

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

RAN 4081/68-000

ES	(11) NUMERO	A1
	(31) 435.969	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	

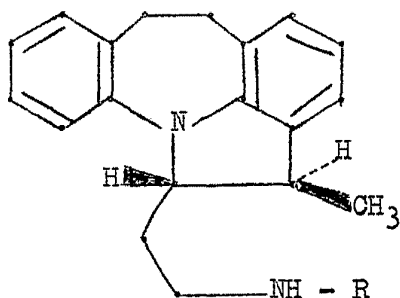
PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
13207/74	25 Marzo 1974 y completada el 11 Marzo 1975	Inglaterra
(17) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D//A61K	
(64) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DERIVADOS DE INDOLO BENZOPINOLINOL"		
CONCEDIDA		
(71) SOLICITANTE (ES)		29 NOV. 1976
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
BASILEA (Suiza)		
(72) INVENTOR (ES)		
Basil Heath-Brown		
(73) TITULAR (ES)		
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.		
(74) REPRESENTANTE		
D. JAIME ISERN CUYAS, Asente Oficial de la Propiedad Industrial		

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a compuestos de la fórmula general

5.



(I)

10.

en la que

R representa un grupo metílico o etílico, y a sus sales de adición de ácido.

15.

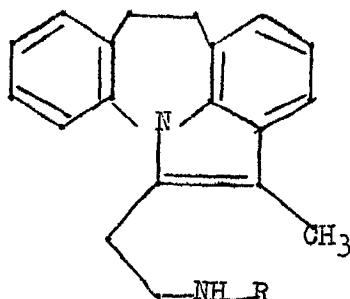
Estos compuestos y sales poseen una interesante actividad antidepresiva que no va acompañada de efectos secundarios catalépticos indeseables. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia pueden utilizarse, por consiguiente, como agentes antidepresivos. Las sales de adición de ácido no aceptables en farmacia de los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en los compuestos de la fórmula I o en sales de adición de ácido respectivas aceptables en farmacia.

20.

Según el procedimiento proporcionado por el presente invento, los derivados de indolobenzacepina antes citados (o sea, los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido) se preparan mediante un procedimiento que se caracteriza porque se reduce un compuesto de la fórmula general

25.

5.



(II)

en la que

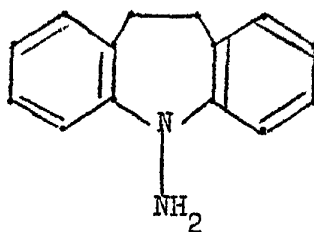
R tiene el significado antes indicado,

10. y porque, si se desea, se convierte un compuesto obtenido de la fórmula I en una sal de adición de ácido.

15. La reducción de un material de partida de la fórmula II se lleva a cabo, de preferencia, utilizando sodio en una mezcla de tetrahidrofurano y amoníaco líquido. Pueden utilizarse reducciones acídicas, por ejemplo, utilizando zinc y ácido clorhídrico, pero en estos casos se obtienen, por lo general, rendimientos inferiores.

Los materiales de partida de la fórmula II pueden prepararse según dos métodos.

20. En un método se hace reaccionar primero N-aminoiminodibencilo de la fórmula

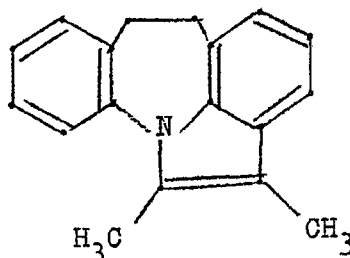


(IV)

25.

o una sal de adición de ácido respectiva con metil-etil-cetona para obtener un compuesto de la fórmula

5.

