

/ Exp: 35.054 /

340258

memoria descriptiva

CLASE DE REGISTRO
NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE

una PATENTE DE INVENCION,
por veinte años en España
The Upjohn Company
(sociedad EE. UU.)

RESIDENCIA Y DOMICILIO

Kalamazzo Michigan (EE.UU.)
301 Henrietta Street

OBJETO

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 1, 2, 3, 4,
5, 6-hexahidroazepino (4,5-b) indoles y derivados

INVENTOR:

Don Jackson Boling Hesterm Jr. (de nacionalidad EE.UU.)

PRIORIDAD:

Usa. nº 548.880, del dia 10 de Mayo de 1966.

.....

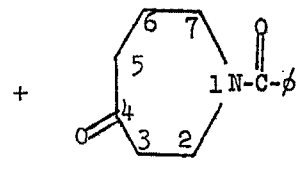


La presente invención se refiere a nuevos compuestos orgánicos y en particular a nuevos 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indoles, sales por adición de ácido de los mismos, intermediarios de los mismos y a un proceso para la producción de los mismos.

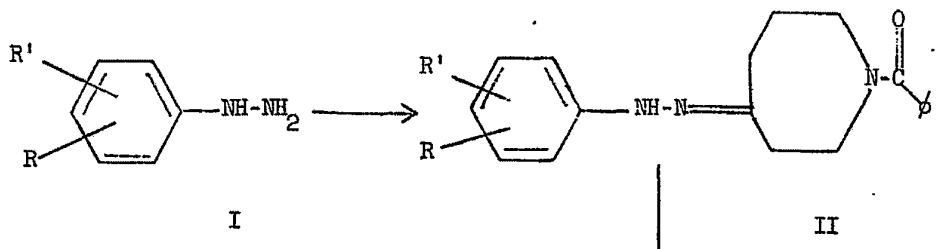
5

Los nuevos compuestos, los intermediarios y el proceso para la producción de los mismos pueden representarse ilustrativamente por la siguiente secuencia de fórmulas:

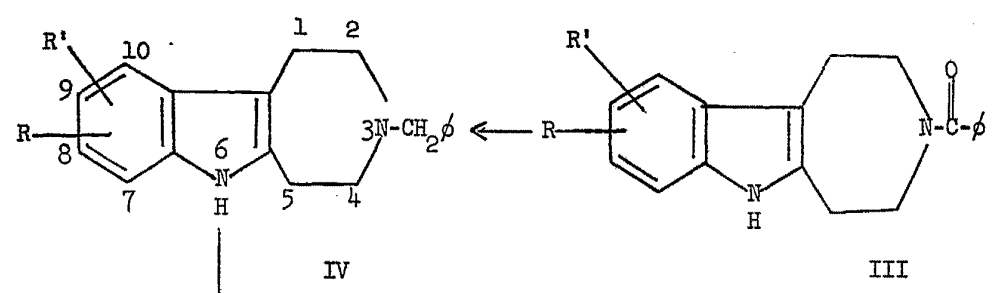
10



15



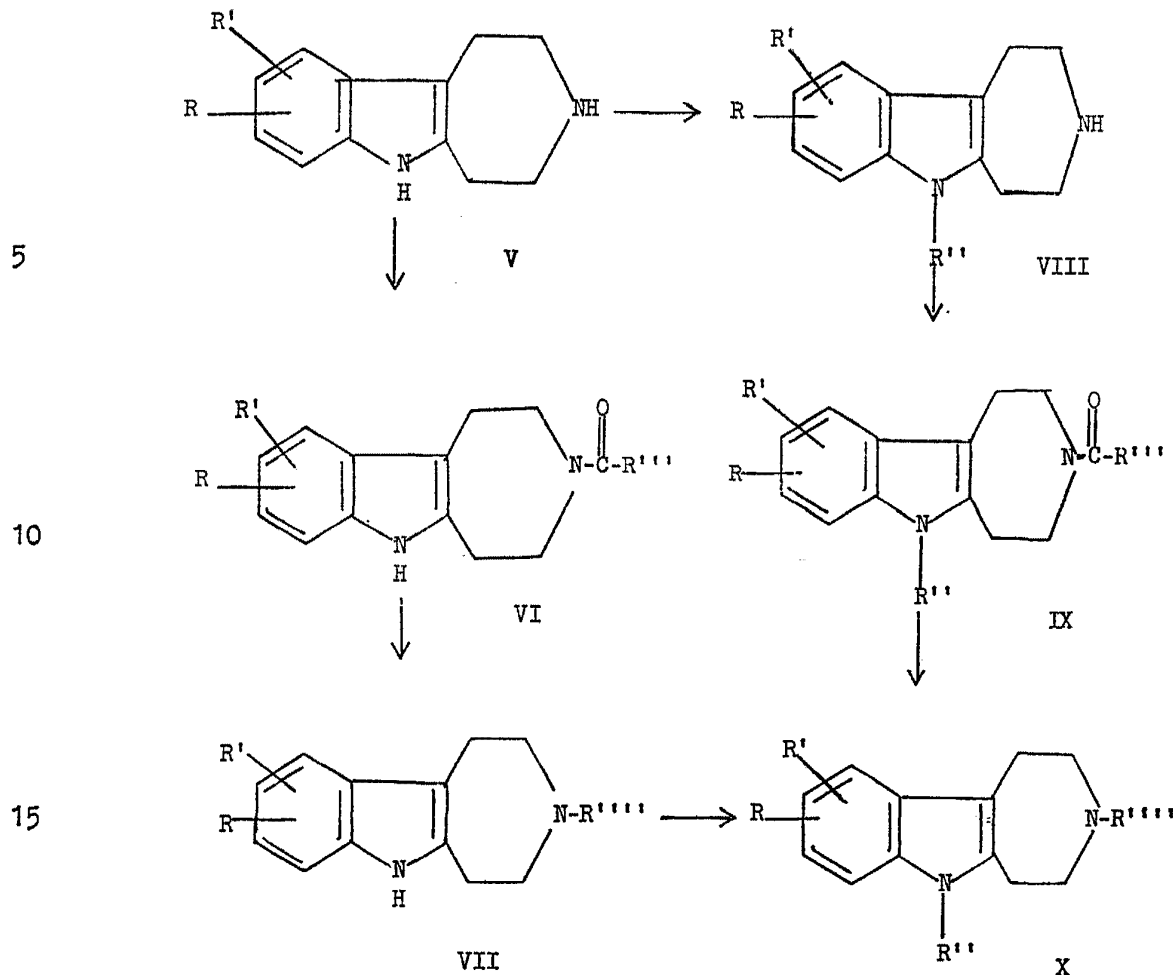
20



25



340258



20

en donde R y R' son seleccionadas del grupo constituido por hidrógeno, alcoxi y alquilo, conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive, y halógeno, con la condición de que por lo menos una de las dos posiciones orto (del grupo hidrazino) en el compuesto I es hidrógeno; en donde R'' es seleccionada del grupo constituido de -



340258 -4-

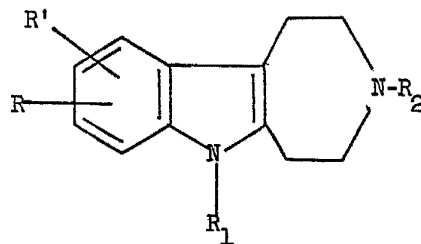
2158

alquilo, conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive, y bencilo; en donde R''' es seleccionada del grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo y fenilo; y en donde R'''' es seleccionada del grupo constituido por metilo, etilo, propilo y bencilo.

5 En las fórmulas anteriores el símbolo ϕ se refiere solamente al grupo fenilo.

La invención, por lo tanto, comprende particularmente compuestos que tienen la fórmula XI:

10



(XI)

15

en donde R y R' son seleccionadas del grupo constituido por hidrógeno, alcoxi y alquilo, conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive y halógeno; en donde R₁ es seleccionada del grupo constituido por hidrógeno, alquilo conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono inclusive y bencilo; y en donde R₂ es seleccionada del grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, propilo, grupos alcanóilo conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive, bencilo y benzoílo y sales - por adición de ácido orgánico e inorgánico de aquellos compuestos en donde >N-R_2 es una mitad amino.

25



37

2158

340258⁵⁻

El grupo alquilo como se usa en las fórmulas anteriores
conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive, comprende los -
miembros metilo, etilo, propilo, e isopropilo; el grupo alcoxi com-
prende metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi; el grupo alcanóilo com-
5 prende formilo, acetilo y propionilo. Los átomos de halógeno que
se proponen aquí como sustituyentes para el grupo fenilo son flúor,
cloro y bromo.

La presente invención también comprende las sales por -
adición de ácido orgánico e inorgánico de los nuevos amino compues-
10 tos de fórmula XI (por ejemplo, compuestos en donde R₂ es hidróge-
no, metilo, etilo, propilo o bencilo) tales como los clorhidratos,
bromhidratos, yodhidratos, percloratos, fluosilicatos, tiocianatos,
sulfatos, ciclohexanosulfamatos, acetatos, propionatos, lauratos,
palmitatos, maleatos, tartratos, lactatos, citratos, oxalatos, tri-
15 fluoracetatos, tricloroacetatos y semejantes.

El proceso de la presente invención consiste en: calentar
una fenilhidrazina de fórmula I con 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-
ona para obtener la correspondiente fenilhidrazona de 1-benzoilhe-
xahidro-4H-azepin-4-ona (II); calentar II, con ácido fórmico para
20 obtener el correspondiente 3-benzoil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino-
[4,5-b]indol (III); reducir III con un hidruro de metal, por ejem-
plo, hidruro de aluminio y litio, para obtener el correspondiente -
3-benzil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol (IV); hidrogenoli-
zar IV en presencia de un catalizador paladio para dar el correspon-
diente 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol (V); acilar el com-
25

340258 -6-



2158

5 puesto V con un anhídrido de ácido, o si se desea un producto 3-formilo, con una mezcla de ácido fórmico y anhídrido acético, para obtener el correspondiente 3-acil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol (VI); reducir el compuesto VI con hidruro de aluminio y litio para obtener el correspondiente 3-alquil (o bencil)-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol (VII).

10 Alternativamente el compuesto V puede ser alquilado con un haluro de alquilo en el cual el alquilo es metilo, etilo, propilo o isopropilo y el halógeno es bromo o yodo, o puede ser bencilado con cloruro o bromuro de bencilo, en presencia de hidruro de sodio para dar el correspondiente 6-alquil (o bencil)-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol (VIII) a menudo aislado como el clorhidrato, bromhidrato o yodhidrato; acilando VIII (como se describe anteriormente para compuesto V) para dar el correspondiente 3-acil-6-alquil (o bencil)-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol (IX); y reduciendo el compuesto IX (como se describe para el compuesto VI) para obtener el correspondiente 3-alquil (o bencil)-6-alquil (o bencil)-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol (X).

20 Como una alternativa para obtener un compuesto de fórmula VIII en buen rendimiento, se alquila un compuesto de fórmula III con un haluro de alquilo en presencia de hidruro de sodio para dar un compuesto de fórmula IX en donde R¹ es fenilo; tratando este compuesto con hidruro de aluminio y litio para dar un 3-bencil-6-alquil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol (compuesto X, en el cual R¹ es alquilo y R² es bencilo); e hidrogenolizando este -

25

340258⁷⁻



2158

compuesto en presencia de un catalizador paladio, para obtener el correspondiente 6-alkil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol (VIII).

5 Los nuevos compuestos de fórmulas II, III, VI y IX son esencialmente intermediarios para la producción de los compuestos activos de fórmula XI que tienen una mitad amino en la posición-3. Los nuevos compuestos amino de fórmula XI son tranquilizadores y sedantes activos y actúan como antidepresores y agentes anorexigénicos. A la dosis de 1 a 3 mg./kg. de 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepi
10 no[4,5-b]indol, los gatos pierden el interés por los ratones que se han colocado en sus jaulas. Los gatos también mostraron una tendencia disminuída a gruñir o a atacar cuando son atacados por otros gatos. El comportamiento antiagresivo de las ratas y ratones bajo la influencia de 9-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,
15 5-b]indol, 6-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol y también el 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol, no sustituido, administrados como clorhidratos, se demostró también. También se notó comportamiento antiagresivo en ratones tratados con 7-, 8 y
20 10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol clorhidratos, con 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol con clorhidrato de 7-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol y con
25 9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol. Si se desea, los amino compuestos de fórmula XI pueden administrarse como sales por adición de ácido farmacológicamente aceptables, por ejemplo clorhidratos, ciclohexanosulfamatos, maleatos, tartratos, citratos y seme

340258 -8-



2158

jantes. Debido a su propiedad tranquilizadora, estos compuestos -
tienen importancia para administrar en animales que se transportan
por barco, tren, camión y otros. La administración al ganado vacuno,
caballos, perros, gatos o semejantes, o animales de zoológico en via-
5 jajes largos, en una cantidad entre 3 a 4 mg./kg. de peso corporal, pro-
duce una tranquilización y por lo tanto reduce las pérdidas de ani-
males valiosos, debido a la sobreexcitación y peleas entre los ani-
males en cautividad. Estos amino compuestos son también de importan-
cia para el tratamiento de la obesidad y para el tratamiento de esta-
10 dos de excitación en el hombre. Los nuevo amino compuestos de fórmu-
la XI pueden administrarse a mamíferos, aves y al hombre ya sea por
vía oral o parenteral para producir sus efectos farmacológicos. Para
administración oral, se usan formas de unidad posológica tales como
tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, elíxires y semejantes
15 conteniendo la cantidad apropiada para el tratamiento. Para table-
tas, se emplean vehículos farmacéuticos comunes tales como almidón,
lactosa, caclín, fosfato dicálcico y semejantes. Los polvos pueden
también ser usados dentro de cápsulas de gelatina con o sin vehículos
tales como metilcelulosa, estearato de magnesio, estearato de calcio,
20 talco y semejantes. Para preparaciones líquidas, estos compuestos -
pueden disolverse o suspenderse en vehículos acuoso alcohólicos con
o sin agentes amortiguadores y con mezclas de sabor.

