

320296

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. GEEGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

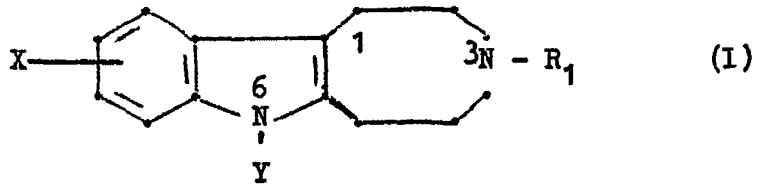
MEMORIA DESCRIPTIVA

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

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



320296



5.

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 el radical de la fórmula
- $$\begin{array}{c} | \\ Z-CH, \\ | \\ R_2 \end{array}$$
- Z significa un radical fenílico, que lleva eventualmente uno o varios sustituyentes que corresponden a la definición de X, o un radical piridínico,
- R₁ significa un radical alquílico inferior y
- R₂ significa hidrógeno o un radical alquílico inferior,

10.

15.

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,



32029

- isopropílico, n-butílico, isobutílico o tercibutílico, el radical metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi o n-butoxi, flúor, cloro o bromo; Z es por ejemplo el radical fenílico, un radical fluorfenílico, clorofenílico, bromofenílico,
5. metílico, etilfenílico, isopropilfenílico, un radical dimetilfenílico, metoxifenílico, etoxifenílico, n-propoxifenílico, isopropoxifenílico o un radical dimetoxifenílico, o el radical 2-piridílico, 3-piridílico o 4-piridílico;
10. R_1 es por ejemplo, el radical metílico, etílico, n-propílico, 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 fenilhidracidas eventualmente sustituidas y de diferentes aldehidos y cetonas sobre las fenilhidrazonas correspondientes.
15. Sin embargo, el método está efectuado por la desventaja, que conduce a mezclas de isómeros cuando se utiliza como materiales de partida, fenilhidrazonas, que se derivan de cetonas de estructura no simétrica, en especial cuando el grado de la desimetría estructural es simétrica. Para ello véase por ejemplo B. Robinson, 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
20. de las fenilhidrazonas de las hexahidro-4H-acetil-4-onas N-sustituidas se originaron mezclas de isómeros.

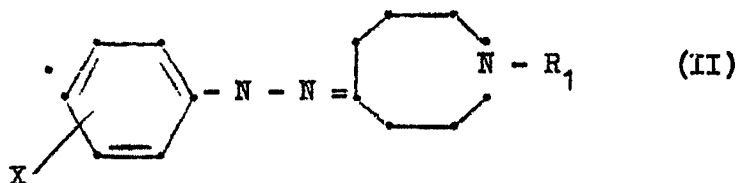
- En contraposición a ello, se ha hallado ahora sorprendentemente que los derivados de indol de la fórmula general I se obtienen en buen rendimiento como productos reaccionales unitarios, al tratar con un agente de conden-
- 30.



320296

sación ácido, una fenilhidrazona de la fórmula general II

5.



en la que

10.

X, Y y R₁ tienen la significación indicada anteriormente y

X se halla de preferencia en posición meta o para.

15.

Materiales de la fórmula general I, en los que R₁ significa hidrógeno, se dejan transformar en compuestos de la fórmula general I, al hacer reaccionar con un éster apto para reacción, de un alcohol inferior en presencia de un agente ligador de ácido, o con un alcohol inferior bajo condiciones reductoras.

20.

Como agentes de condensación para la primera y según la significación de Y y R₁, asimismo en fase reaccional única, con apropiados los ácidos según la definición de Lewis como son usuales para la síntesis del indol según E.

25.

Fischer, como por ejemplo ácido clorhídrico en etanol, ácido sulfúrico acuoso diluido, ácido polifosfórico, ácido fórmico o bien cloruro de cinc o eterato de fluoruro de boro

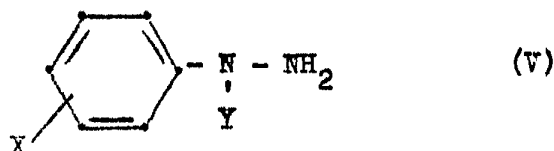
320296



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.

5. 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

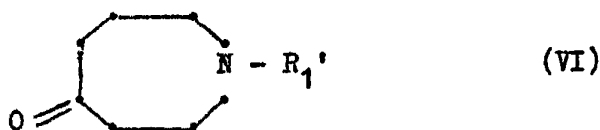
10.



15.

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

20.