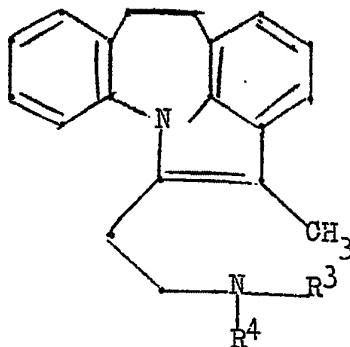


(V)

- Esta reacción se lleva a cabo, apropiadamente, en un disolvente orgánico inerte, tal como un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, etanol y similares, a presión normal y a temperatura elevada. Es conveniente efectuar esta reacción a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional o a una temperatura próxima a ésta. Cuando se utiliza en la reacción una sal de adición de ácido de N-amino-iminodibencilo se prefiere un haluro de hidrógeno, particularmente el clorhidrato. Cuando la reacción se lleva a cabo utilizando el propio N-amino-iminodibencilo se prefiere incluir en la mezcla reaccional un ácido, particularmente un ácido halohídrico y especialmente ácido clorhídrico.
- 10.
- 15.
- 20.

En la etapa siguiente se convierte el compuesto de la fórmula V en un compuesto de la fórmula general

25.



(VI)

en la que

R^3 y R^4 representan, ambos, un grupo metílico o
ambos representan un grupo etílico o

R^3 representa un grupo metílico o etílico

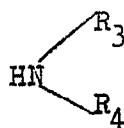
5.

y

R^4 representa un grupo bencílico,

mediante reacción con formaldehído y una amina de la fórmula general

10.



(VII)

en la que

R^3 y R^4 tienen el significado antes indicado.

Esta reacción se lleva a cabo bajo las condiciones de una reacción Mannich modificada según Thesing y Semmler (Annalen, 680, 1964, 52).

15.



Los materiales de partida de la fórmula II se obtienen a partir de los compuestos de la fórmula VI separando el sustituyente designado con R^4 . Esto puede llevarse a cabo, cuando R^4 representa un grupo bencílico, mediante hidrogenación catalítica. Los catalizadores de hidrogenación apropiados para esta finalidad son los catalizadores de paladio, por ejemplo carbón paladiado. La hidrogenación catalítica se lleva a cabo, convenientemente, en un alcohol inferior (por ejemplo metanol o etanol), si bien puede utilizarse también cualquiera otro disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la hidrogenación catalítica. Es ventajoso llevar a cabo la hidrogenación catalítica a la temperatura del ambiente y a la

25.

- presión atmosférica. Cuando R⁴, en los compuestos de la fórmula VI, representa un grupo metílico o etílico, este grupo puede separarse mediante reacción con un éster de alquilo inferior de ácido halofórmico, de preferencia
5. cloroformato de etilo, y tratamiento del uretano resultante con un hidróxido de metal alcalino. La reacción con un éster de alquilo inferior de ácido halofórmico se lleva a cabo, convenientemente, utilizando un exceso de dicho éster y en presencia de un disolvente orgánico como un
10. hidrocarburo aromático, por ejemplo benceno, tolueno, o-, m o p-xileno). Sin embargo puede utilizarse también cualquier otro disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción. Esta reacción se lleva a cabo, preferentemente, a una temperatura elevada, particularmente
15. a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional o a una temperatura próxima a ésta. Luego se trata el uretano resultante con un hidróxido de metal alcalino de igual modo que se ha descrito antes en conexión con el tratamiento de un uretano de la fórmula III, para obtener un
20. material de partida deseado de la fórmula II.

- El segundo método para la preparación de los materiales de partida de la fórmula II comprende hacer reaccionar N-amino-imino-dibencilo de la fórmula IV anterior o, de preferencia, una sal de adición de ácido respectiva, tal como el clorhidrato, con 1,3-dimetil-4-piperidona y ciclizar la hidrazona formada mediante tratamiento con un agente ácido. Un disolvente apropiado para la reacción es un alcohol inferior, por ejemplo metanol o etanol, pero puede utilizarse también cualquier disol-
- 25.

- vente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción. La ciclización se lleva a cabo, de preferencia, tratando la mezcla reaccional sin aislar la hidrazona con cloruro de hidrógeno en un alcohol inferior por ejemplo cloruro de hidrógeno etanólico, si bien pueden utilizarse también otros agentes acídicos. Por ejemplo, puede hacerse pasar a través de la mezcla reaccional caliente cloruro de hidrógeno seco. Alternativamente, aunque esto no es en modo alguno conveniente, la hidrazona puede aislarse de la
5. mezcla reaccional y ciclizarse mediante tratamiento con un ácido orgánico fuerte, por ejemplo un ácido alcanoarbo-
10. xílico inferior, como el ácido acético, o un ácido inorgánico, por ejemplo ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Cuando se utiliza un ácido inorgánico la ciclización se
15. lleva a cabo ventajosamente en un disolvente orgánico inerte, tal como un alcohol inferior.