Las sales por adición de ácido de los amino compuestos de
fórmula XI, las cuales no son por si mismas útiles en terapéutica,
25 tienen una variedad de aplicaciones. Así, por ejemplo, los fluosi-

340258

-9-



2158

licatos de estos compuestos forman agentes útiles contra la polilla como se describe en Patente E.U.A. 1,915,334 y 2,075,359. Las sales por adición de ácido tiocianico de los mismos compuestos, cuando se condensan con formaldehído, forman polímeros resinosos, que de acuerdo con las Patentes E.U.A. 2,425,320 y 2,606,155, son útiles como -
5 inhibidores de la corrosión. Las sales por adición de ácido tricloroacético de los amino compuestos de fórmula XI son útiles como herbicidas, por ejemplo contra Sorghum halepense (Johnson grass), Setaria glauca (yellow foxtail), Setaria viridis (green foxtail), Cynodon dactylon (Bermuda grass) y Agropyron repens (quackgrass).
10

Los compuestos de partida (I) de esta invención, son fenilhidrazinas conocidas. La 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona se prepara como se muestra en la Preparación.

Para llevar a cabo el proceso de la presente invención, -
15 la fenilhidrazina de fórmula I seleccionada, es reflujaada con 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona en un solvente tal como etanol, benceno, tolueno y semejantes. En la forma preferida de esta invención, se agrega un catalizador ácido tal como ácido acético en una cantidad de aproximadamente 0.25 a 1.5%, calculada sobre la cantidad de solvente, para obtener mayores rendimientos. El tiempo total de -
20 la reacción puede variar entre media y cuatro horas, a la temperatura de reflujo del solvente. Al final de la reacción, el producto se aísla por medios convencionales tales como, cristalización - - - filtración, extracción y semejantes.

25 La 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona fenilhidrazona así

340258

-10-



2158

5 obtenida (II), se calienta entonces con ácido fórmico de una concentración de 88 a 99%, durante un período generalmente entre 10 minutos y 2 horas, para proporcionar 3-benzoil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol impuro (III) que se aísla y purifica por procedimientos convencionales tales como vertiendo la mezcla de reacción sobre agua helada, recogiendo el producto resultante por filtración y recristalizando, cromatografiando, o extrayendo el producto para obtener 3-benzoil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol (III) puro.

10 El 3-benzoil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol así obtenido se reduce con un hidruro de metal, preferentemente hidruro de aluminio y litio, en solución de tetrahidrofurano. La reacción se lleva a cabo primero, generalmente bajo nitrógeno durante un período de aproximadamente media hora a ocho horas aproximadamente a la temperatura ambiente, esto es, entre 20-30° C. Pueden usarse temperaturas
15 mayores o menores en la fase inicial. Luego, la temperatura se aumenta hasta la temperatura de reflujo de la mezcla, y la mezcla se calienta durante un período de entre 6 a 24 horas. Los productos se obtienen descomponiendo la mezcla de reacción, después de enfriar, con agua y una base tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio y filtrando la solución. Por concentración del filtrado se obtiene el deseado 3-bencil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol
20 (IV).

25 La separación del bencil grupo del 3-bencil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol, se consigue por hidrogenolisis en presencia de un catalizador metal noble, por ejemplo, un catalizador paladio

340258

-11-



2158

o platino (5 a 10% de platino o paladio en vehículo carbón). La hidrogenolisis puede llevarse a cabo a una presión entre 10 a 75 libras de hidrógeno y generalmente se completa dentro de 1 a 8 horas a la temperatura ambiente. Al final de la reacción, se separa el catalizador por filtración, el filtrado se concentra y el producto impuro se purifica de la manera convencional, tal como por recristalización, formación de una sal y tratamiento de la sal con una base, o semejantes.

El 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol (V) así obtenido, se acila con un anhídrido de ácido tal como anhídrido benzóico, anhídrido acético, anhídrido propiónico y en el caso de desearse 3-formil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol, por acilación con anhídrido acético fórmico (formado in situ a partir de 98% de ácido fórmico y anhídrido acético) a la temperatura ambiente. En lugar de anhídridos ácido, pueden usarse cloruros o bromuros de acilo, por ejemplo, cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, cloruro o bromuros de benzoílo de los mismos. La acilación puede llevarse a cabo a temperaturas entre 0 y 35°C, durante un período de entre 6 a 48 horas. Después de finalizar la reacción, la mezcla se vierte sobre agua, los sólidos se recogen por filtración y se purifican generalmente por recristalización o cromatografía para dar el 3-acil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol (VI) deseado.

El 3-acil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol (VI) así obtenido, se reduce con hidruro de metal tal como hidruro de aluminio y litio, en un solvente orgánico tal como éter dietílico,

340258¹²



1967

2158

éter diisopropílico, tetrahidrofurano o semejante, generalmente a temperaturas iniciales de entre alrededor de 0°C y la temperatura ambiente (25-30°C). Luego, la reacción se continúa generalmente a la temperatura de reflujo de la mezcla durante un período de 6 a 48 horas. En la forma preferida de esta invención, la reacción se - - lleva a cabo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción luego se descompone con agua, una solución básica acuosa, tal como hidróxido de sodio o potasio y agua y la solución se filtra, el filtrado se concentra y el 3-alkuil (o bencil)-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol (VII) así obtenido, se purifica por medios convencionales, generalmente por recristalización de solventes orgánicos tales como acetato de etilo, metanol, etanol y semejantes.

El 3-alkuil (o bencil)-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol (VII) así obtenido, puede ser alkuido en la posición-6, de manera convencional, con un bromuro de alkilo o yoduro de alkilo, tal como bromuro o yoduro de metilo, etilo, propilo, isopropilo o - con un haluro de bencilo. En la forma preferida de esta invención, el 3-alkuil (o bencil)-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol se disuelve en una dialquilformamida o dialquilacetamida, generalmente en dimetilformamida, en una atmósfera de nitrógeno y a esto se le agrega una suspensión de hidruro de sodio o potasio en aceite mineral. A esta mezcla se agrega el bromuro o yoduro de alkilo (o bencilo), generalmente a una temperatura baja tal como aproximadamente 0°C. La mezcla se deja reaccionar durante un período de entre 10 minutos y 1 hora y luego a la temperatura ambiente durante un período



340258

de 6 a 48 horas. El producto de fórmula X se obtiene vertiendo la mezcla sobre agua y extrayendo el agua con un solvente orgánico no miscible en agua, tal como éter, hexanos Skellysolve B, benceno, cloruro de metileno o semejantes, y evaporando el solvente. El producto puede ser más purificado por recristalización, extracción de impurezas, cromatografía, o preparando sales solubles en agua tales como clorhidratos, bromhidratos, sulfatos o sales orgánicas semejantes como los acetatos, cloroacetatos, benzoatos y semejantes.

5

10

15

Como es evidente para aquellos peritos en la materia, muchos de los diferentes pasos mostrados anteriormente en la secuencia de fórmulas, son intercambiables y no necesitan llevarse a cabo en el mismo orden como se muestra en esta secuencia. Así, un 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol (V) puede ser 6-alquilado primero a VIII, luego 3-acilado (IX), seguido por reducción con hidruro de aluminio y litio para dar un 3,6-dialquil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino [4,5-b]indol X.

Los ejemplos siguientes son ilustrativos de los procesos y productos de la presente invención, pero no deben interpretarse como límites de la misma.

20

Preparación 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona

A. 1-benzoilhexametilenoimin [1-benzoilhexahidro-4H-azepina]

25

Se agregó cloruro de benzoílo (60 ml.) en 200 ml de hexanos Skellysolve B, a una solución que se revuelve, enfriada (baño de hielo) de 200 ml de hexametilenoimina en 800 ml de hexanos Ske--



340258

llysolve B. La mezcla entonces se lavó varias veces con ácido clor
hídrico 1N y con agua y se filtró a través de sulfato de sodio anhi
dro. Por evaporación de hexanos Skellysolve B y destilación del -
residuo oleoso, se obtuvo 40.5 g de 1-benzoilhexametilenoinina, -
5 punto de ebullición 150-160°C/1 torr.

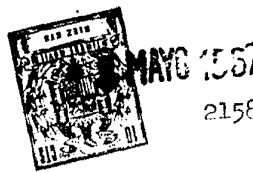
Análisis calculado para: $C_{13}H_{17}NO$: N, 6.89

Hallado: N, 6.54.

B. Fermentación de 1-benzoilhexametilenoinina.

Se preparó un medio de 200 g de licor de macerado de maíz
10 (60% sólidos), 100 g de dextrosa comercial, y 10 litros de agua co-
rriente. El pH se ajustó entre 4.8 y 5 y se agregaron 10 ml de acei
te de manteca de cerdo como un preventivo de la espuma. Este medio
se esterilizó y se inoculó con cultivo en crecimiento vegetativo de
72 horas de *Sporotrichum sulfurescens*, ATCC 7159 y después de incu-
15 bación durante 24 horas a la temperatura de aproximadamente 28°C,
usando una proporción de aireación de 0.5 litros por minuto y agi-
tación a 300 r.p.m., el sustrato, 2 g de 1-benzoilhexametilenoinina
en solución en una cantidad mínima de acetona (aproximadamente 20 ml)
fue entonces agregado a la fermentación. Después de un período adi-
20 cional de 72 horas de incubación a la misma temperatura y aireación,
dicho fermentado y micelio se separaron por filtración. El mico-
lio se lavó con agua y el agua de lavado se agregó al filtrado -
del fermentado. El filtrado del fermentado así obtenido se extra
jo cuatro veces con un volumen de cloruro de metileno igual a un
25 cuarto del volumen de filtrado. Los extractos mezclados se lavaron

340258



con un cuarto de volumen de agua destilada y el solvente se separó por destilación para dar un residuo.

5 El residuo así obtenido se cromatografió sobre Florisil y se eluyó con hexanos Skellysolve B conteniendo proporciones crecientes de acetona. El eluido de 25% acetona-75% hexanos Skellysolve B, dió aproximadamente 250 mg de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona y el eluido de acetona dió 1-benzoil-4-hidroxihexahidro-4H-azepina determinado por cromatografía en capa delgada.

C. Oxidación de 1-benzoil-4-hidroxihexahidro-4H-azepina

10 La 1-benzoil-4-hidroxihexahidro-4H-azepina así obtenida se disolvió en acetona y se oxidó a la temperatura ambiente por agregado de un exceso visible de reactivo Jones (reactivo ácido crómico 2.67M, preparado a partir de 26.7 g de trióxido de cromo y 23 ml de ácido sulfúrico, diluido hasta 100 ml con agua). El exceso de oxidante se destruyó por el agregado de alcohol isopropílico y la mezcla se evaporó hasta sequedad. Se agregó agua (20 ml) y el producto se extrajo con 20 ml de cloruro de metileno. El extracto se evaporó hasta sequedad y la 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona residual así obtenida se mezcló con el mismo producto obtenido directamente de la bioconversión. El producto mezclado se cromatografió sobre una columna de Florisil (silicato de magnesio anhidro). La columna se eluyó con hexanos Skellysolve B conteniendo proporciones crecientes de acetona y aquellas fracciones conteniendo el producto deseado, como se determinó por cromatografía en capa delgada, se mezclaron y evaporaron para dar aproximadamente 770 mg de 1-ben-

15

20

25



1557

2158

-16-

340258

zoihexahidro-4H-azepin-4-ona como un aceite, punto de ebullición 170-174° C/0.3 torr., que cristalizó lentamente.

Análisis calculado para: $C_{13}H_{15}NO_2$: C, 71.86; H, 6.96; N, 6.45.

Hallado: C, 71.51; H, 7.25; N, 6.46.

5 Ejemplo 1 Fenilhidrazona de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona

Una mezcla de 20 g (0.092 mol) de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona, 10.5 g de fenilhidrazina (0.097 mol), 200 ml de etanol absoluto y 1.5 ml de ácido acético, se reflujo durante un periodo de 1 hora y luego se enfrió en un baño de hielo. Los cristales formados, que se recolectaron por filtración, se lavaron con - - - etanol y se secaron para dar 20.8 g (7 %) de fenilhidrazona de - - - 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona de punto de fusión 185-190°C.

10

Ejemplo 2 p-metoxifenilhidrazona de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona

15

Una solución de 120.1 g (0.869 mol) de p-metoxifenilhidrazina, 172.0 g (0.792 mol) de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona y 12.9 ml de ácido acético glacial en 1725 ml de etanol absoluto, se reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción entonces se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El producto que había cristalizado de la solución, se recolectó por filtración, se lavó con etanol y se secó para dar - - - 108.9 g de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona p-metoxifenilhidrazona de punto de fusión 155.5-166.5° C. Se obtuvo una segunda recolección por concentración de los líquidos madres, dando una cantidad - - - adicional de 32.9 g de manera que el rendimiento total fue 53%.

20

25

-17-
340258



2158

Ejemplo 3 m-metoxifenilhidrazona de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona

5 A una solución de hidróxido de sodio acuoso 3N (300 ml) y éter (300 ml) se agregaron 62.7 g (0.360 mol) de clorhidrato de m-metoxifenilhidrazina. Esta mezcla se revolvió hasta que el material estuvo en solución, se separó la capa etérea y la capa acuosa se extrajo con éter adicional. La capa etérea y los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre carbonato de potasio anhidro y se concentraron bajo presión reducida a aproximadamente 25°C para dar un residuo. A una solución del residuo en 500 ml de etanol, se agregó una solución de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona (65 g; 0.3 mol) en 300 ml de etanol y 5 ml de ácido acético. La solución resultante se reflujo bajo nitrógeno durante 1 hora y luego se concentró bajo presión reducida. El producto que cristalizó de la mezcla de reacción parcialmente concentrada, se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó para dar 45.2 g (44.7%) de m-metoxifenilhidrazona de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona de punto de fusión 153-159° C.

