

(I),

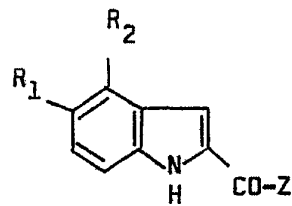
5 en la que R_1 y R_2 significan hidrógeno, un radical alcoholo inferior, un átomo de halógeno o conjuntamente el puente -
-CH=CH-CH=CH-, pero no debiendo R_1 y R_2 ser simultáneamente hidrógeno, y en el caso en que R_2 signifique un átomo de ha
lógeno o un radical alcoholo, R_1 puede también ser alcoxi -
para su utilización para preparados farmacéuticos con efec-
10 to de disminución del azúcar en la sangre.

Como radical alcoholo o alcoxi inferior se entien
de, dentro del marco de esta solicitud, un radical con 1 a 5
especialmente 1 a 2, átomos de carbono; Halógeno debe signifi-
ficar flúor, cloro o bromo, prefiriéndose cloro y bromo.

15 Aparte de los compuestos mencionados en los Ejem-
plos por el procedimiento objeto del invento se obtienen to-
das las sustancias que tienen cualquier combinación posible
de los sustituyentes mencionados en los Ejemplos.

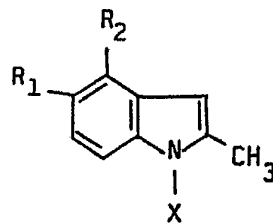
Los compuestos arriba mencionados pueden ser prepa
rados de acuerdo con los procedimientos habituales en la bi-
20 bliografía, pero preferiblemente,

a) tratando con agentes reductores apropiados a derivados de
indol de la fórmula general II



(II),

5 en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba mencionados
y Z representa un grupo hidroxilo, alcoxi o aciloxi, un átomo
de halógeno o un átomo de hidrógeno; o
b) tratando con agentes oxidantes apropiados a derivados de
indol de la fórmula general III



10 (III),

15 en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados y
 X representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector,
después de lo cual, eventualmente, se separa el grupo protec-
tor X y/o se transforma un derivado del hidroximetilindol, -
eventualmente formado en primer término en el compuesto hidro-
ximetílico libre.

Como grupo protector X entra en consideración por
ejemplo un radical acilo.

20 Los compuestos de partida de la fórmula II pueden
obtenerse de manera conocida, especialmente de acuerdo con la
llamada "síntesis de Reissert" o con la "síntesis de Fischer",



habiéndose de transformar eventualmente los ácidos carboxílicos o ésteres formados en primer término, de acuerdo con métodos usuales, en cloruros o anhídridos de ácido o en aldehidos.

5 Como agentes reductores se utilizan preferiblemente hidruros metálicos complejos, tales como por ejemplo hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y aluminio, borohidruro de sodio, pero también diborano, mientras que la reducción con metales (por ejemplo con sodio de acuerdo con Bouveault-Blanc) es menos apropiada. Los compuestos de la fórmula I, si no contienen ningún halógeno en calidad de R_1 y/o de R_2 , se pueden preparar también por hidrogenación catalítica.

15 Los compuestos de partida de la fórmula III pueden obtenerse de acuerdo con muchos procedimientos desarrollados para la síntesis de derivados de indol; son apropiados especialmente los métodos de acuerdo con Fischer, de acuerdo con Madelung o de acuerdo con Bischler.

20 Como agente oxidante es apropiado, entre otros, de modo especial tetraacetato de plomo en ácido acético glacial; el derivado acetílico formado en primer término puede ser saponificado con álcalis. También con un halógeno, preferiblemente con bromo, puede ser transformado el grupo metilo, pasando por un compuesto halogenado formado de modo intermedio, en el grupo hidroximetilo.

25 Como preparados que disminuyen el azúcar en la sangre de acuerdo con el invento, entran en consideración todas las formas de administración por vía oral y por vía parenteral usuales, por ejemplo tabletas, cápsulas, grageas, jarabas, so-



luciones, suspensiones, gotas, supositorios, etc. Para este fin se mezcla la sustancia activa con sustancias excipientes sólidas o líquidas y se las lleva a continuación a la forma deseada. Sustancias excipientes sólidas son, por ejemplo, almidón, lactosa, mannita, metilcelulosa, talco, ácido silícico altamente disperso, ácidos grasos de alto peso molecular (tales como ácido esteárico), gelatina, agar-agar, fosfato de calcio, estearato de magnesio, grasas animales y vegetales, polímeros sólidos de alto peso molecular (tales como polietilenglicoles). Preparados apropiados para la administración por vía oral pueden contener en caso deseado sustancias saporíferas y edulcorantes.

Las nuevas sustancias obtenidas por el procedimiento de acuerdo con el invento son explicadas en los siguientes Ejemplos.

15

EJEMPLO 1

5-metoxi-4-metil-2-hidroxi-metil-indol

En un matraz de tres bocas de 500 ml, con agitador, embudo de goteo y refrigerante de reflujo (con tubo con cloruro de calcio) se introducen 50 ml de éter absoluto y 0,8 g de hidruro de litio y aluminio. A esto se añade gota a gota a la temperatura ambiente, con agitación, la solución de 4,65 g de éter etílico de ácido 5-metoxi-4-metilindol-2-carboxílico en 150 ml de éter absoluto durante un espacio de tiempo de aproximadamente 30 minutos. Después de ello se calienta a reflujo durante 1 hora; después del enfriamiento se añaden gota a gota lentamente 15 ml de agua, luego se filtran con succión los com

25



puestos inorgánicos y se lavan bien con éter. Las soluciones en éter reunidas son secadas con sulfato de magnesio y concentradas por evaporación hasta sequedad. Finalmente el producto es recristalizado en tolueno utilizando carbón activo. El rendimiento es de 3,4 g (=89% de la teoría); el punto de fusión es de 133-135°C.