Los materiales de partida de la fórmula II son compuestos nuevos.

- Un ejemplo de un compuesto de la fórmula II es:
20. 6,7-dihidro-2-metil-1-(2-metilaminoetil)-indolo-[1,7-ab][1]benzacepina.

- Los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en sales de adición de ácido mediante tratamiento con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácidos halohídricos tal
25. como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico ácido maléico, ácido oxálico, ácido metansulfónico, ácido toluensulfónico y similares. Se prefieren las sales de

adición de ácido aceptables en farmacia, particularmente los halohidratos y especialmente los clorhidratos.

- Según se ha indicado antes, los compuestos del invento poseen una excelente actividad antidepresiva. Para demostrarlo se administraron los compuestos que han de probarse a grupos de 5 ratas cada uno en tres dosis de 50 mg/kg, dos la víspera del experimento y una el día del experimento. Seis horas después de la última aplicación se administró a los animales, por inyección subcutánea, 20 mg/kg de clorhidrato de 2-hidroxi-2-etil-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]quinolizina. La misma dosis se administró a un grupo testigo de 5 ratas no tratadas previamente. Las evaluaciones incluyen síntomas del sistema nervioso central y periférico, que son características de los antidepresivos tricíclicos [véase Ann. N.Y. Acad. Sci. 96, 279 (1962)].

- Con el fin de determinar la actividad antidepresiva se observó la movilidad (trepado), sensibilidad al estímulo, comportamiento rastreador y supresión de ptosis. Estas alteraciones se registraron según un esquema de evaluación que utiliza números.

- Los compuestos del invento demostraron en esta prueba una fuerte actividad antidepresiva que se manifestó en el fuerte aumento de la movilidad característica, la sensibilidad al estímulo, el comportamiento rastreador así como la completa supresión de la ptosis. Así pues, por ejemplo, el clorhidrato de trans-1,2,6,7-tetrahydro-2-metil-1-(2-metilaminoetil)indolo[1,7-ab][1]benzacepina tiene una actividad del 250% con respecto a la del clorhi-

drato de amitriptilina, o sea, del clorhidrato de 10,11-dihidro-5-(3-dimetilamino-propiliden)-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepteno.

- La baja toxicidad de los compuestos del invento puede ilustrarse mediante la DL₅₀ después de 5 aplicaciones orales (valor de 10 días) del clorhidrato de trans-1,2,6,7-tetrahidro-2-metil-1-(2-metil-aminoetil)-indolo [1,7-ab][1]benzacepina, que es de 212 mg/kg en las ratas y de 140 mg/kg en los ratones.
5. Los compuestos del invento son útiles para el tratamiento de depresiones.
10. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia pueden utilizarse en medicina en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un vehículo farmacéutico compatible, o sea un material de vehículo inerte orgánico o inorgánico apropiado para administración enteral (por ejemplo oral) o parenteral. Ejemplos de estos materiales de vehículo son agua, gelatina, lactosa, almidón, talco, estearato de magnesio, gomas, aceites vegetales y vaselina.
15. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, cápsulas, grageas o supositorios) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, emulsiones o suspensiones). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o pueden contener coadyuvantes compatibles tales como conservadores, agentes estabilizantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, agentes emulgentes, sales para variar la presión osmótica o agentes amortiguadores.
20. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, cápsulas, grageas o supositorios) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, emulsiones o suspensiones). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o pueden contener coadyuvantes compatibles tales como conservadores, agentes estabilizantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, agentes emulgentes, sales para variar la presión osmótica o agentes amortiguadores.
25. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, cápsulas, grageas o supositorios) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, emulsiones o suspensiones). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o pueden contener coadyuvantes compatibles tales como conservadores, agentes estabilizantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, agentes emulgentes, sales para variar la presión osmótica o agentes amortiguadores.