25.

en cuyas fórmulas

X y R₁' 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 reac-

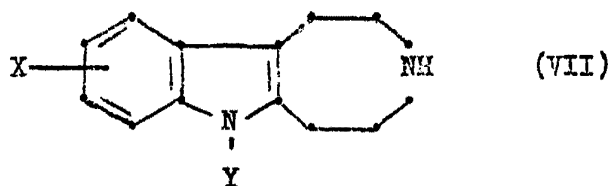
320296



5. cional 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 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.
10. Los compuestos de las fórmulas general V y VI son conocidos y además preparables en forma análoga.

Finalmente puede alquilarse todavía un compuesto VII, que en especial se halla bajo la definición de la fórmula general I,

15.



20.

en la que

X e Y tienen la significación arriba indicada,

25. al hacer reaccionar con un éster capaz de reacción de un alcohol inferior en presencia de un agente ligador de ácido o con un alcohol inferior bajo condiciones reductoras.

Como ésteres capaces de reacción de alcoholes inferiores, pueden entrar en consideración, por ejemplo los halu-

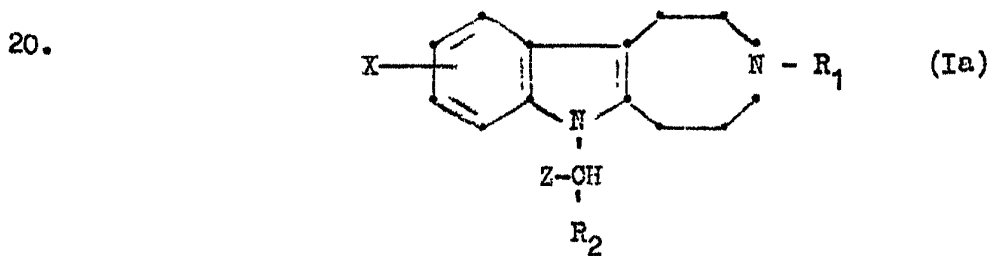
320296



ros, los ésteres de ácido sulfúrico y los ésteres de ácido arilsulfónico, en especial el éster del ácido p-toluol-sulfónico, que se utilizan, por ejemplo en presencia de carbonato potásico como agente ligador de ácido y de preferencia bajo adición de yoduro potásico en disolventes inertes orgánicos, como acetona o butanona.

5. Como alcohol inferior es adecuado, en especial el formaldehído, además asimismo el aldehído acético, y el aldehído propiónico, que se utilizan por ejemplo en presencia de hidruros metálicos complejos, como el hidruro de litio y aluminio y el hidruro de boro y sodio en un disolvente orgánico, en alcoholes inferiores o ésteres, como por ejemplo el éter dietílico, el tetrahidrofurano o el "Diglym" (éter dimetílico de dietilenglicol).

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



25. en la que

X, Z y R₂ tiene la significación arriba indicada

y

R₁' significa un grupo alquílico inferior, de preferencia el grupo metílico o etílico,

30.

320296



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

- 10. I 6-bencil-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepin[4,5-b]indol,
- II 3-etil-6-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepin[4,5-b]indol,
- 15. III 3-etil-6-bencil-9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino [4,5-b]indol,
- 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,
- 20. VI 3-metil-6-(alfa-picolil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino [4,5-b]indol,

con el compuesto previamente conocido como antihistamínico de patente británica nº 721.171,

- 25. VII 5-bencil-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol.

Según los ensayos standard descritos en la literatura se determinó por una parte la acción antitóxica histamíni-

320296



- ca (W. Theobald y otros, Arch. Int. Pharmacodynam. 148, 578 (1964)), y por otra parte la acción antagónica frente al Brochosparmus (Hallas y Pagal, Acta Med. Scand, 91, (1937) 292, ver también W. Theobald y otros, loc. cit.) provocado
5. por la histamina. Los compuestos examinados fueron aplicados como soluciones acuosas de sus clorhidratos. Los resultados del ensayo se resumen en la tabla, en donde en la última columna se representó en cada caso la toxicidad aguda averiguada intravenosamente en los ratones.
10. Los números representados bajo "desintoxicación histamínica" se refieren al DE_{50} , determinado subcutáneamente, es decir aquellas dosis (en mg/kg), en las que el 50% de los animales sobreviven a la dosis histamínica letal administrada intravenosamente.
15. Los números indicados bajo "espasmo bronquial" representan aquellas dosis aplicadas subcutáneamente (en mg/kg), en las que aparece el efecto antagónico frente al aerosol histamínico.

320296



INSTITUTO MEXICANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

T A B L A

777

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

10.