Ejemplo 4 o-metoxifenilhidrazona de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona

20 A una mezcla de hidróxido de sodio acuoso 3N (300 ml) y 300 ml de éter, se agregó, mientras se revolvió, 62.7 g (0.360 mol) de clorhidrato de o-metoxifenilhidrazina. Después de conseguirse la solución, la capa acuosa se saturó con cloruro de sodio, se separó de la capa etérea y se extrajo con éter. La capa etérea y extractos

25



340258

mezclados se lavaron con salmuera, se secaron sobre carbonato de potasio y se concentraron bajo presión reducida a 25° C para dar un residuo. El residuo se disolvió en 500 ml de etanol y fue así agregado a una solución de 65 g (0.300 mol) de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona en 300 ml de etanol y 5 ml de ácido acético. La mezcla se reflujo durante 1 hora y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se cristalizó de etanol para dar un total de 34.3 g de o-metoxifenilhidrazona de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona de punto de fusión 145-154° C.

10 Ejemplo 5 p-fluorofenilhidrazona de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona

A una solución de 300 ml de hidróxido de sodio 3N y 300 ml de éter, se agregó, mientras se revolvió, 58.3 g (0.360 mol) de clorhidrato de p-fluorofenilhidrazina. Cuando se obtuvo la solución, la capa acuosa se saturó con cloruro de sodio, se separó de la capa etérea y se extrajo con éter. La capa etérea y los extractos se mezclaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre carbonato de potasio anhidro y se concentraron al vacío (a aproximadamente 25° C), para dar un residuo. El residuo se disolvió en 500 ml de etanol y así fue agregado a una solución de 65 g (0.3 mol) de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona en 300 ml de etanol y 5 ml de ácido acético. La solución resultante se reflujo durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno y se concentró bajo presión reducida. El producto que cristalizó de la mezcla concentrada, se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó para dar 32.7 g (33.3%) de p-fluorofenilhidra-

25

-19-
340258



2158

zona de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona de punto de fusión 150-162°C.

Ejemplo 6 o-tolilhidrazona de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona

5 A 400 ml de solución de hidróxido de sodio acuoso 3N y 400 ml de éter, se agregó 79.3 g (0.5 mol) de clorhidrato de o-tolilhidrazina. Después de obtener la solución, la capa acuosa se saturó con cloruro de sodio, se separó de la capa etérea y se extrajo con éter. La capa etérea y extractos mezclados se lavaron con salmuera, se secaron sobre carbonato de potasio anhidro y se concentraron bajo
10 presión reducida a 25°C para dar un residuo. Este residuo, disuelto en 700 ml de etanol, se mezcló con una solución de 108.6 g (0.5 mol) de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona en 400 ml de etanol y 6.95 ml de ácido acético. La solución resultante se reflujo durante un período de una hora en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró
15 bajo presión reducida. El residuo que se obtuvo se cristalizó de etanol para dar 29.7 g de o-tolilhidrazona de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona de punto de fusión 135-141°C. Se obtuvo otra recolección de 4.85 g, proporcionando así un rendimiento total de 21.5%.

Ejemplo 7 p-tolilhidrazona de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona

20 De la manera indicada en Ejemplo 6, una solución etanólica recientemente preparada de p-tolilhidrazina (de 58.5 g de clorhidrato de p-tolilhidrazina), se hizo reaccionar en presencia de ácido acético y en solución etanólica con 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona (160 g) para dar en dos recolecciones 26.9 g de p-tolilhidrazona de
25 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona de punto de fusión 145-155°C.



340258

Ejemplo 8 p-etilfenilhidrazona de l-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona

5 De la misma manera indicada en Ejemplo 1, se calentó l-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona con p-etilfenilhidrazina en etanol absoluto en presencia de ácido acético para dar p-etilfenilhidrazona de l-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona.

Ejemplo 9 p-propoxifenilhidrazona de l-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona

10 De la manera indicada en Ejemplo 1, se calentó p-propoxifenilhidrazina con l-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona en etanol absoluto, en presencia de ácido acético para dar p-propoxifenilhidrazona de l-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona.

Ejemplo 10 o-clorofenilhidrazona de l-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona

15 De la manera indicada en Ejemplo 1, se hizo reaccionar o-clorofenilhidrazina con l-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona en etanol absoluto en presencia de ácido acético para dar o-clorofenilhidrazona de l-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona.

20 De la manera indicada en Ejemplo 1, pueden prepararse otras fenilhidrazonas de l-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona sustituidas, calentando una fenilhidrazina sustituida seleccionada con l-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona, disuelto en etanol, en presencia de ácido acético. Los compuestos representativos así obtenidos incluyen: m-etilfenilhidrazona; o-etilfenilhidrazona; p-propilfenilhidrazona; o-propilfenilhidrazona; m-propilfenilhidrazona; p-isopropilfenilhidra

25



340258

zona; o-isopropilfenilhidrazona; p-clorofenilhidrazona; o-bromofenilhidrazona; m-fluorofenilhidrazona; o-etoxifenilhidrazona; m-etoxifenilhidrazona; p-isopropoxifenilhidrazona; o-propoxifenilhidrazona; 3,4-diclorofenilhidrazona; 2,3-difluorofenilhidrazona; 2,3-dibromofenilhidrazona; 3,4-dimetilfenilhidrazona; 2,3-dimetilfenilhidrazona; 2,3-dietoxifenilhidrazona; 2-etoxi-3-fluorofenilhidrazona; 2-bromo-4-propoxifenilhidrazona; 2-metil-4-clorofenilhidrazona; y semejantes de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona.

Ejemplo 11 3-benzoil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

Una mezcla de 5 g (16.3 mmols) de la fenilhidrazona de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona y 35 ml de ácido fórmico al 97% se calentó en un baño de vapor en una atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos. Luego se vertió en agua helada dando un sólido pardo oscuro que se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 4.5 g de producto impuro. Este material se cromatografió sobre 300 g de silica gel con mezclas de 15-30% de acetona y el resto ciclohexano. El producto así obtenido se evaporó y se cristalizó de metanol-agua para dar 1.9 g (40%) de 3-benzoil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol de punto de fusión 169-170° C.

Análisis calculado para $C_{19}H_{18}N_2O$: C, 78.59; H, 6.25; N, 9.65.

Hallado: C, 78.26; H, 6.22; N, 9.43.

Ejemplo 12 3-benzoil-9-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

A 100 ml de solución de cloruro de hidrógeno, aproximadamente 3N en etanol absoluto, se agregaron 3.37 g (0.010 mol) de p-me



340258

toxifenilhidrazona de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona. Esta mezcla se calentó en el baño de vapor durante un período de 7 minutos, luego se vertió sobre agua helada. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se disolvió en cloruro de metileno.

5 La solución en cloruro de metileno se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró hasta aproximadamente 10 ml y se vertió sobre una columna conteniendo 250 g de alúmina neutra. La columna se eluyó con acetato de etilo 80%-hexanos Skellysolve B 20% y el producto resultante cristalizó de acetato de etilo para dar 0.3 g (9.37%) de 10 3-benzoil-9-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol de punto de fusión 129.5-133° C (descomposición).

Ejemplo 13 3-benzoilo-8-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol y 3-benzoil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

15 Una mezcla de 43.9 g (0.130 mol) de m-metoxifenilhidrazona de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona y 195 ml de ácido fórmico al 88%, se calentó en un baño de vapor en una atmósfera de nitrógeno durante un período de 30 minutos. Luego se enfrió y se vertió sobre agua helada. La mezcla resultante se extrajo con cloroformo, 20 los extractos clorofórmicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo resultante se cromatografió sobre 2.2 kg de silica gel con una mezcla de acetato de etilo al 60%-ciclohexano al 40%. Se recolectaron veinticinco fracciones de 1.5 litros. La primera banda obtenida de 25 fracciones 8-11, se cristalizó de cloruro de metileno-acetato de - -

-23-
340258



2158

etilo para dar 2.66 g de 3-benzoil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-
azepino[4,5-b]indol de punto de fusión 263.5-267°C. Una segunda re-
colección de este material se obtuvo pesando 0.185 g (rendimiento -
total 6.82%). El producto cuando se recristalizó de cloruro de me-
tileno-metanol dió 3-benzoil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino
5 [4,5-b]indol puro de punto de fusión 264.5-266.5°C.

Análisis calculado para $C_{20}H_{20}N_2O_2$: C, 74.97; H, 6.29; N, 8.74.

Hallado: C, 74.49; H, 6.63; N, 9.01.

El segundo isómero, obtenido de fracciones 14-17, se cris-
10 talizó de cloruro de metileno-acetato de etilo para dar 5.86 g de -
3-benzoil-8-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol de pun-
to de fusión 201.5-203°C. También fue obtenida una segunda frac-
ción de 3.98 g del mismo material. Por la recristalización del pro-
ducto de cloruro de metileno-metanol, dió 3-benzoil-8-metoxi-1,2,3,
15 4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol puro de punto de fusión 202-203.5°C.

Análisis calculado para $C_{20}H_{20}N_2O_2$: C, 74.97; H, 6.29; N, 8.74

Hallado: C, 74.77; H, 6.50; N, 8.62.

Ejemplo 14 3-benzoil-7-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]
indol

20 Una mezcla de 29.9 g (0.0888 mol) del o-metoxifenilhidra-
zona de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona y ácido fórmico al 88%
(120 ml) se calentó en un baño de vapor en una atmósfera de nitró-
veno durante un período de 30 minutos y se vertió luego sobre -
2.5 litros de agua helada. Esta mezcla se extrajo con cloroformo,
25 los extractos clorofórmicos se lavaron con agua, se secaron sobre-



340258

carbonato de potasio anhidro y se concentraron bajo presión reduci
da para dar un residuo. Este residuo se cromatografió sobre sílica
gel (1.5 kg) y se eluyó con acetato de etilo al 60%-ciclohexano al
40%. El producto así obtenido se cristalizó de cloruro de metileno-
5 acetato de etilo para dar 1.15 g de 3-benzoil-7-metoxi-1,2,3,4,5,6-
hexahidroazepino[4,5-b]indol de punto de fusión 203-204.5°C. Una -
segunda recolección de 0.754 g se obtuvo del mismo material propor-
cionando un rendimiento total de 6.69%.

Análisis calculado para $C_{20}H_{20}N_2O_2$: C, 74.97; H, 6.29; N, 8.74

10 Hallado: C, 75.00; H, 6.45; N, 8.92.

Ejemplo 15 3-benzoil-9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-
b]indol

Una mezcla de 3.25 g (0.01 mol) del p-fluorofenilhidrazo-
na de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona en ácido fórmico al 88%,
15 (15 ml) se reflujo bajo nitrógeno, por un período de 30 minutos y
la mezcla de reacción entonces se vertió sobre agua helada. La -
mezcla semi sólida oscura resultante, se extrajo con cloroformo.
Los extractos clorofórmicos se lavaron con agua y se secaron sobre
sulfato de magnesio anhidro, se trataron con 10 g de sílica gel y
20 se concentraron bajo presión reducida. El sólido granular resul-
tante, se vertió cuidadosamente sobre una columna de 200 g de sí-
lica gel y se cromatografió con acetato de etilo al 60%-ciclohexa-
no al 40%. Los eluidos se mezclaron, se concentraron y el produc-
to resultante cristalizó de acetato de etilo-hexanos Skellysolve B,
25 para dar 1.072 g (34.8%) de 3-benzoil-9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahi-

340258



2158

drocazepino[4,5-b]indol de punto de fusión 131-133° C. Este material se recrystalizó de acetato de etilo-hexanos Skellysolve B para dar 3-benzoil-9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol, de punto de fusión 165-167°C.

5 Análisis calculado para C₁₉H₁₇N₂OF:

C, 74.00; H, 5.56; N, 9.09; F, 6.16.

Hallado: C, 73.57; H, 6.02; N, 8.89; F, 5.93.

Ejemplo 16 3-benzoil-7-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

10 Una mezcla de 31.3 g (0.0975 mol) del o-tolilhidrazona de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona se reflujo en 290 ml de ácido fórmico al 88% en una atmósfera de nitrógeno durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada, se extrajo varias veces con cloruro de metileno, los extractos de cloruro de metileno se mezclaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo.

15 Este residuo se cromatografió sobre 1.5 kg de silica gel usando acetato de etilo al 60%-ciclohexano al 40%. Las fracciones se mezclaron, se cristalizaron y se concentraron para dar un sólido que se

20 recrystalizó de acetato de etilo-hexanos Skellysolve B para dar 10.0 g de 3-benzoil-7-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol de punto de fusión 187-188.5°C. Una segunda fracción de 1.26 g del mismo material, se obtuvo aumentando el rendimiento a 37.9%. La recrystalización de este material de acetato de etilo dió 3-ben-

25 zoil-7-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol puro de punto



340258

fusión 189-190° C.

Análisis calculado para $C_{20}H_{20}N_2O$: C, 78.92; H, 6.62; N, 9.20.

Hallado: C, 78.70; H, 6.79; N, 8.99.

Ejemplo 17 3-benzoil-9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]
indol

5

Una mezcla de 26.9 g (0.0837 mol) de p-tolilhidrazona de l-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona se reflujo, mientras se revolvia, con 125 ml de ácido fórmico al 88% en una atmósfera de nitrógeno, durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, luego se extrajo varias veces con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se cromatógrafió en una columna conteniendo 1 kg de sílica gel, usando una mezcla de acetato de etilo al 60%-ciclohexano al 40%. Los eluidos se mezclaron y concentraron para dar 10.33 g de producto (40.6% de rendimiento) que se recristalizó de cloruro de metileno-metanol para dar 3-benzoil-9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol puro, de punto de fusión 210-211°C.