- Las formas de dosificación farmacéutica apropiadas contienen de alrededor de 1 a 200 mg de un compuesto del invento. Las dosis orales convenientes se encuentran en la gama de alrededor de 0,1 mg/kg por día a alrededor de 7,5 mg/kg por día. Las dosis parenterales convenientes se encuentran en la gama de alrededor de 0,01 mg/kg por día a alrededor de 0,75 mg/kg por día. Sin embargo, las gamas citadas pueden extenderse en más o en menos según sean las exigencias individuales.

10.

EJEMPLO 1

- Se someten en autoclave durante 8 horas a 150°C 92,2 g (0,253 mol) de 1-[2-(N-etoxicarbonil-N-metil-amino)-etil]-1,2,6,7-tetrahidro-2-metilindolo[1,7-ab][1]-benzacepina con una solución de 50 g de hidróxido potásico en 50 cc de agua y 450 cc de etanol. Luego se evapora en vacío la solución obtenida, se trata con éter y agua y se extrae el éter varias veces con ácido clorhídrico 0,5 N. Se combinan los extractos ácidos, se alcalinizan con amoníaco y se extraen con éter. La evaporación del extracto etéreo da un residuo que se destila para obtener 64,6 g (rendimiento del 81,7%) de trans-1,2,6,7-tetrahidro-2-metil-1-(2-metil-aminoetil)indolo[1,7-ab][1]-benzacepina siruposo de color amarillo claro, punto de ebullición 144°C-152°C/10⁻⁴ mm de Hg, cuyo clorhidrato funde a 198°C-200°C.

El uretano utilizado antes, o sea la 1-[2-(N-etoxi-carbonil-N-metilamino)-etil]-1,2,6,7-tetrahidro-2-metilindolo[1,7-ab][1]-benzacepina puede prepararse como sigue :

- a) Se tratan 14,5 g (0,05 mol) de 1,2,3,4,4a,8,9,14a-octahidro-3-metilpirido [4',3':2,3]indolo[1,7-ab][1]benzacepina en 145 cc de benceno con 3,8 cc (exceso) de yoduro de metilo a 20°C. Al cabo de 1 hora se separa por filtración el metiyoduro resultante y se evaporan las aguas madres hasta volumen reducido, se tratan con otros 0,5 cc de yoduro de metilo y se hierven bajo reflujo. Se obtiene una segunda cosecha del metiyoduro. Rendimiento total 21,6 g (100%); punto de fusión 251^o-252^oC.
- 5.
- b) Se agitan 20,7 g (0,0479 mol) del metiyoduro con 207 cc de etanol y 207 cc de agua a 75^o-80^oC y se trata con óxido de plata, preparado a partir de 20,4 g (2,5 x 0,0479 mol) de nitrato de plata. Al cabo de 1 hora se separa por filtración el material sólido y se lava con etanol/agua (1:1); se evapora en vacío el filtrado fuertemente alcalino y se calienta el residuo a 120^oC/0,2 mm de Hg para obtener 10,4 g de un jarabe amarillo claro. Se cromatografía el jarabe sobre 200 g de alúmina, utilizando benceno en calidad de eluyente. Se obtiene material parcialmente purificado de las primeras seis fracciones de 100 cc, que se combinan y evaporan para obtener 6,4 g de un jarabe. Se disuelve este jarabe en éter de petróleo, se pasa a través de 5-10 g de alúmina, se evapora y se destila de una pequeña retorta. Se obtienen 4,5 g de un material que tiene un punto de ebullición de unos 160^oC (temperatura de baño de aire) a 10⁻⁵ mm de Hg, que forma un jarabe viscoso amarillo claro con una fluorescencia verde azulada. Este jarabe es una mezcla de 1-(2-dimetilaminoetil)-6,7-dihidro-2-metilindolo[1,7-ab][1]benzacepina y 1-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

-(2-dimetilaminoetil)-1,2,6,7-tetrahidro-2-metilen-indolo
[1,7-ab][1]benzacepina.