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

15.

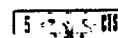
Los compuestos de la fórmula general I, que tampoco comprenden los de la fórmula general Ia son productos intermedios.

20.

Los nuevos derivados del indol, pueden administrarse oral, rectal o parentéricamente. Las dosis diarias de las bases libres o de las sales no tóxicos de los mismos se hallan entre 2 y 100 miligramos, de preferencia 5-50 mg.,



320296



para pacientes adultos. Formas unitarias apropiadas de dosis, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas contienen 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.

5. 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,
10. es decir que no ejercen acciones tóxicas. Además es ventajoso que las sales a utilizar, sean bien cristalizables y no o poco hidrosκόpicas. Como sales no tóxicas, pueden entrar en consideración, por ejemplo, las sales con el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico
15. 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
20. salicílico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido embólico y ácido naftalin-1,5-disulfónico, así como con otras materias de reacción ácida como por ejemplo 8-cloro-teofilina.

- Las formas unitarias de dosis para la administración
25. 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 pa-
- 30.

320296



[5 0 0 0 0]

- tata, almidón de maiz o amilopectina, además polvo de laminaria o 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 de grageas. Por último se recubren por ejemplo con soluciones de azucar concentrado, que pueden contener por ejemplo goma arábica, talco y/o anhídrido titánico o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente fluidificables. A este recubrimiento se puede adicionar colorantes, como por ejemplo para reconocimiento de dosis de materia activa diferentes.
- 5.
- 10.

- 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 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.
- 15.
- 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.

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

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



320296

- 1H-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 150 g
5. de almidón de patata, 200 g de talco, 2,50 y 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
10. dosificación.
- 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 ará-
20. bica, 215 de talco, 15 g de bióxido silícico coloidal, 0,22 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 Celsius.



320296

E J E M P L O 1.

- 18,6 g de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino-[4,5-b]-indol se disuelven en 500 cc de etanol absoluto, se adicionan 27 g de carbonato potásico pulverizado y 15,4 g de sulfato dietílico agitando, y la mezcla se calienta hasta ebullición bajo reflujo durante 24 horas. Luego se succiona de las sales no disueltas, lo filtrado se evapora en vacío hasta sequedad y el residuo de la evaporación se fija en 100 cc de agua y 300 cc de éter. La fase de éter se lava una vez más con 100 cc de agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra hasta sequedad. El residuo de la evaporación se disuelve en 50 cc de benceno y se adsorbe en una columna de cromatografía cargada con 600 g de óxido de aluminio (Woelm, neutro) de la actividad II. Se eluye con 5000 cc de benceno en fracciones para llegar a 1000 cc y tras destilación del disolvente se obtienen 14,3 g de un residuo, que cristaliza en un poco de éter: 11,7 g de 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-azepino[4,5-b] indol de punto de fusión 102-104°.
- Si en este ejemplo se utiliza en lugar de sulfato dietílico, sulfato dimetílico, se llega al 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol.

E J E M P L O 2.

- 27,6 g de 6-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino [4,5-b]indol se disuelven en 500 cc de metil-etilcetona, se adicionan 27 g de carbonato potásico pulverizado y se adicionan a gotas, bajo fuerte agitación, 18,6 g de sulfato dimetí

320296



- lico. Luego, se calienta la mezcla hasta ebullición, bajo re flujo, y durante 20 horas, a continuación se succiona de las sales no disueltas y lo filtrado se concentra en vacío hasta sequedad. El residuo de la evaporación se fracciona al alto vacío y el producto reaccional que pasa en la destilación a 0,2 torr, entre 168-172°, se transforma en el clorhidrato del 6-bencil-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino/4,5-bindol de punto de fusión 201-202°.
- 5.
10. E J E M P L O 3.
- 2,76 g de 6-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino 4,5-bindol se disuelven bajo refrigeración por hielo en 2 cc de ácido fórmico al 98% y a la solución se adiciona 1 cc de solución acuosa al 1% de formaldehído. La solución se calienta durante 6 horas al baño maría, luego se diluye con 50 cc de agua, se alcaliniza con amoníaco y se extrae con dos porciones de 25 cc, cada una, de éter. Los extractos de éter se reúnen, se secan sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad. El residuo de la evaporación se di suelve en 50 cc de acetona y se adiciona a gotas, bajo agita ción, 5 cc de una solución etérica de ácido clorhídrico. Después de ello, cristalizan 2,5 g de 6-bencil-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino/4,5-bindol de punto de fusión 201-202°.
- 15.
- 20.
- 25.