10

15

Análisis calculado para $C_{20}H_{20}N_2O$: C, 78.92; H, 6.62; N, 9.20.

Hallado: C, 78.30; H, 6.80; N, 9.10.

20

Ejemplo 18 3-benzoil-7-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]
indol

De la manera indicada en Ejemplo 11, la o-clorofenilhidrazona de l-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona se calentó en ácido fórmico para dar 3-benzoil-7-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]

25



340258

indol.

Ejemplo 19 3-benzoil-9-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]
indol

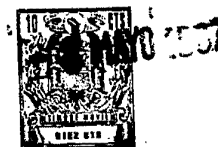
5 De la manera indicada en Ejemplo 11, la p-etilfenilhidra-
zona de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona, se calentó en ácido fór-
mico para dar 3-benzoil-9-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]in-
dol.

Ejemplo 20 3-benzoil-9-propoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-
b]indol

10 De la manera indicada en Ejemplo 11, la p-propoxifenilhi-
drazona de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona, se calentó en ácido
fórmico para dar 3-benzoil-9-propoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino
[4,5-b]indol.

15 De la misma manera indicada en Ejemplo 11, se obtienen otros
3-benzoil sustituidos 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indoles, ca-
lentando una fenilhidrazona sustituida de 1-benzoilhexahidro-4H-aze-
pin-4-ona con ácido fórmico. Compuestos representativos, así obteni-
dos, incluyen: 3-benzoil-8-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]
indol; 3-benzoil-10-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol;
20 3-benzoil-7-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-benzoil-
9-propil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-benzoil-7-pro-
pil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-benzoil-8-propil-1,
2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-benzoil-10-propil-1,2,3,-
4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-benzoil-9-isopropil-1,2,3,4,5,
25 6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-benzoil-7-isopropil-1,2,3,4,5,6-

-28-
340258



2158

hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-benzoil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro
azepino[4,5-b]indol; 3-benzoil-7-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino-
[4,5-b]indol; 3-benzoil-8-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]-
indol; 3-benzoil-10-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol;
5 3-benzoil-7-etoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-benzoil-
8-etoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-benzoil-9-isopro-
pxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-benzoil-8,9-dicloro-
1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-benzoil-9,10-dicloro-1,2-
3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-benzoil-7,8-difluoro-1,2,3,4,
10 5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-benzoil-7,8-dibromo-1,2,3,4,5,6-
hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-benzoil-8,9-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexa-
hidroazepino[4,5-b]indol-3-benzoil-9,10-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro
azepino[4,5-b]indol; 3-benzoil-7,8-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepi
no[4,5-b]indol; 3-benzoil-7,8-dietoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,
15 5-b]indol; 3-benzoil-7-etoxi-8-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino-
[4,5-b]indol; 3-benzoil-7-bromo-9-propoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepi-
no[4,5-b]indol; 3-benzoil-7-metil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepi-
no[4,5-b]indol y semejantes.

Ejemplo 21 3-benzil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

20 A una mezcla de 6 g de hidruro de aluminio y litio en 400 ml
de tetrahidrofurano seco, se agregó, mientras se revuelve, una solu-
ción de 6 g (20.6 mmols) de 3-benzoil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino-
[4,5-b]indol en 150 ml de tetrahidrofurano. El agregado se llevó a
cabo en una atmósfera de nitrógeno durante una hora. La mezcla re-
25 sultante se revolvió a la temperatura ambiente (aproximadamente 25°C)

-29-
340258



2158

5 durante unas 4 horas y luego se reflujo durante 18 horas. La mezcla entonces se enfrio en un baño helado y se trató primero con 6 ml de agua, luego con 6 ml de solución de hidróxido de sodio al 15% y luego con 18 ml de agua. Esta mezcla se revolvió durante 2 horas y luego se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo y el residuo se cristalizó de acetato de etilo-hexanos Skellysolve B, para dar 3.37 g (59%) de 3-benzil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol de punto de fusión 116-117° C.

10 Análisis calculado para $C_{19}H_{20}N_2$: C, 82.57; H, 7.30; N, 10.14.
Hallado: C, 82.34; H, 7.52; N, 10.04.

Ejemplo 22 3-benzil-9-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

15 A una suspensión helada de 1 g de hidruro de aluminio y litio en 100 ml de tetrahidrofurano, se agregó 1 g (0.00312 mol) de 3-benzil-9-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol y la mezcla se reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante un período de 18 horas. Luego, la mezcla se enfrio en un baño helado y se trató sucesivamente con 1 ml de agua, 1 ml de solución de hidróxido de sodio acuoso al 15% y 3 ml de agua. La mezcla resultante se filtró y
20 el filtrado se concentró al vacío para dar un sólido que se recristalizó de acetato de etilo para dar 0.773 g (81%) de producto que otra vez se recristalizó de acetato de etilo-hexanos Skellysolve B para dar 3-benzil-9-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol puro de punto de fusión 127.5-129.5°C.

340258



2158

Análisis calculado para: $C_{20}H_{22}N_2O$: C, 78.40; H, 7.24; N, 9.14

Hallado: C, 78.54; H, 7.35; N, 9.42.

Ejemplo 23 3-benzil-8-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

5 A una suspensión helada de 9 g de hidruro de aluminio y litio en 900 ml de tetrahidrofurano, se agregaron, mientras se revolvía 8.92 g (0.0279 mol) de 3-benzoil-8-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol. La mezcla se reflujo en una atmósfera de nitrógeno por un período de 18 horas, se enfrió en un baño helado y se trató sucesivamente con 9 ml de agua, 9 ml de hidróxido de sodio acuoso al 15% y 27 ml de agua. La mezcla entonces se filtró, el filtrado se evaporó, el residuo se cristalizó de acetato de etilo para dar 6.62 g (77.4%) de producto que por recristalización de acetato de etilo dio 3-benzil-8-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino [4,5-b]indol de punto de fusión 146.5-147° C.

10

15

Análisis calculado para $C_{20}H_{22}N_2O$: C, 78.40; H, 7.24; N, 9.14.

Hallado: C, 78.25; H, 7.44; N, 9.33.

Ejemplo 24 3-benzil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

20 A una suspensión helada de hidruro de aluminio y litio - (3 g) en 300 ml de tetrahidrofurano se agregó, mientras se revolvía, 2.35 g (7.26 mmols) de 3-benzoil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol. La mezcla se reflujo durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno, luego se enfrió en un baño de hielo y se trató sucesivamente con 3 ml de agua, 3 ml de hidróxido de sodio acuoso

25

340258



so al 15% y 9 ml de agua. La mezcla entonces se filtró, se recolectaron los sólidos, se lavaron con tetrahidrofurano y los lavados y filtrados se mezclaron y concentraron para dar un producto sólido impuro. Este producto se cristalizó de acetato de etilo-hexanos Skellysolve B para dar 1.85 g (83.3%) de 3-benzil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol, que después de recristalización de la misma mezcla de solvente tenía un punto de fusión de 163.5-164.5° C.

Análisis calculado para: $C_{20}H_{22}N_2O$: C, 78.40; H, 7.24; N, 9.14.

Hallado: C, 78.80; H, 7.42; N, 9.03.

Ejemplo 25 Clorhidrato de 3-benzil-7-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

A una suspensión helada de 2 g de hidruro de aluminio y litio en 200 ml de tetrahidrofurano, se agregó, mientras se revolvió, 1.85 g (5.77 mmols) de 3-benzil-7-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol. La mezcla resultante se reflujo durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno y luego se descompuso por el agregado sucesivo de 2 ml de agua, hidróxido de sodio acuoso al 15% (2 ml) y 6 ml de agua. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. Una solución de este residuo en acetato de etilo se acidificó con cloruro de hidrógeno metanólico y el clorhidrato cristalino resultante se recolectó por filtración y se secó para dar 1.81 g (91.5%) de clorhidrato de 3-benzil-7-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol de punto de fusión 251-252.5° C. El material recris-



340258

talizado de metanol-acetato de etilo fundió a 247.248° C (descomposición).

Análisis calculado para: $C_{20}H_{23}ClN_2O$:

C, 70.06; H, 6.76; N, 8.17; Cl, 10.34.

5 Hallado: C, 70.15; H, 6.94; N, 8.12; Cl, 10.32.

Ejemplo 26 3-benzil-9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

A una suspensión helada de 8 g de hidruro de aluminio y litio en 800 ml de tetrahidrofurano seco, se agregó, mientras se revuelve, 6.94 g (0.0225 mol) de 3-benzil-9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol. La mezcla resultante se reflujo durante 10 horas bajo nitrógeno, se enfrió en un baño de hielo y se trató sucesivamente con 8 ml de agua, 8 ml de hidróxido de sodio acuoso al 15% y 24 ml de agua. La mezcla se filtró, los sólidos se lavaron con tetrahidrofurano y el filtrado mezclado con los lavados se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se cristalizó de acetato de etilo para dar 5.53 g. (83.6%) de producto que después de recristalización adicional de acetato de etilo dió 3-benzil-9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol de punto de fusión 143-144°C.

Análisis calculado para $C_{19}H_{19}N_2F$:

C, 77.52; H, 6.51; N, 9.52; F, 6.45

Hallado: C, 77.81; H, 6.52; N, 9.25; F, 6.25.

Ejemplo 27 Clorhidrato de 3-benzil-7-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

25



340258

Una solución de 11.6 g (0.0376 mol) de 3-benzoil-7-metil-

1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol en 300 ml de tetrahidrofurano, se agregó bajo nitrógeno, a una suspensión helada de 11 g de hidruro de aluminio y litio en 700 ml de tetrahidrofurano, mientras

5 se revuelve. La mezcla resultante se reflujo durante 18 horas, se enfrió en un baño de hielo y se trató sucesivamente con 11 ml de agua, 11 ml de hidróxido de sodio al 15% y 33 ml de agua. Esta mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Una solución del aceite residual en acetato de etilo, se acidificó con cloruro de hidrógeno metanólico para dar 5.15 g (41.9%) de clorhidrato de 3-benzil-7-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol, que -
10 después de recristalización de metanol-acetato de etilo, fundió a 210.5-212° C.

Análisis calculado para: $C_{20}H_{23}NCl_2$

15 C, 73.49; H, 7.09; N, 8.57; Cl, 10.85.

Hallado: C, 73.09; H, 7.27; N, 8.18; Cl, 10.60.

Ejemplo 28 3-benzil-9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

Una solución de 9.56 g (0.0310 mol) de 3-benzoil-9-metil-

20 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol en 300 ml de tetrahidrofurano, se agregó bajo una atmósfera de nitrógeno, a una suspensión helada de 10 g de hidruro de aluminio y litio en 700 ml de tetrahidrofurano, mientras se revuelve. La mezcla resultante se reflujo durante 16 horas, se enfrió en un baño de hielo y se trató sucesivamente
25 con agua (10 ml), 10 ml de hidróxido de sodio acuoso al 15%



2158

-34-

340258

y 30 ml de agua. Esta mezcla se dejó revolviendo durante 1 hora, luego se filtró y concentró al vacío para dar un aceite que se cristalizó de acetato de etilo para dar tres recolecciones de producto: 7.27 g que funde a 140.5-142°C, 0.702 g que funde de 129-136°C y 0.395 g que funde de 123.5-134°C de 3-benzil-9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol (93% de rendimiento). Por recristalización de este material de acetato de etilo-hexanos Skellysolve B, dió un producto puro que funde 142.5-143.5°C.

Análisis calculado para $C_{20}H_{22}N_2$: C, 82.72; H, 7.64; N, 9.65.

Hallado: C, 82.38; H, 7.91; N, 9.96.

Ejemplo 29 3-benzil-7-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

De la manera indicada en Ejemplo 21, se redujo 3-benzoil-7-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol, con hidruro de aluminio y litio para dar 3-benzil-7-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol.

Ejemplo 30 3-benzil-9-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

De la manera indicada en Ejemplo 21, se redujo 3-benzoil-9-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol con hidruro de aluminio y litio para dar 3-benzil-9-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol.

Ejemplo 31 3-benzil-9-propoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

De la manera indicada en Ejemplo 21, se redujo 3-benzoil-

-35-
340258



2158

9-propoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol con hidruro de -
aluminio y litio para dar 3-benzil-9-propoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-
azepino[4,5-b]indol.

De la manera indicada en Ejemplo 21, se obtienen otros -
5 3-benzil-sustituídos 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indoles, re-
duciendo 3-benzil-sustituído 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]in-
doles con un hidruro de metal tal como hidruro de aluminio y litio.
Compuestos representativos así obtenidos incluyen: 3-benzil-8-etil-
1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-benzil-10-etil-1,2,3,4,
10 5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-benzil-7-etil-1,2,3,4,5,6-hexa-
hidroazepino[4,5-b]indol; 3-benzil-9-propil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-
azepino[4,5-b]indol; 3-benzil-7-propil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepi-
no[4,5-b]indol; 3-benzil-8-propil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-
b]indol; 3-benzil-10-propil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]in-
15 dol; 3-benzil-9-isopropil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol;
3-benzil-7-isopropil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-ben-
zil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-benzil-7-bro-
mo-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-benzil-8-fluoro-1,2,-
3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-benzil-10-fluoro-1,2,3,4,5,-
20 6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-benzil-7-etoxi-1,2,3,4,5,6-hexahi-
droazepino[4,5-b]indol; 3-benzil-8-etoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepi-
no[4,5-b]indol; 3-benzil-10-etoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-
b]indol; 3-benzil-9-isopropoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]
indol; 3-benzil-8,9-dicloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol;
25 3-benzil-9,10-dicloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; - -



2158

-36-
340258

3-benzil-7,8-difluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; -
3-benzil-7,8-dibromo-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; - -
3-benzil-8,9-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; -
3-benzil-9,10-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; -
5 3-benzil-7,8-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; - -
3-benzil-7,8-detoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-ben
zil-7-etoxi-8-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-ben
zil-7-bromo-9-propoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3--
benzil-7-metil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol y -
10 semejantes.