c) Alternativamente, esta mezcla de bases puede prepararse como sigue:

5. Se agitan 117 g (0,403 mol) del metiyoduro obtenido de conformidad con el párrafo a) con 900 cc de etanol y 900 cc de agua a 75°C y luego se trata con óxido de plata, preparado a partir de 82 g (exceso al 20%) de nitrato de plata. Durante 20 minutos se separan todos
10. los iones de yoduro. Al cabo de 10 minutos más se filtra la mezcla, se lava la torta de filtración con etanol/agua (1:1) y se combinan las lavazas con el filtrado y se evapora en vacío. Luego se calienta el residuo durante media hora a 120°C/0,2 mm de Hg, lo que da 116 g de un jarabe,
15. (rendimiento del 94,4%; estimado 0,381 mol) que resulta una mezcla bruta de las bases obtenidas según el párrafo b) anterior.
d) Se disuelven 116 g del jarabe obtenido según el párrafo b) o el párrafo c) anteriores, en 950 cc de tetrahidrofurano absoluto y 1600 cc de amoníaco líquido.
20. Se adicionan durante 15 a 20 minutos, en pequeños trozos, 17,5 g (2 x 0,381) de sodio. La adición de otros 0,5 g de sodio da un color azul permanente. Al cabo de 10 minutos se descompone la mezcla con 60 g de cloruro amónico
25. y se deja evaporar el amoníaco. Luego se separa por filtración el sólido y se evapora el filtrado en vacío. Se recombina el sólido y el residuo de evaporación y se trata con agua y luego con 800 cc de éter de petróleo. Se seca la solución etérea y se pasa a través de una columna

- conteniendo 200 g de alúmina; luego se lava ésta última con más éter de petróleo. La evaporación de los eluatos seguido de destilación dá 84,6 g (72,5%) de 1-(2-dimetilaminoetil)-1,2,6,7-tetrahidro-2-metilindolo-[1,7-ab][1]benzacepina en forma de un jarabe amarillo claro de punto de ebullición $148^{\circ}\text{C}/10^{-4}$ a 10^{-5} mm de Hg.
5. e) Se tratan 84,6 g (0,276 mol) de 1-(2-dimetilaminoetil)-1,3,6,7-tetrahidro-2-metilindolo[1,7-ab][1]benzacepina en 423 cc de benceno seco con 33 cc (exceso al 25%) de cloroformato de etilo bajo ligero enfriamiento. Luego se hierve la mezcla en reflujo durante 16 horas. La cromatografía de capa delgada indica únicamente reacción parcial y, por consiguiente, la solución se extrae con ácido clorhídrico 0,5 N hasta que se separa toda la base sin reaccionar, almacenándose la fase bencénica neutra.
10. Se alcaliniza el extracto ácido, se extrae con benceno y se evapora el extracto para obtener 49 g de la base recuperada, 1-(2-dimetilaminoetil)-1,2,6,7-tetrahidro-2-metilindolo-[1,7-ab][1]benzacepina. Se redisuelve ésta en 245
15. cc de benceno, se trata con 25,4 cc de cloroformato de etilo y se hierve durante 24 horas. Se extrae de nuevo la solución con ácido clorhídrico 0,5 N y se almacena de nuevo la fase bencénica neutra. Se elabora como antes el extracto ácido para obtener 9 g de base recuperada que se
20. trata de nuevo con cloroformato etílico en la forma antes descrita y luego se extraen con ácido clorhídrico 0,5 N. Se combinan los tres extractos bencénicos neutros, se lavan con agua y se secan. La evaporación dá 92,2 g de un jarabe viscoso que se estima que es el uretano, 1-[2-(N-
- 25.

-etoxi-carbonil-N-metilamino)-etil]-1,2,6,7-tetrahidro-2-metilindolo[1,7-ab][1]benzacepina (rendimiento del 91,7%).