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos: 4-metil-2-hidroxi-metil-indol, punto de fusión 68-70°C (en tetrahidrofurano).

10 5-etil-2-hidroxi-metil-indol, punto de fusión 96-98°C (en tolueno)

4-cloro-2-hidroxi-metil-indol, punto de fusión 69-70°C (en tetracloruro de carbono)

5-bromo-2-hidroxi-metil-indol, punto de fusión 112-116°C (en tolueno)

15 2-hidroxi-metil-3H-bencofurindol, punto de fusión 131-133°C (en tolueno)

5-etoxi-4-metil-2-hidroxi-metil-indol, punto de fusión 152-154°C (en tolueno).

EJEMPLO 2

20 5-cloro-4-metil-2-hidroxi-metil-indol

En un matraz de tres bocas de 1 litro, con agitador, embudo de goteo y refrigerante de reflujo (con tubo con cloruro de calcio) se introducen 240 ml de tetrahidrofurano absoluto y 3,5 g de hidruro de litio y aluminio. A esto se añade gota a gota a la temperatura ambiente con agitación, lentamente, la solución de 6,5 g de ácido 5-cloro-4-metil-indol-2-carboxílico



co en 100 ml de tetrahydrofurano absoluto y a continuación se
caliente durante 2 horas a 50°C. Después del enfriamiento se
añaden gota a gota, muy lentamente y con cuidado, 4,7 ml de -
agua, se filtran con succión los compuestos inorgánicos y se
5 lavan a fondo posteriormente con tetrahydrofurano. Las solucio
nes reunidas son concentradas, el residuo oleoso es disuelto
en un poco de éter, es mezclado con ligroína y llevado a cris
talización mediante trituración con una varilla de vidrio. De
este modo se obtienen 3,6 g (= 59% de la teoría) de 5-cloro-
10 4-metil-2-hidroxi-metil-indol, que puede ser recristalizado en
tolueno (con utilización de carbón activo). El punto de fusión
es de 108°C.

EJEMPLO 3

4,5-dimetil-2-hidroxi-metil-indol

15 10,0 g de éster etílico de ácido 4,5-dimetilindol-2-
carboxílico son reducidos de igual manera con 6,1 g de hidruro
de litio y aluminio en 550 ml en total de tetrahydrofurano -
(THF), de la misma manera que se describe en el Ejemplo 2. Des
pués de la evaporación del THF se recristaliza el residuo en
20 acetato de etilo. Se obtiene un rendimiento de 3,2 g (= 40% de
la teoría). La sustancia funde a 159°C.

De manera análoga, se obtiene 5-metil-2-hidroxi-metil-
indol punto de fusión 94-95°C (en tolueno).

EJEMPLO 4

4-cloro-2-hidroxi-metil-indol

25 3,6 g de 4-cloroindol-2-carbaldehído, disueltos en

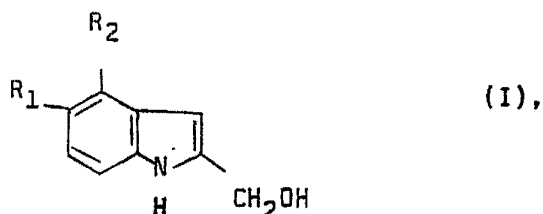


en 200 ml de éter absoluto, son reducidos con 1,0 g de hidruro de litio y aluminio en 50 ml adicionales de éter absoluto de acuerdo con el modo de trabajo que se describe en el Ejemplo 1, y son tratados también de manera análoga al Ejemplo 1. El producto bruto obtenido mediante evaporación del éter es recristalizado en tetracloruro de carbono utilizando carbón activo. El rendimiento es de 2,6 g (= 71% de la teoría); el punto de fusión es de 68 a 70°C.

N O T A

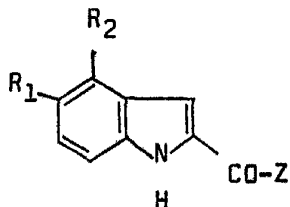
Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de indol que disminuyen el azúcar en la sangre de la fórmula general I



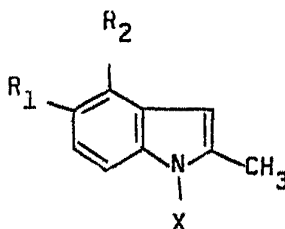
en la que R_1 y R_2 significan hidrógeno, un radical alcohilo inferior, un átomo de halógeno o conjuntamente el puente - - -CH=CH-CH=CH-, pero no debiendo R_1 y R_2 ser simultáneamente hidrógeno, y en el caso en que R_2 signifique un átomo de halógeno o un radical alcohilo, R_1 puede ser también alcoxi, caracterizado porque a) se trata con agentes reductores apropiados a derivados de indol de la fórmula general II





(II),

5 en la que R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados y Z representa un grupo hidroxilo, alcoxi o aciloxi, un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno; o b) se trata con agentes oxidantes apropiados a derivados de indol de la fórmula general III



(III),

10

en la que R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, y X representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector, después de lo cual, eventualmente, se separa el grupo protector X y/o se transforma un derivados del hidroximetilindol, formado eventualmente en primer término en el compuesto hidroximetílico libre.

15

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE INDOL QUE DISMINUYEN EL AZUCAR EN LA SANGRE".

20

Tal como se describe y reivindica en la presente Me-





moria Descriptiva, que consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 NOV. 1974

Juan

~~10~~