Ejemplo 32 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol y ciclohexano-
sulfamato del mismo

Una solución de 3-bencilo-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,
5-b]indol (1 g; 3.61 mmols) en 150 ml de etanol, se trató con 100 mg
15 de catalizador paladio al 10% en carbón y se hidrogenizó en un -
aparato Parr a una presión inicial de 50 libras por pulgada cuadra-
da de hidrógeno. Después de 1.5 horas la reacción se completó y se
eliminó el catalizador por filtración. El filtrado se concentró al
vacío para dar un residuo que se disolvió en 100 ml de benceno y la
20 solución se concentró para dar 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]
indol sólido impuro. Este material se disolvió en 10 ml de acetato
de etilo y se trató con una solución de ácido ciclohexanosulfámico
(0.5 g) en 3 ml de etanol. La sal cristalina que resultó se recr-
talizó de alcohol isopropílico-hexanos Skellysolve B, para dar 0.17 g
25 (13.2%) de ciclohexanosulfamato de 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-



2158

-37-
340258

b]indol de punto de fusión 164-165°C.

Análisis calculado para: $C_{18}H_{27}N_3O_3S$:

C, 59.15; H, 7.45; N, 11.50; S, 8.77.

Hallado: C, 59.16; H, 7.47; N, 11.18; S, 8.62.

5 Ejemplo 33 Clorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

Una solución de 7.58 g (0.0407 mol) de 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol, obtenido como en Ejemplo 32, en metanol-acetato de etilo, se acidificó con cloruro de hidrógeno metanólico. La cristalización del clorhidrato resultante dió 6.74 g (74.4%) de clorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol de punto de fusión 250.5-251.5°C. Después de recristalización de metanol-acetato de etilo, el material tenía un punto de fusión de 247.5-248.5°C.

10

Análisis calculado para $C_{12}H_{15}N_2Cl$:

C, 64.71; H, 6.79; N, 12.58; Cl, 15.92.

15

Hallado: C, 64.93; H, 7.08; N, 12.70; Cl, 16.10.

Ejemplo 34 9-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol y clorhidrato del mismo

Una solución de 3-benzil-9-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol (5.21 g; 0.017 mol) en una mezcla de 47 ml de ácido acético en 100 ml de etanol al 95%, se trató con catalizador paladio al 10% y carbón (1 g) y la mezcla se hidrogenizó a una presión inicial de 40 libras por pulgada cuadrada en un aparato Parr, durante dos horas. La mezcla de reacción entonces se filtró a través de Celite (tierra de diatomeas) y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en agua, se -

25

340258



5 enfrió en un baño de hielo y se hizo alcalino con solución de hidróxido de sodio. El sólido cristalino que se obtuvo así se recogió - por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 3.53 g de 9-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol, punto de fusión 174-176° C.

10 Una solución de este material en metanol, se acidificó con cloruro de hidrógeno metanólico y la sal resultante se cristalizó de metanol para dar 3.96 g (92.3%) de clorhidrato de 9-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol de punto de fusión 234-236° C, que después de recristalización de metanol fue 235-235.5° C.

Análisis calculado para $C_{13}H_{17}ClN_2O$:

C, 61.77; H, 6.78; Cl, 14.03; N, 11.09

Hallado: C, 61.30; H, 6.85; Cl, 14.11; N, 10.99.

15 Ejemplo 35 8-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol y el clorhidrato del mismo

20 Una mezcla de 6.34 g (0.0207 mol) de 3-benzil-8-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol, etanol al 95% (200 ml) y 1 g de catalizador paladio al 10% en carbón, se hidrogenolizó a una presión inicial de 39.5 libras por pulgada cuadrada durante 8 horas. La mezcla resultante se filtró a través de Celite (tierra de diatomeas) y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se cristalizó de metanol-acetato de etilo para dar 3.24 g (72.4%) de 8-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol de punto de fusión 158-160.5° C.

25 Una solución de la base en metanol se acidificó con clo-



340258

ruro de hidrógeno metanólico y la sal se recrystalizó de agua para dar clorhidrato de 8-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol de punto de fusión 276-276.5° C (descomposición).

Análisis calculado para: $C_{13}H_{17}ClN_2O$:

5 C, 61.77; H, 6.78; N, 11.09; Cl, 14.03.

Hallado: C, 62.03; H, 6.87; N, 11.17; Cl, 14.12.

Ejemplo 36 10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol y el clorhidrato del mismo

Una mezcla de 3-benzil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol (1.66 g; 5.42 mmols), 200 ml de etanol al 95% y - - 0.5 g de catalizador paladio al 10% en carbón, se hidrogenolizó a una presión inicial de 41 libras por pulgada cuadrada durante un período de 7 horas. El catalizador se eliminó por filtración a través de Celite (tierra de diatomeas) y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol como un aceite.

Este aceite se disolvió en metanol y se acidificó con cloruro de hidrógeno metanólico. La sal resultante se cristalizó de metanol-acetato de etilo para dar 1.04 g (75.6%) de clorhidrato de 10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol que después de recristalización adicional de metanol-acetato de etilo tenía un punto de fusión de 236° C.

Análisis calculado para: $C_{13}H_{17}ClN_2O$:

C, 61.77; H, 6.78; N, 11.09; Cl, 14.03.

25 Hallado: C, 61.95; H, 6.49; N, 10.98; Cl, 14.06

340258



2158

Ejemplo 37 Clorhidrato de 7-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino
[4,5-b]indol

Una mezcla de 1.61 g (4.70 mmols) de clorhidrato de 3-benzil-7-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol, 100 ml de etanol al 95% y 200 mg de catalizador paladio al 10% en carbón se hidrogenizó durante un período de 2.75 horas a una presión inicial de 38 libras por pulgada cuadrada. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se cristalizó de metanol para dar 0.782 g de material de punto de fusión 275-277°C y 0.233 g de material de punto de fusión de 278-279°C (85.4% de rendimiento). Este material se recrystalizó de metanol para dar clorhidrato de 7-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol, punto de fusión 275-275.5°C.

Análisis calculado para $C_{13}H_{17}ClN_2O$:

C, 61.77; H, 6.78; N, 11.09; Cl, 14.03.

Hallado: C, 61.83; H, 6.71; N, 10.92; Cl, 13.85, 13.77.

Ejemplo 38 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

Una mezcla de 5.58 g (0.0190 mol) de 3-benzil-9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol, 250 ml de etanol al 95% y catalizador paladio al 10% en carbón, se hidrogenizó en un aparato Parr durante 170 minutos a una presión inicial de 29 libras por pulgada cuadrada. La mezcla de reacción entonces se filtró a través de Celite (tierra de diatomeas) y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo cristalino que se recrystalizó de acetato de etilo para dar 3.36 g (86.7%) de 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexa



41-
340258

hidroazepino[4,5-b]indol, que después de recristalización adicional de acetato de etilo, tenía un punto de fusión de 179-180° C.

Análisis calculado para: $C_{12}H_{13}N_2F$:

C, 70.56; H, 6.41; N, 13.72; F, 9.30

5 Hallado: C, 70.70; H, 6.09; N, 13.60; F, 9.09.

Ejemplo 39 Clorhidrato de 7-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

Una mezcla de 4.84 g (0.0148 mol) de clorhidrato de 3-benzil-7-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol, 200 ml de etano al 95% y 1 g de catalizador paladio al 10% en carbón se hidrogeno-
lizó durante un período de 2.5 horas a una presión inicial de 41 li-
bras por pulgada cuadrada. El catalizador se eliminó por filtración
a través de Celite (tierra de diatomeas) y el filtrado se concentró
bajo presión reducida para dar un residuo cristalino. Este residuo
15 cristalino se recristalizó de metanol para dar un total de 2.64 g
(75.0%) de clorhidrato de 7-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-
b]indol que después de una recristalización adicional de metanol fun-
día a 271° C (descomposición).

Análisis calculado para: $C_{13}H_{17}N_2Cl$:

20 C, 65.95; H, 7.24; N, 11.84; Cl, 14.98.

Hallado: C, 65.93; H, 7.26; N, 11.53; Cl, 14.90.

Ejemplo 40 9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

Una solución de 7.89 g (0.0272 mol) de 3-benzil-9-metil-
1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol en 200 ml de etanol al 95%
25 y 10 ml de ácido acético glacial, se trató con 1 g de catalizador -

-42-
340258



2158

5 paladio al 10% en carbón y se hidrogenizó a una presión inicial de 30 libras por pulgada cuadrada, durante un período de 1.5 horas. La mezcla de reacción entonces se filtró a través de Celite (tierra de diatomeas) y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. Una solución de este residuo en agua se decoloró con carbón activado (Darco G60). La solución se enfrió en un baño de hielo y se alcalinizó con hidróxido de sodio. El producto cristalino resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 5.18 g (95.2%) de 9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol que después de recristalización de cloruro de metileno-metanol, tenía un punto de fusión de 243.5-245° C (descomposición).

Análisis calculado para $C_{13}H_{16}N_2$: C, 77.96; H, 8.05; N, 13.99.

Hallado: C, 77.76; H, 8.38; N, 13.93.

15 Ejemplo 41 7-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

De la manera indicada en Ejemplo 32, se hidrogenizó 3-benzil-7-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol en presencia de un catalizador paladio en carbón, para dar 7-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol.

20 Ejemplo 42 9-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

De la manera indicada en Ejemplo 32, se hidrogenizó 3-benzil-9-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol en presencia de un catalizador paladio en carbón para dar 9-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol.



2158

-43-
340258

Ejemplo 43 9-propoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

De la manera indicada en Ejemplo 32, se hidrogenalizó -
3-benzil-9-propoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol en pre-
sencia de un catalizador paladio en carbón, para dar 9-propoxi-1,2,
5 3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol.

De la manera indicada en Ejemplo 32, se preparan otros -
1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indoles sustituidos a partir de
3-benzil-sustituido 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indoles por
hidrogenolisis en presencia de catalizador metal noble, preferente-
10 mente paladio en un vehiculo. Compuestos representativos así prepa-
rados incluyen: 8-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol;
10-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 7-etil-1,2,3,4,5-
6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 9-propil-1,2,3,4,5,6-hexahidroaze-
pino[4,5-b]indol; 7-propil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol;
15 8-propil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 10-propil-1,2,3-
4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 9-isopropil-1,2,3,4,5,6-hexahi-
droazepino[4,5-b]indol; 7-isopropil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino---
[4,5-b]indol; 9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; - -
7-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 8-fluoro-1,2,3,4,5-
20 6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 10-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidroaze-
pino[4,5-b]indol; 7-etoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol;
8-etoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 10-etoxi-1,2,3,4,
5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 9-isopropoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-
azepino[4,5-b]indol; 8,9-dicloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]
25 indol; 9,10-dicloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 7,8-



340258

difluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 7,8-dibromo-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 8,9-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 9,10-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 7,8-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 7,8-dietoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 7-etoxi-8-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 7-bromo-9-propoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 7-metil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol y semejantes.

Ejemplo 44 3-formil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

Una mezcla de 9.45 ml de anhídrido acético y 3.98 ml de ácido fórmico al 98% se revolvió y se dejó en reposo a 25° C durante 1 hora. La mezcla entonces se enfrió en un baño de hielo y se trató con 5.58 g (0.03 mol) de 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol. A medida que el indol entró en solución, se formó un segundo precipitado. Luego se agregaron 25 ml de éter a la mezcla resultante - que se dejó en reposo en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas y se vertió luego en agua, el sólido así obtenido se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 6.27 g de un producto impuro que funde a 220-221.5° C. La recristalización de este material de metanol-acetato de etilo dió tres recolecciones: - 4.24 g que tiene un punto de fusión de 221-222.5° C; 1.19 g que funde a 220.5-221.5° C y 0.282 g de punto de fusión 219.5-221° C de 3-formil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol (un rendimiento total de 89%). La recristalización de este material de cloruro de metileno-metanol proporcionó 3-formil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

-45-
340258



2158

de punto de fusión 221-222.5° C

Análisis calculado para $C_{13}H_{14}N_2O$: C, 72.87; H, 6.59; N, 13.08

Hallado: C, 72.90; H, 6.74; N, 12.84.

Ejemplo 45 3-acetil-8-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]
indol

5

Una solución de 2 g de 8-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroaze-
pino[4,5-b]indol en 25 ml de piridina y 10 ml de anhídrido acético
se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 20 horas en una
atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua, -
los sólidos se recogieron en un filtro y recristalizaron de metanol-
acetato de etilo para dar 3-acetil-8-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-
azepino[4,5-b]indol.

10

Ejemplo 46 3-propionil-9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,
5-b]indol

15

De la manera indicada en Ejemplo 45, se hizo reaccionar
9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol con anhídrido pro-
piónico en piridina para dar 3-propionil-9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexa-
hidroazepino[4,5-b]indol.

Ejemplo 47 3-acetil-7-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]
indol

20

De la manera indicada en Ejemplo 45, se hizo reaccionar -
7-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol con anhídrido acé-
tico en piridina para dar 3-acetil-7-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroaze-
pino[4,5-b]indol.