EJEMPLO 2

5. 11,3 g (0,0298 mol) del uretano, 1-[2-(N-etoxi-carbonil-N-etilamino)-etil]-1,2,6,7-tetrahidro-2-metilindolo[1,7-ab][1]benzacepina obtenida después de tres tratamientos sucesivos de 1-(2-dietilaminoetil)-1,2,6,7-tetrahidro-2-metilindolo[1,7-ab][1]benzacepina con cloroformato de etilo se someten a autoclave durante 8 horas a 140°C con una solución de 5,9 g de hidróxido potásico en 5,9 cc de agua y 53 cc de etanol. Se elabora la mezcla resultante en la forma descrita en el ejemplo 1 para obtener el producto básico, junto con algo de uretano sin hidrolizar al que se le dá un segundo tratamiento con álcali. La destilación de los productos básicos combinados dá 5,9 g (rendimiento del 64,7%) de trans-1-(2-etil-aminoetil)-1,2,6,7-tetrahidro-2-metilindolo[1,7-ab][1]benzacepina en forma de jarabe de color amarillo claro, punto de ebullición 140°C (temperatura en baño de aire) 2×10^{-5} mm de Hg, cuyo clorhidrato funde a 169-171°C.
- 10.
- 15.
- 20.

El uretano utilizado anteriormente puede prepararse como sigue:

- Se hierven bajo reflujo, durante 24 horas,
25. 22,8 g (0,075 mol) de 1,2,3,4,4a,8,9,14a-octahidro-3-etilpirido[4',3':2,3]indolo[1,7-a][1]benzacepina con 200 cc de benceno y 16 cc de yoduro de etilo. La molturación del etiyoduro bruto resultante bajo éter dá 32,9 g (95,3%) de material.

De igual modo al descrito en el párrafo c) del ejemplo 1 se lleva a cabo la eliminación Hofmann sobre el etiyoduro utilizando 329 cc de etanol, 329 cc de agua y una porción de óxido de plata, obtenido de 30,3 g de nitrato de plata. Se obtienen 21,3 g (89,8%) de un producto siruposo sin destilar constituido, principalmente, por 1-(2-dietilaminoetil)-1,2,6,7-tetrahidro-2-metilen-indolo[1,7-ab][1]benzacepina junto con algo de 1-(2-dietilaminoetil)-6,7-dihidro-2-metilindolo[1,7-ab][1]benzacepina.

Se reducen 21,3 g (0,064 mol) del producto siruposo obtenido de conformidad con el párrafo precedente utilizando 213 cc de tetrahidrofurano, 426 cc de amoníaco y 3 g de sodio de igual modo al descrito en el párrafo d) del ejemplo 1. Se obtienen 15,3 g (rendimiento del 71,5%) de 1-(2-dietilaminoetil)-1,2,6,7-tetrahidro-2-metilindolo[1,7-ab][1]benzacepina siruposa que destila a 140°C 2×10^{-5} mm de Hg y cuyo oxalato funde a alrededor de 155°C.

Se destilan 10,9 g (0,0326 mol) de 1-(2-dietilaminoetil)-1,2,6,7-tetrahidro-2-metilindolo[1,7-ab][1]benzacepina utilizando clorofornato de etilo de modo análogo al descrito en el párrafo e) del ejemplo 1, excepto que se utiliza tolueno en calidad de disolvente en lugar de benceno.

EJEMPLO 3

Se disuelven 7,4 g (0,0255 mol) de 6,7-dihidro-2-metil-1-(2-metilaminoetil)-indolo[1,7-ab][1]benzacepina en 74 cc de tetrahidrofurano y 148 cc de amoníaco