320296



E J E M P L O 4.

- 1,65 g de 6-bencil-2,3,4,5-1H-azepino[4,5-b]indol, se disuelven en 10 cc de dioxano y la solución se trata
5. con 1 cc de solución acuosa al 35% de formaldehído. Se calienta brevemente al baño maría y se deja reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego la solución se evapora hasta sequedad, el residuo de la evaporación se disuelve en 20 cc de metanol y en esta solución se introdu-
10. ce agitante 0,6 g de hidruro de sodio y boro. Se agita todavía durante 3 horas a temperatura ambiente, luego se diluye con 100 cc de agua y luego se extrae con 2 porciones de 25 cc cada vez de éter. Los extractos de éter reunidos se secan sobre sulfato sódico y luego se evapora hasta se-
15. quedad. El residuo de la evaporación se disuelve en 30 cc de acetona y de la solución se obtienen 1,3 g de clorhidrato de 6-bencil-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol de punto de fusión 201-202°.

20. E J E M P L O 5.

- a) 2,0 g de 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol, se disuelven en 25 cc de benceno absoluto y se adicionan bajo agitación mecánica a una solución de 1,08 g de
25. éster etílico del ácido clorofórmico en 10 cc de benceno con lo que la temperatura se eleva a unos 35° y la solución se enturbia. A continuación se calienta hasta ebullición todavía durante media hora, bajo reflujo. Tras el enfriado,

320296



- la solución se trata con 100 cc de éter y se lava tres veces con 25 cc cada vez de ácido clorhídrico 1-n, así como con agua y con solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se seca con sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. El residuo se cromatografía en 60 g de óxido de aluminio de la actividad III según Brockmann, con lo cual se eluye en primer lugar, las impurezas no cristalizadas, con benceno. La mezcla benceno-éter eluye el 3-etoxycarbonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol que cristaliza en éter en agujitas ahieltradas, de punto de fusión 168-170°.
- 5.
- 10.
- b) 2,58 g de 3-etoxycarbonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol se calientan durante 6 horas a 170° en una solución de 2 g de hidróxido potásico en 16 cc de éter monometílico de dietilenglicol. Tras el enfriado, la solución se diluye con 100 cc de agua y se extrae con cloroformo. El extracto de cloroformo se seca y se evapora hasta sequedad. Al fijar el residuo en éter cristaliza el 2,3,4,5-tetrahidro-azepino[4,5-b]indol, de punto de fusión 188-191°.
- 15.
20. Correspondientemente a este ejemplo, también puede transformarse el 3-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino[4,5-b]indol en el 2,3,4,5-tetrahidro-azepino[4,5-b]indol.



320296

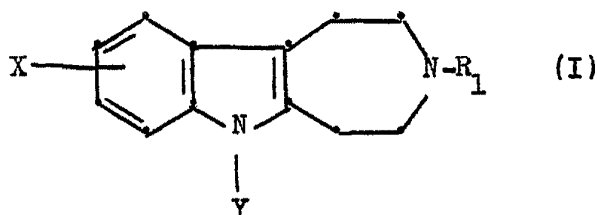
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud 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,

20.

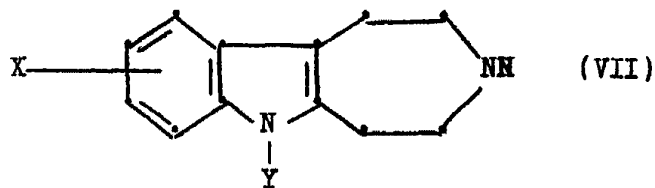
Y significa hidrógeno o un radical de la fórmula Z - $\begin{array}{c} | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{R}_2 \end{array}$,

Z significa un radical fenílico, que lleva eventualmente



320296

- uno o varios sustituyentes que corresponden ala definición de X, o un radical piridilico,
- R₁ significa un radical alquílico inferior y
- R₂ significa hidrógeno o un radical alquílico inferior,
5. y sus sales de adición con ácidos orgánicos e inorgánicos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general VII,



- en la que X, Y y R₂ tienen el significado expuesto en la fórmula I
- se alquila con un éster apto para reacción de un alcohol inferior en presencia de un agente ligador de ácido o con un alcohol inferior bajo condiciones reductoras, y el producto final así obtenido, si se desea, se transforma en una sal con un ácido orgánico o inorgánico.
- 15.

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

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 29 hojas foliadas y escri-



320296

tas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 2 DIC. 1965

p.a. JAIME ISERN
D. P.

Firmado: LUIS REY PADILLA