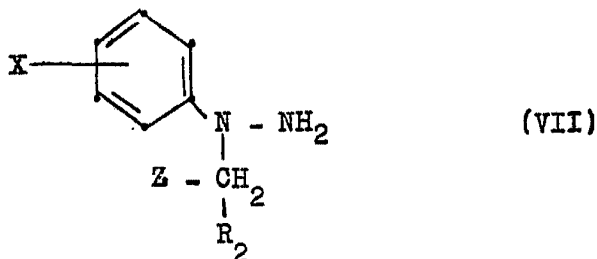
320294



se trata con un agente de condensación de ácido y el compuesto así obtenido se transforma, si se desea, con ácidos orgánicos o inorgánicos, en una sal de adición de ácido.

3. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del indol de la fórmula general I indicada en la reivindicación 1 y sus sales de adición de ácido, caracterizado por que un compuesto de la fórmula general VII
- 5.

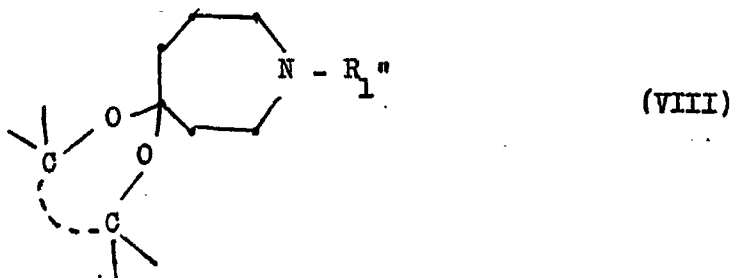
10.



15.

en la que X, Z y R_2 tienen la significación indicada en la fórmula I, se condensan en un medio ácido acuoso con un cetal de una hexahidro-4H-azepin-4-ona de la fórmula general VIII,

20.



320294



en la que R_1 significa hidrógeno o un radical alquílico inferior,

y el producto final así obtenido se transforma, si se desea, con un ácido orgánico o inorgánico, en una sal de adición de ácido.

5.

4. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del indol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 33hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, a 2 DIC. 1965

p.a. JAIME ISERN

P. P.

Firmado: LUIS REY PADILLA