- líquido y se reduce con 1,17 g (2 x 0,0255 mol) de sodio. La adición de otros 0,12 g de sodio origina la formación de un color azul permanente. Después de descomposición con 3 g de cloruro amónico, se elabora la mezcla en la
5. forma descrita en el ejemplo 1. La destilación del producto básico a alrededor de 150°C 10⁻⁵ mm de Hg da la trans-1,2,6,7-tetrahidro-2-metil-1-(2-metilaminoetil)-indolo[1,7-ab][1]benzacepina, cuyo clorhidrato funde a 198°C-200°C.
10. De la misma forma que se describe antes se puede convertir 6,7-dihidro-1-(2-etilaminoetilo)-2-metilindol [1,7-ab][1]benzacepina en el producto del ejemplo 2.
- La 6,7-dihidro-2-metil-1-(2-metilaminoetil)-indolo[1,7-ab][1]benzacepina utilizada antes puede prepararse como sigue:
15. Se agitan 61,33 g (0,25 mol) de clorhidrato de N-amino-iminodibencilo en 250 cc de etanol y se trata con 31,8 g (0,25 mol) de 1,3-dimetil-4-piperidona. Se hierve la mezcla bajo reflujo durante 1 hora, se enfría
20. a 55°C y luego se trata con 167 cc (0,5 mol) de cloruro de hidrógeno etanólico 3-N. Se hierve la mezcla con agitación durante media hora, se filtra y se evapora el filtrado. Se combina el residuo obtenido con el material de la torta de filtración y se trata con agua y éter. Se
25. separa por filtración cierta cantidad de materia insoluble y luego se alcaliniza la fase acuosa acídica y se extrae con éter. Se lava el extracto, se seca y evapora. La destilación del residuo da 36,5 g de la base bruta 6,7-dihidro-2-metil-1-(2-metilaminoetil)-indolo[1,7-ab]-

[1]-benzacepina de punto de ebullición de alrededor de $160^{\circ}\text{C}/10^{-4}$ mm de Hg.

- Para la purificación se convierte la 6,7-dihidro-2-metil-1-(2-metilaminoetil)-indolo[1,7-ab][1]benzacepina en el clorhidrato mediante disolución en etanol y tratamiento con cloruro de hidrógeno etanólico. Después de obtenerse una primera cosecha de 28,6 g del clorhidrato dejan de cristalizarse las aguas madres y se convierten de nuevo en la base mediante sacudimiento con un exceso de amoníaco y éter. Se redestila la base y se trata de nuevo con cloruro de hidrógeno etanólico para obtener una segunda cosecha de 2 g del clorhidrato. Se combinan las dos cosechas y se recristalizan en etanol para obtener 27,9 g (rendimiento del 38,4%) de clorhidrato de 6,7-dihidro-2-metil-1-(2-metilaminoetil)-indolo[1,7-ab][1]benzacepina de punto de fusión $210^{\circ}\text{C}-212^{\circ}\text{C}$. Se suspende ahora el clorhidrato puro en agua y se sacude con un exceso de amoníaco y éter lo que da la base pura 6,7-dihidro-2-metil-1-(2-metilaminoetil)-indolo[1,7-ab][1]benzacepina en forma de un jarabe viscoso de color amarillo pálido de punto de ebullición de alrededor de $160^{\circ}\text{C}/10^{-5}$ mm de Hg.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 4

- Los materiales de partida utilizados en los ejemplos 1 y 3 anteriores, o sea el uretano, 1-[2-(N-etoxicarbonil-N-metilamino)-etil]-1,2,6,7-tetrahidro-2-metilindolo[1,7-ab][1]benzacepina y la 6,7-dihidro-2-metil-1-(2-metilaminoetil)-indolo[1,7-ab][1]benzacepina, respectivamente, pueden prepararse a partir de 1-(2-dime-
- 25.

tilaminoetil)-6,7-dihidro-2-metil-indolo[1,7-ab][1]benzacepina, por desmetilación utilizando cloroformato de etilo y tratamiento con hidróxido potásico, de igual modo al descrito en el último y primer párrafo del ejemplo 1.

5. La 1-(2-dimetilaminoetil)-6,7-dihidro-2-metil-indolo[1,7-ab][1]benzacepina utilizada antes puede, a su vez, prepararse como sigue:

- Se hierve bajo reflujo durante 1 hora una mezcla de 4,9 g (0,02 mol) de clorhidrato de N-aminoimidobencilo, 1,8 g (0,025 mol) de metil-etil-cetona y 20 cc de etanol. Se filtra la mezcla mientras todavía está caliente y luego se evapora en vacío. Se trata el residuo con agua y éter y se lava la fase etérea, se seca y se evapora. La destilación del producto a unos 150°C 10⁻⁴ mm de Hg (2,9 g; rendimiento del 58,6%) y la recristalización en petróleo ligero da 2,4 g de 6,7-dihidro-1,2-dimetilindolo[1,7-ab][1]-benzacepina de punto de fusión: 76°-77°C.
- 10.
- 15.