-46-
340258-8



2158

Ejemplo 48 3-propionil-9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

5 De la manera indicada en Ejemplo 45, se hizo reaccionar -
9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol con anhídrido pro-
piónico en piridina para dar 3-propionil-9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahi-
droazepino[4,5-b]indol.

Ejemplo 49 3-acetil-9-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5,b]
indol

10 De la manera indicada en Ejemplo 45, se hizo reaccionar -
9-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol, con anhídrido acé-
tico en piridina para dar 3-acetil-9-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroaze-
pino[4,5-b]indol.

Ejemplo 50 3-formil-7-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]in-
dol

15 De la manera indicada en Ejemplo 44, se hizo reaccionar -
7-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol, con anhídrido acé-
tico y ácido fórmico para dar 3-formil-7-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahi-
droazepino[4,5-b]indol.

Ejemplo 51 3-acetil-7,8-dibromo-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,
5-b]indol

20 De la manera indicada en Ejemplo 45, se hizo reaccionar -
7,8-dibromo-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol, con anhídrido
acético en piridina para dar 3-acetil-7,8-dibromo-1,2,3,4,5,6-hexa-
hidroazepino[4,5-b]indol.

-47-
340258



2158

Ejemplo 52 3-acetil-7-metil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino
[4,5-b]indol

5 De la manera indicada en Ejemplo 45, se hizo reaccionar 7-me-
til-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol con anhídrido acé-
tico en piridina para dar 3-acetil-7-metil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahi-
droazepino[4,5-b]indol.

10 De la manera indicada en Ejemplos 44, 45, y 46, pueden pre-
pararse otros 3-acil derivados de los 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino
[4,5-b]indoles sustituidos de Ejemplos 32 al 43, incluyendo los com-
puestos de la lista siguiente al Ejemplo 43, haciendo reaccionar ta-
les compuestos con un reactivo seleccionado de anhídrido acético, an-
hídrido acético y ácido fórmico, anhídrido propiónico o cloruro de -
acetilo, cloruro de propionilo, cloruro de benzoílo o bromuros de los
mismos.

15 Ejemplo 53 3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

20 A una suspensión de 1 g de hidruro de aluminio y litio en -
100 ml de tetrahidrofurano helado, se agregó, mientras se revolvía, -
3-formil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol (1 g; 0.00467 mol).
La mezcla se refluxó durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno,
luego se enfrió en un baño de hielo y se trató sucesivamente con 1 ml
de agua, 1 ml de solución de hidróxido de sodio acuoso al 15% y 3 ml
de agua. La mezcla resultante se revolvió durante 1 hora y se filtró.
Por concentración del filtrado bajo presión reducida dió un sólido,
que se recristalizó de acetato de etilo para dar 0.853 g (91.3%) de
25 3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol de punto de fusión

340258



2158

162-166° C. La recristalización de este material de acetato de etilo dió 3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol de punto de fusión 165.166.5° C.

Análisis calculado para $C_{13}H_{16}N_2$: C, 77.96; H, 8.05; N, 13.99.

5

Hallado: C, 77.69; H, 8.08; N, 13.72.

De la misma manera indicada en Ejemplo 53, la reducción de 3-acetil-8-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol con hidru-
ro de aluminio y litio dió 3-etil-8-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroaze-
pino[4,5-b]indol; la reducción de 3-propionil-9-fluoro-1,2,3,4,5,6-
10 hexahidroazepino[4,5-b]indol dió 3-propil-9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexa-
hidroazepino[4,5-b]indol; la reducción de 3-acetil-7-metil-1,2,3,4,
5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol dió 3-etil-7-metil-1,2,3,4,5,6-he-
xahidroazepino[4,5-b]indol; la reducción de 3-propionil-9-metil-1,2,
15 3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol dió 3-propil-9-metil-1,2,3,4,
5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; la reducción de 3-acetil-9-metoxi-
1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol dió 3-etil-9-metoxi-1,2,3,
4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; la reducción de 3-formil-7-cloro-
1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol, dió 3-metil-7-cloro-1,2,3,
4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; la reducción de 3-acetil-7,8-di-
20 bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol dió 3-etil-7,8-dibro-
mo-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; y la reducción de 3-ace-
til-7-metil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol dió - -
3-etil-7-metil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol.

25

De la misma manera indicada en Ejemplo 53, otros 3-acil de-
rivados de 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indoles sustituidos, -



340258

como se indica aquí, pueden ser convertidos en los correspondientes 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indoles 3-alkil sustituidos.

Ejemplo 54 6-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol y clorhidrato del mismo.

- 5 A una solución helada de 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol (3.73 g; 0.02 mol) en 200 ml de dimetilformamida seca, se agregó mientras se revuelve en una atmósfera de nitrógeno, 0.960 g de una suspensión al 55% de hidruro de sodio en aceite mineral - - - (0.022 mol de hidruro de sodio). Esta mezcla se dejó calentar hasta
- 10 25°C y en reposo durante 2 horas. Luego se enfrió en un baño de hielo y se trató hasta 30 minutos con una solución de yoduro de metilo (1.37 ml; 0.022 mol) en 25 ml de éter. La solución resultante se dejó en reposo durante 18 horas a 25° C. Luego se concentró bajo - presión reducida durante aproximadamente 50 ml y se vertió en agua.
- 15 La mezcla se extrajo cuatro veces con éter, los extractos etéreos se mezclaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre carbonato de potasio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para dar 6-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol como un residuo. Este residuo se volvió a disolver en acetato de etilo y se acidificó con
- 20 cloruro de hidrógeno metanólico y la sal higroscópica resultante se cristalizó de metanol-acetato de etilo para dar 3.19 g (75.3%) de material que se cristalizó de nuevo de metanol-acetato de etilo, para dar clorhidrato de 6-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol de un punto de fusión de 214-215°C.

-507

340258

2158



Análisis calculado para: $C_{13}H_{17}NCl$:

C, 65.95; H, 7.24; N, 11.84; Cl, 14.98.

Hallado: C, 66.35; H, 6.99; N, 11.78; Cl, 14.90.

Ejemplo 55 Clorhidrato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

5

Una solución fría de 7.45 g de 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol en 400 ml de dimetilformamida seca en una atmósfera de nitrógeno, se trató con 1.92 g de una suspensión al 55% de hidruro de sodio en aceite mineral. La mezcla se revolvió a la temperatura ambiente durante 3 horas, luego se enfrió y se trató con una solución de 3.54 ml de yoduro de etilo en 50 ml de éter. La adición tuvo lugar durante un período de 15 minutos. La mezcla entonces se dejó revolviendo a la temperatura ambiente durante unas 18 horas. La mezcla entonces se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se disolvió en 250 ml de agua. La mezcla acuosa se extrajo tres veces con éter y tres veces con cloruro de metileno. Los dos extractos se procesaron separadamente, esto es, se lavaron con salmuera, luego con agua y finalmente se secaron sobre carbonato de potasio, anhidro. Luego, los dos extractos se mezclaron y se concentraron para dar un residuo que se suspendió en 30 g de silica gel y se cromatografió sobre 450 g de silica gel, usando etilamina . 2%-metanol . 58%-acetato de etilo . 50% para elución. Se recogieron fracciones de aproximadamente 150 ml. La primera banda (A) consistía de fracciones 6-9. El producto se hayó en las fracciones 14-21 (banda B). Las fracciones B se mezclaron y se concentraron bajo

10

15

20

25



340258

presión reducida para dar un residuo que se disolvió en acetato de etilo, se enfrió y acidificó con cloruro de hidrógeno metanólico. El precipitado que resultó se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío para dar 7.67 g de material que se recristalizó de metanol y luego tres veces de metanol-acetato de etilo, para dar clorhidrato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol, de punto de fusión 253-254°C (descomposición).

5

Análisis calculado para: $C_{14}H_{19}N_2Cl$:

C, 67.05; H, 7.64; N, 11.17; Cl, 14.14.

10

Hallado: C, 67.10; H, 7.90; N, 11.47; Cl, 14.38.

Ejemplo 56 Clorhidrato de 6-metil-9-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol y clorhidrato de 3,6-dimetil-9-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

15

De la manera señalada en Ejemplo 55, se trató 9-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol con hidruro de sodio y luego con hidruro de metilo, para dar una mezcla de aminas. Esta mezcla se separó por cromatografía sobre sílica gel usando como eluyente una mezcla de dietilamina 2%-metanol 15%-acetato de etilo 83%.

20

Las fracciones 14-24 contenían 3,6-dimetil-9-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol, que se convirtió en su clorhidrato con cloruro de hidrógeno metanólico. La cristalización de esta sal de metanol dió clorhidrato de 3,6-dimetil-9-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol, que tiene un punto de fusión de 270°C (descomposición)

-52-

340258



2158

Análisis calculado para $C_{15}H_{21}ClN_2O$:

C, 64.16; H, 7.54; N, 9.98; Cl, 12.63.

Hallado: C, 64.20; H, 7.73; N, 9.82; Cl, 12.78.

5 Las fracciones 28-49 de la columna cromatográfica contenían 6-metil-9-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol que se convirtió en su clorhidrato con cloruro de hidrógeno metanólico. La cristalización de esta sal de metanol dió clorhidrato de 6-metil-9-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol que tiene un punto de fusión de $272^{\circ}C$ (descomposición).

10 Análisis calculado para: $C_{14}H_{19}ClN_2O$:

C, 63.03; H, 7.18; N, 10.50; Cl, 13.29.

Hallado: C, 62.89; H, 7.25; N, 10.36; Cl, 13.25.

15 Ejemplo 57 6-benzil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol y su clorhidrato y 3,6-dibenzil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

20 De la manera indicada en Ejemplo 55, se hizo reaccionar - 5.59 g de 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol en 300 ml de dimetilformamida con 1.44 g de una suspensión al 55% de hidruro de sodio en aceite mineral y después de reposo durante 3 horas y enfriamiento, con 4.18 g de cloruro de bencilo en 37 ml de éter seco. La mezcla se dejó revolviendo durante 18 horas a la temperatura ambiente, la solución entonces se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se disolvió 300 ml de agua y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se lavaron con agua, se
25 secaron sobre carbonato de potasio y se concentraron bajo presión re-



ducida. El residuo de volvió a disolver en acetato de etilo. Una
 pequeña cantidad de material que cristalizó se recogió por filtra-
 ción. Los licores madre se cromatografiaron sobre 450 g de silica
 gel usando un sistema solvente constituido de dietilamina 2%, -
 5 acetato de etilo . 28% y ciclohexano . 70%. Se recogieron frac-
 ciones de 100 ml. Las fracciones 13-19 contenían un compuesto que
 se hayó ser 3,6-dibenzil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol
 de punto de fusión 85.5-86.5°C.

Análisis calculado para: $C_{26}H_{26}N_2$: C, 85.20; H, 7.15; N, 7.65

10 Hallado: C, 84.80; H, 7.25; N, 7.74.

La columna entonces se eluyó con una mezcla de trimetil
 amina 2% y metanol 98%. Una solución metanólica del produc-
 to obtenido de esta manera, se convirtió en su clorhidrato. La -
 cristalización de esta sal de metanol-acetato de etilo dió clorhi-
 15 drato de 6-benzil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol que tie-
 ne un punto de fusión de 212-213° C.

Análisis calculado para: $C_{19}H_{21}N_2Cl$:

C, 72.95; H, 6.77; N, 8.96; Cl, 11.35.

Hallado: C, 72.51; H, 6.75; N, 9.21; Cl, 11.41.

20 Ejemplo 58 6-propil-9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]
 indol y su clorhidrato

De la manera indicada en Ejemplo 55, se trató 9-fluoro-1,
 2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol por orden, con hidruro de so-
 dio y luego yoduro de propilo para dar 6-propil-9-fluoro-1,2,3,4,5,
 25 6-hexahidroazepino[4,5-b]indol que se recuperó de solución de cloru-



-54-

340258

2158

ro de hidrógeno metanólico como el clorhidrato.

Ejemplo 59 6-isopropil-9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol y su clorhidrato.

5 De la manera indicada en Ejemplo 55, se trató 9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol en dimetilformamida por orden, con hidruro de sodio y luego con yoduro de isopropilo, para dar 6-isopropil-9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol que se recuperó como el clorhidrato.

10 Ejemplo 60 3-formil-6-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

De la manera indicada en Ejemplo 44, se trató 6-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol con anhídrido acético y ácido fórmico para dar 3-formil-6-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol que después de recristalización de cloruro de metileno-metanol tenía un punto de fusión de 125-128.5° C.

15 Análisis calculado para $C_{14}H_{16}ON_2$: C, 73.65; H, 7.06; N, 12.27.

Hallado: C, 73.57; H, 7.05; N, 12.55.

20 De la misma manera, acilando 6-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol con anhídrido acético o propiónico, da los correspondientes 3-acetil- ó 3-propionil-6-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol.

Ejemplo 61 Clorhidrato de 3,6-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

25 A una suspensión fría de 5 g de hidruro de aluminio y litio en 100 ml de tetrahidrofurano en una atmósfera de nitrógeno, se agregó



340258

una solución de 5.07 g de 3-formil-6-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroaze-
pino[4,5-b]indol. La mezcla se reflujo durante 18 horas, luego se
enfrió en un baño de hielo y se descompuso por el agregado por orden
5 de 5 ml de agua, 5 ml de hidróxido de sodio acuoso al 15% y 15 ml de
agua. La mezcla se dejó entonces revolviendo a la temperatura ambien-
te durante aproximadamente una hora y entonces se filtró, el precipi-
tado se lavó con tetrahidrofurano y los lavados y filtrados se mez-
claron y concentraron bajo presión reducida para dar un aceite. -
Este aceite se disolvió en acetato de etilo y se acidificó con clo-
10 ruro de hidrógeno metanólico para dar un sólido que se recuperó por
filtración para dar 3.77 g de clorhidrato de 3,6-dimetil-1,2,3,4,5,
6-hexahidroazepino[4,5-b]indol que después de recristalización de
metanol-acetato de etilo, tenía un punto de fusión de 251-251.5° C.
Análisis calculado para: $C_{14}H_{19}N_2Cl$:

15

C, 67.05; H, 7.64; N, 11.17; Cl, 14.14.