- Se adicionan 2,34 cc (1,5 x 0,0085 mol) de dimetilamino etanólica 5,4 N, por debajo de la superficie y con enfriamiento, a 13,6 cc de ácido acético glacial. Se adicionan también 0,95 cc (1,5 x 0,0085 mol) de una solución de formaldehído al 40%, seguido de 2,1 g (0,0085 mol) de 6,7-dihidro-1,2-dimetilindolo[1,7-ab][1]-benzacepina. Se calienta la mezcla durante 7 horas a 90°C, se evapora en vacío y se recoge en agua y éter. Se separa el éter y se extrae con ácido clorhídrico 2-N. Se alcalinizan los extractos ácidos/acuosos combinados y se extrae con éter. Se evapora el último extracto etéreo y se des-
- 20.
- 25.

tila a unos 130°C 10⁻⁴ mm de Hg, lo que da 1,8 g (rendimiento del 69,5%) de 1-(2-dimetilaminoetil)-6,7-dihidro-2-metilindolo[1,7-ab][1]benzacepina cuyo oxalato funde a 154^o-155^oC.

5. EJEMPLO 5

En la forma usual se producen pastillas con un peso de 300 mg y conteniendo 56,5 mg del ingrediente activo, utilizando los ingredientes siguientes:

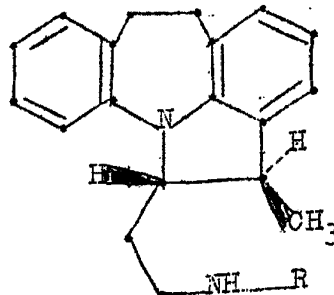
10.	Clorhidrato de trans-1,2,6,7-tetrahidro-2-metil-1-(2-metilaminoetil)-indolo[1,7-ab][1]benzacepina	56,5 g
	Lactosa	120,5 g
	Talco	7,2 g
	Estearato magnésico	0,8 g
15.	Almidón de maíz	<u>115,0 g</u>
		300,0 g

REIVINDICACIONES

20. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente inglesa nº 13207 del 25-3-74, completada el 11-3-75.

1. - Procedimiento para la preparación de compuestos derivados de indolobenzacepinas, de la fórmula general

25.

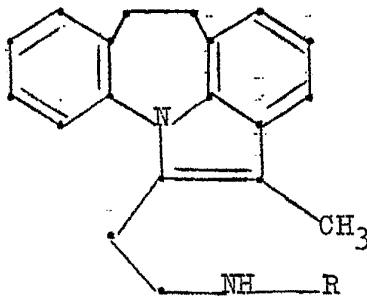


(I)

en la que

R representa un grupo metílico o etílico, y de sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se reduce un compuesto de la fórmula general

5.



II

10. en la que

R tiene el significado antes indicado, y porque, si se desea, se convierte un compuesto obtenido de la fórmula I en una sal de adición de ácido.

15.

2.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque particularmente se utiliza la 6,7-dihidro-2-metil-1-(2-metilaminoetil)indolo[1,7-ab][1]benzacepina como material de partida de la fórmula II, para la preparación de clorhidrato de trans-1,2,6,7-tetrahidro-2-metil-1-(2-metilaminoetil)-indolo-[1,7-ab][1]benzacepina.

20.

3.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque también selectivamente se utiliza como material de partida un compuesto de la fórmula II, en donde R es etilo, para la preparación del compuesto de la fórmula I, en donde R es etilo y sus sales de adición de ácido.

25.

4.- Procedimiento para la preparación de com-

puestos derivados de indolobenzacepinas.

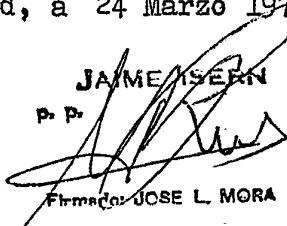
Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 21 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 24 Marzo 1975

p. a.

JAIMESERN

p. p.



Firmado: JOSE L. MORA