Hallado: C, 67.18; H, 7.70; N, 11.37; Cl, 14.28

Ejemplo 62 3-benzoil-6-metil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroaze-
pino[4,5-b]indol

20

Una solución de 3-benzoil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-
azepino[4,5-b]indol en dimetilformamida, se trató con hidruro de so-
dio y luego con yoduro de metilo para dar 3-benzoil-6-metil-10-meto-
xi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol, que después de varias
recristalizaciones de metanol-cloruro de metileno, tenía un punto de
fusión de 187.5-188° C.



340258

Análisis calculado para: $C_{21}H_{22}N_2O_2$: C, 75.42; H, 6.63; N, 8.38.

Hallado: C, 75.36; H, 6.80; N, 8.36.

Ejemplo 63 3-benzil-6-metil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol y su clorhidrato

5 De la misma manera que en Ejemplo 21, se redujo 3-benzoil-6-metil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol con una solución fría de hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano, la solución se descompuso con hidróxido de sodio y agua y el producto se aisló de manera convencional para dar, después de recristalización

10 ción de acetato de etilo-hexanos Skellysolve B, una mezcla de 3-benzil-6-metil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol y 6-metil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol. Se obtuvo 3-benzil-6-metil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol puro, por cromatografía de esta mezcla sobre silica gel con dietilemina . 2% metanol 15% acetato de etilo 83%. El producto así

15 obtenido se convirtió en su clorhidrato con cloruro de hidrógeno metanólico y cristalizó de metanol-acetato de etilo para dar clorhidrato de 3-benzil-6-metil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol de punto de fusión 246-247.5° C.

20 Análisis calculado para $C_{21}H_{25}N_2OCl$:

C, 70.67; H, 7.06; N, 7.85; Cl, 9.94

Hallado: C, 70.49; H, 7.45; N, 7.78; Cl, 10.03.

Ejemplo 64 Clorhidrato de 6-metil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

25 De la manera indicada en Ejemplo 32, se hidrogenolizó clor



5 hidrato de 3-benzil-6-metil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino [4,5-b]indol con catalizador paladio al 10% en carbón a 47 libras - por pulgada cuadrada durante una duración de 4 horas. El producto se recristalizó varias veces de metanol para dar clorhidrato de 6-me
 5 til-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol de punto de fusión 276.5-278°C.

Análisis calculado para $C_{14}H_{19}N_2OCl$:

C, 63.03; H, 7.18; N, 10.50, Cl, 13.29.

Hallado: C, 62.93; H, 7.36; N, 10.52; Cl, 13.35.

10 Ejemplo 65 Clorhidrato de 6-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

A. 3-benzoil-6-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol
 15 Revolviendo una solución de 3-benzoil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino [4,5-b]indol (177.0 g) en 2 galones de dimetilformamida seca en una atmósfera de nitrógeno, se agregó 28.2 g de una suspensión al 57.1% de hidruro de sodio en aceite mineral. La mezcla se revolvió durante 2 horas a la temperatura ambiente y luego se enfrió en un baño de hielo. A la mezcla de reacción, se agregó entonces gota a gota, durante 20 minutos, 41.8 ml de yoduro de metilo. La mezcla resultante se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 18 horas. La dimetil-
 20 formamida entonces se eliminó con ayuda de un evaporador rotatorio a 7 mm de presión a una temperatura entre 55-60° C. El residuo se suspendió en 3 litros de agua y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos se lavaron con agua, se secaron sobre carbonato de potasio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para dar un -
 25



-58-

340258

2158

aceite. Este aceite se disolvió en 700 ml de benceno y la solución resultante se concentró hasta sequedad para dar un residuo oleoso, 3-benzoil-6-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol. El aceite residual se usó sin purificación para la preparación de 3-benzil-6-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol.

B. 3-benzil-6-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

Una solución del 3-benzoil-6-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol impuro, anterior, en 1 litro de tetrahidrofurano, se agregó lentamente bajo nitrógeno a una suspensión helada de 145 g de hidruro de aluminio y litio en 7 litros de tetrahidrofurano, mientras se revolvió. La mezcla resultante se calentó lentamente hasta la temperatura de reflujo y se reflujo durante 18 horas. Entonces se enfrió en un baño de hielo y se trató sucesivamente con agua (145 ml gota a gota), 145 ml de hidróxido de sodio acuoso al 15% y 435 ml de agua. Esta mezcla se revolvió durante aproximadamente 30 minutos y se filtró. El sólido se lavó bien con tetrahidrofurano y el filtrado original y lavados mezclados se concentraron bajo presión reducida. El aceite residual se disolvió en 1 litro de benceno y esta solución se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar 3-benzil-6-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol.

C. Clorhidrato de 6-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol

El 3-benzil-6-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol anterior, en 1.5 litros de etanol al 95%, 50 ml de ácido acético

glacial y 20 g de catalizador paladio al 10% en carbón, se hidrogenolizó en un aparato Parr durante 1.5 horas. El catalizador entonces se separó por filtración al vacío a través de Celite (tierra de diatomeas) y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Una -
5 solución del residuo en agua se lavó con éter, se enfrió en un baño de hielo y se alcalinizó con hidróxido de sodio acuoso al 50%. Esta mezcla se extrajo tres veces con cloroformo, los extractos clorofórmicos se mezclaron, se lavaron con agua, se secaron sobre carbonato de potasio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para dar
10 un residuo. El residuo se disolvió en metanol, la solución se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con cloruro de hidrógeno metanólico. Por cristalización de esta sal de metanol-acetato de etilo se obtuvieron tres recolecciones de clorhidrato de 6-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 68.4 g de punto de fusión 214-216°C; -
15 31.2 g de punto de fusión 216°C; y 11.1 g de punto de fusión de 214-215.5°C. El rendimiento total fue 76.8%. Este compuesto fue idéntico al clorhidrato de 6-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol preparado en Ejemplo 54.

De la manera señalada en Ejemplo 65, Parte A, puede alqui-
20 larse 3-acil sustituido 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indoles (por ejemplo, aquellos de Ejemplos 45-52), tratando estos compuestos en dimetil- o dietilformamida en presencia de hidruro de sodio con yoduros o bromuros de metilo, etilo, propilo o isopropilo. Los compuestos representativos así obtenidos incluyen: 3-propionil-
25 6-metil-9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-propio-

340258



nil-6-etil-9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-acet
 til-6-propil-7-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; 3-ace
 til-6-isopropil-7-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; -
 3-propionil-6,9-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; -
 5 3-propil-6-etil-9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol; -
 3-acetil-6-etil-9-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indol;
 3-acetil-6-isopropil-9-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]in
 dol; 3-formil-6-metil-7-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]in
 dol; 3-formil-6-propil-7-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]-
 10 indol; 3-acetil-6-metil-7,8-dibromo-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,
 5-b]indol; 3-acetil-6,7-dimetil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepi
 no[4,5-b]indol; 3-acetil-6-etil-7-metil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahi
 droazepino[4,5-b]indol; 3-formil-6-isopropil-7-cloro-1,2,3,4,5,6-he
 xahidroazepino[4,5-b]indol; y semejantes.

15 De la manera dada en Ejemplo 65, Parte B, los 3-acil-6-al
 quil sustituidos 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indoles, así ob
 tenidos pueden reducirse con hidruro de aluminio y litio, generalmente
 en tetrahidrofurano, para dar los correspondientes 3,6-dialquil sus
 tituidos 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b]indoles tales como por
 20 ejemplo: 3-propil-6-metil-9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,
 5-b]indol; 3-propil-6-etil-9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,
 5-b]indol; 3-etil-6-propil-7-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino-
 [4,5-b]indol; 3-etil-6-isopropil-7-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepi
 no[4,5-b]indol; 3-propil-6,9-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,
 25 5-b]indol; 3-propil-6-etil-9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-

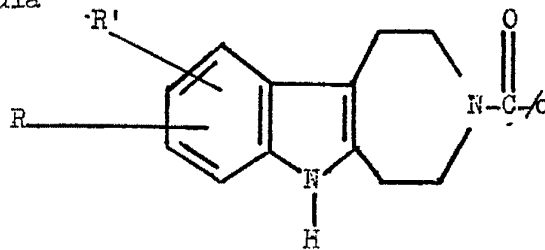


b]indol; 3,6-dietil-9-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-
 azepino [4,5-b]indol; 3-etil-6-isopropil-9-metoxi-1,2,
 3,4,5,6-hexahidroazepino [4,5-b] indol; 3,6-dimetil-
 7-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino [4,5-b]indol; 3-
 metil-6-propil-7-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino
 [4,5-b]indol; 3-etil-6-metil-7,8-dibromo-1,2,3,4,5,6-
 hezahidroazepino [4,5-b]indol; 3-etil-6,7-dimetil-9-
 cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino [4,5-b]indol; 3,6-
 dietil-7-metil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino
 [4,5-b]indol; 3-metil-6-isopropil-7-cloro-1,2,3,4,5,6-
 hexahidroazepino [4,5-b]indol y semejantes.

 N O T A . -

La presente patente de invención, comprende las
 siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la producción de 1,2,3,
 4,5,6-hexahidroazepino [4,5-b] indoles y derivados de la
 fórmula



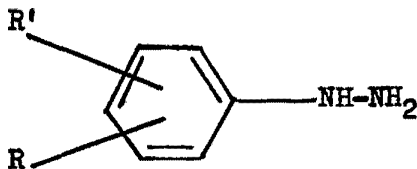
III

en donde ϕ es fenilo y en donde R y R' son selecciona-
 dos del grupo constituido por hidrógeno, alcoxi y al -
 quilo, conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, inclusi-
 ve, y halógeno, caracterizado porque consiste en:

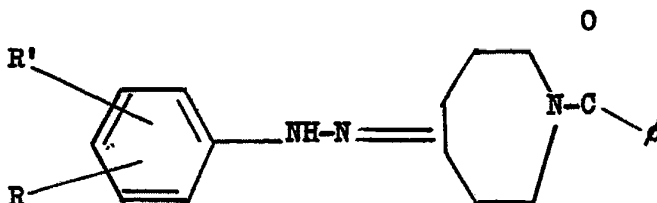


340258

calentar una fenihidrazina de la fórmula I:

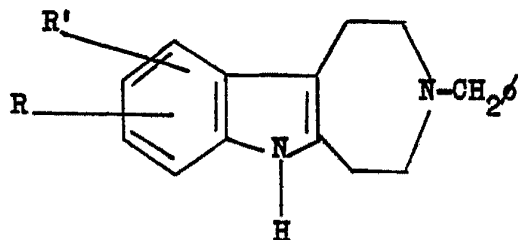


en donde R y R' tienen el significado anterior con 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona, para obtener la correspondiente fenilhidrazona de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona de fórmula II:



en donde R, R' y β tienen el mismo significado que anteriormente; y calentar este compuesto con ácido fórmico para obtener el correspondiente 3-benzoil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino [4,5-b] indol de fórmula III anterior.

2.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el producto final III es reducido con un hidruro de metal para dar el correspondiente 3-benzil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino [4,5-b] indol de la fórmula IV:





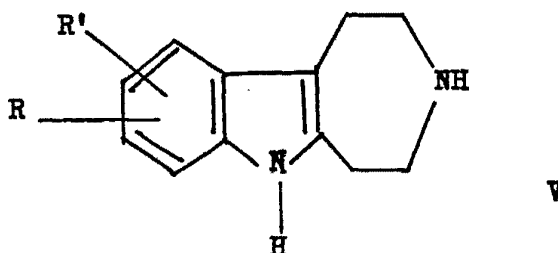
340258 = 8

en donde ϕ es fenilo y en donde R y R' son seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alcoxi y alquilo conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive, y halógeno.

5

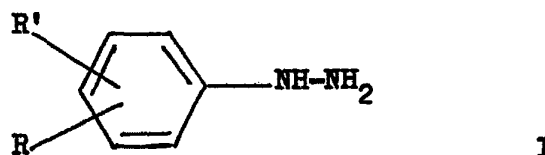
3.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, para la producción de un compuesto de la fórmula V:

10



en donde R y R' son seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alcoxi y alquilo, conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono inclusive, y halógeno, caracterizado porque consiste en: calentar una fenilhidrazina de fórmula I:

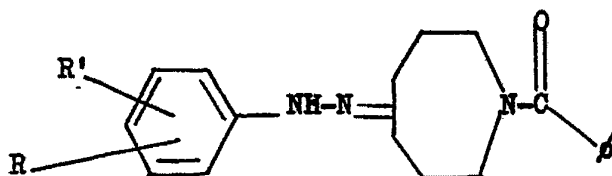
15



en donde R y R' tienen el significado anterior con 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona para obtener la correspondiente fenilhidrazona de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona de fórmula II:

20

340258

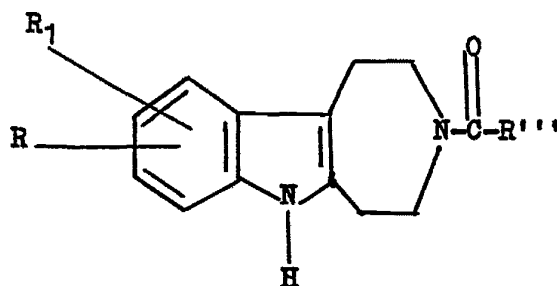


II

5 en donde R, R' y ϕ tienen el mismo significado que anteriormente; calentar este compuesto con ácido fórmico para obtener el correspondiente 3-benzoil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino [4,5-b] indol III; tratar el compuesto III con un hidruro de metal para obtener el correspondiente
10 3-benzil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino [4,5-b]indol IV; hidrogenolizar IV en presencia de un catalizador para obtener el compuesto de fórmula V.

15 4.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque el catalizador de hidrogenolisis es paladio suspendido en carbón.

5.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, para la producción de un compuesto de fórmula VI:



IV

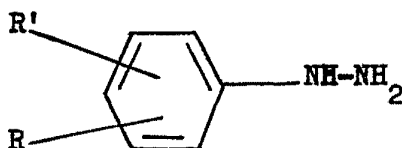
25 en donde R y R' son seleccionadas del grupo constituido

8 MAR 1958



por hidrógeno, alcoxi y alquilo conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive, y halógeno; y en donde R''' es seleccionada del grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo y fenilo, caracterizado porque consiste en calentar una fenilhidrazina de fórmula I:

5

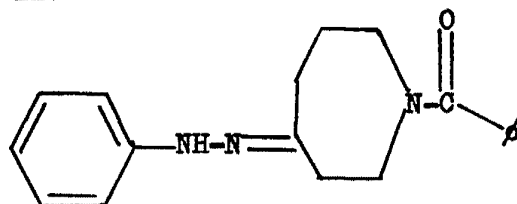


10

I

en donde R y R' tienen el significado anterior con l-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona para obtener la correspondiente fenilhidrazona de l-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona de fórmula II:

15



II

en donde R y R' y phi tienen el mismo significado que anteriormente; calentar el compuesto II con ácido fórmico para obtener el correspondiente 3-benzoil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino [4,5-b]indol III; tratar el compuesto III con hidruro de metal para obtener el correspondiente 3-benzil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino [4,5-b]indol IV; hidrogenolizar IV en presencia de un catalizador metal noble, para obte

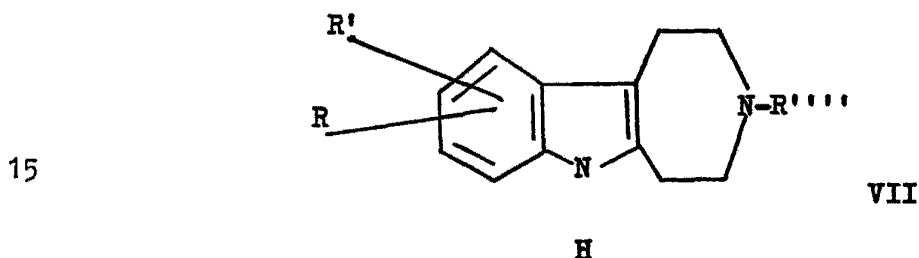
20

25

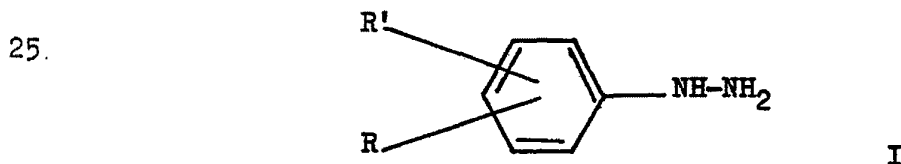


ner el correspondiente 1,2,3,4,5,6-hexahidrozepino
[4,5-b]indol (V); y acetilar el compuesto V con un reac
tivo acetilante seleccionado del grupo constituido por
anhidrido benzóico, anhídrido acético, anhídrido acético
5 y ácido fórmico, anhídrido propiónico y cloruros y bromu
ros de acetilo, propionilo y benzóilo, para obtener el
compuesto de fórmula VI.

6.- Procedimiento según las reivindicaciones
anteriores y especialmente para la producción de 3-alkuil-
10 1,2,3,4,5,6-hexahidrozepino [4,5-b]indol de fórmula VII:



en donde R y R' son seleccionados del grupo constituido
por hidrógeno, alcoxi y alquilo, conteniendo de 1 a 3 áto
20 mos de carbono, inclusive, y halógeno; en donde R'''' es
seleccionado del grupo constituido por metilo, etilo, pro
pilo y benzilo, caracterizado porque consiste en: calen
tar una fenilhidrazina de la fórmula I:



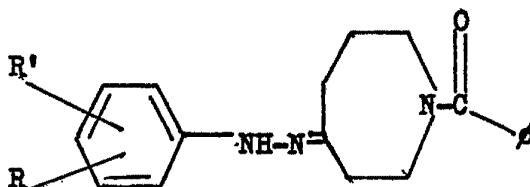
en donde R y R' tienen el significado anterior con l-

340258²¹⁵⁸
8 MAY 1960



benzoilhexahidro-4H-azepin-4-ona para obtener la correspon
diente fenilhidrazona de 1-benzoilhexahidro-4H-azepin-4-
ona de fórmula II:

5



II

10

15

20

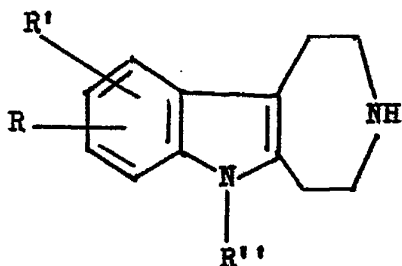
25

en donde R y R' tienen el mismo significado que anterior-
mente y en donde ϕ es fenilo; calentar II con ácido fórmico
para obtener el correspondiente 3-benzoil-1,2,3,4,5,6-
hexahidroazepino [4,5-b]indol III; reducir el compuesto III
con un hidruro metálico para obtener el 3-benzil-1,2,3,4,
5,6-hexahidroazepino [4,5-b]indol IV; hidrogenolizar IV en
presencia de un catalizador metal noble, para obtener el
correspondiente 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino [4,5-b] indol
(V); y acilar el compuesto V con un reactivo acilante selec
cionado del grupo constituido por anhídrido benzóico, anhi
drido acético, anhídrido acético y ácido fórmico, anhídrido
propiónico, cloruros y bromuros de acetilo, propionilo y
benzoílo, para obtener el correspondiente 3-acil-1,2,3,4,
5,6-hexahidroazepino [4,5-b] indol VI y reducir VI con un hi
druo de metal para obtener el compuesto VII anterior.

7.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, para la producción de un 6-alkil-1,2,3,4,5,6-he
xahidroazepino [4,5-b] indol (VIII):

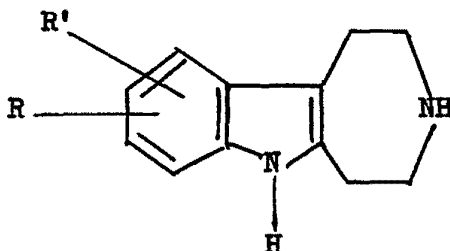
340258

2158



VIII

5 en donde R y R' son seleccionadas del grupo constituido por hidrógeno, alcoxi y alquilo conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive y halógeno y en donde R'' es seleccionada del grupo constituido por alquilo conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive, y bencilo, caracterizado porque consiste en: alquilar un compuesto de
10 fórmula V:



V

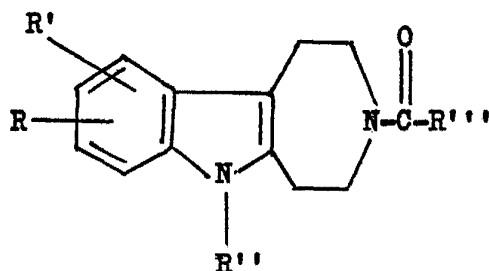
15

en donde R y R' son como se define anteriormente, con un reactivo seleccionado del grupo constituido por bromuros y yoduros de alquilo en donde el grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive, y cloruro y bromuro de bencilo, en presencia de una base, para obtener el compuesto VIII anterior.

20

8.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, para la producción de 3-acil-6-alquil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino [4,5-b] indol de la fórmula IX:
25

340258



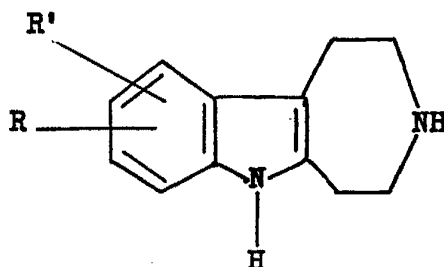
IX

5

en donde R y R' son seleccionadas del grupo constituido por hidrógeno, alcoxi y alquilo, conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive y halógeno, en donde R'' es seleccionada del grupo constituido por alquilo, conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive, y bencilo; y en donde R''' es seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo y fenilo, caracterizado porque consiste en: tratar un 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b] indol de la fórmula V:

10

15



V

20

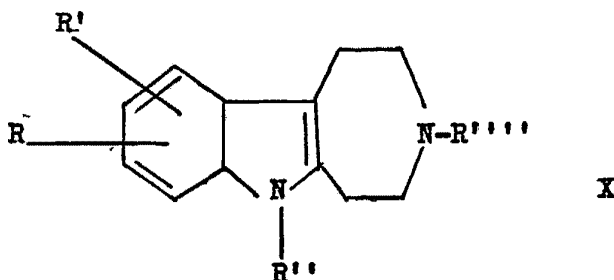
en donde R y R' son como se definió anteriormente, con un reactivo seleccionado del grupo constituido por bromuros y yoduros de alquilo en donde el grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive, y cloruro y bromuro de bencilo, en presencia de una base para obtener el correspondiente 6-alkil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino[4,5-b] indol (VIII); y acilar el compuesto VIII con un reactivo

25



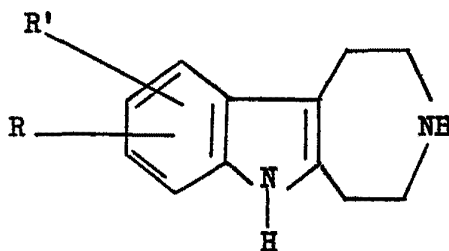
5 acilante, seleccionado del grupo constituido por anhídrido benzóico, anhídrido acético, anhídrido acético y ácido fórmico, anhídrido propiónico, cloruros y bromuros de acetilo, propionilo y benzilo, para obtener el producto del compuesto IX anterior.

9.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, para la producción de un 3,6-dialquil-1,2,3,4,5,6-hexahidrozepino [4,5-b] indol de la fórmula X:



en donde R y R' son seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alcoxi y alquilo conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive y halógeno; en donde R'' es seleccionada del grupo constituido de alquilo conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive, y benzilo; y en donde R''' es seleccionado del grupo constituido por metilo, etilo, propilo y benzilo, caracterizado porque consiste en: alquilar un compuesto de la fórmula V:

20

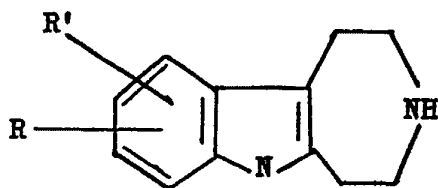




340258

en donde R y R' son como se definió anteriormente con un reactivo seleccionado del grupo constituido por bromuros y yoduros de alquilo en los cuales el grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive y cloruro y bromuro de benzilo en presencia de una base para obtener el correspondiente 6-alquilo-1,2,3,4,5,6-hexahidrozepino [4,5-b] indol (VIII); acilar el compuesto VIII con un reactivo acilante, seleccionado del grupo constituido por anhídrido benzóico, anhídrido acético, anhídrido acético y ácido fórmico, anhídrido propiónico, cloruros y bromuros de acetilo, propionilo y benzoilo para obtener el correspondiente 3-acil-6-alquil-1,2,3,4,5,6-hexahidrozepino [4,5-b] indol IX; y tratar IX con un hidruro de metal para obtener el compuesto X anterior.

10.- Procedimiento para la producción de 6-alquil-1,2,3,4,5,6-hexahidrozepino [4,5-b] indol de la fórmula VIII:



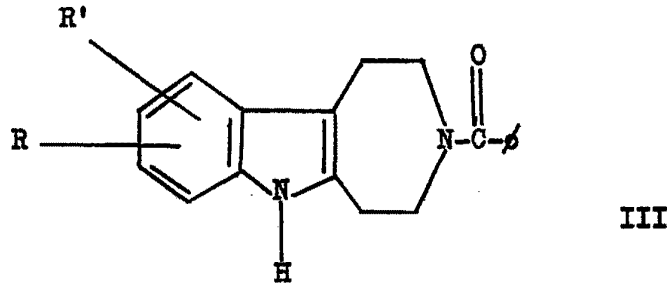
VIII

R''

en donde R y R' son seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alcoxi y alquilo, conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive y halógeno, en donde R'' es se -

340258

leccionado del grupo constituido por alquilo, conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive y benzilo, caracterizado porque consiste en: alquilar un 3-benzoil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino [4,5-b]indol de la fórmula III:



en donde R y R' son como se define anteriormente y ϕ significa fenilo, con un agente seleccionado del grupo constituido por bromuros y yoduros de alquilo en donde el grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono inclusive y cloruro y bromuro de benzilo, en presencia de una base, para obtener el correspondiente 3-benzoil-6-alquil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino [4,5-b]indol; tratar este compuesto con un hidruro de metal para obtener el correspondiente 3-benzil-6-alquil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino [4,5-b]indol; e hidrogenolizar este compuesto en presencia de un catalizador metal noble para obtener el compuesto VIII anterior.

11.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque el compuesto de fórmula III es 3-benzoil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino [4,5-b]

340258



indol; el reactivo alquilante es yoduro de metilo, el hidruro de metal usado es hidruro de aluminio y litio y el catalizador es paladio en carbón y el producto final es por lo tanto, 6-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-azepino [4,5-b] indol.

5

12.- Procedimiento para la producción de 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino [4,5-b] indoles y derivados.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de setenta y tres hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid, a 8 de Mayo de 1967.

C. F. P. 1073
P. F.